



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FÍSICO MATEMÁTICAS

TESIS

“SIMULACIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES EN TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES”

QUE PRESENTA:

JOSÉ MIGUEL LOMBARD PALACIOS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS EN EL ÁREA DE FÍSICA

ASESOR:

MORELIA, MICH. A AGOSTO DE 2008.



Agradecimientos

Al Instituto de Física y Matemáticas de Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por haberme aceptado en su programa de posgrado.

Al Dr. Luis Manuel Villaseñor por haberme aceptado como tesista, y a proponerme un tema de mi agrado, así como brindarme su conocimiento y paciencia para sacar adelante la tesis.

A mi compañero M.C. Hugo Raymundo Márquez Falcón por apoyarme en el desarrollo de la tesis.

Índice

1.- Introducción.....	3
1.1.- Descripción de la PET.....	6
1.1.- Aspectos históricos físicos y matemáticos.....	8
1.2.- Limitaciones de la Tomografía por emisión de Positrones.....	9
1.3.- Aplicaciones de la Tomografía por Emisión de Positrones.....	10
2.- Bases Físicas de la Tomografía por Emisión de Positrones.	
2.1.- Desintegración beta.....	12
2.2.- Rango y aniquilación del positrón.....	14
2.3.- Dirección de la radiación gamma.....	16
2.4.- Interacción de la radiación gamma con la materia.....	17
2.5.- Dispersión Compton y Resolución de la energía de los rayos gamma.....	18
2.6.- Tipos de detectores, eficiencias y ventanas de coincidencia.....	23
3.- Técnicas de Simulación	
3.1.- Método Monte Carlo simple.....	24
4.- Reconstrucción de imágenes en Tomografía por Emisión de Positrones	
4.1.-Introducción.....	26
4.2.-Métodos de reconstrucción directos.....	29
4.3 Proceso de retroproyección y filtrado.....	31
4.4 Algoritmo de retroproyección filtrada.....	33
4.5 Métodos de reconstrucción estadísticos iterativos.....	35
4.6 Concepto de Verosimilitud en estadística matemática.	
4.6.1 Distribución de Poisson.....	36
4.7 Concepto de entropía en la teoría de la información.....	38
4.8 Método de máxima verosimilitud clásico.....	42
4.9 Método de maximización de la verosimilitud modificado.....	45
5.- Discusión y resultados en 2-D	
5.1.- Fantomas usados , comparaciones del método clásico y el modificado	49
6.-Discusión y resultados en 3-D	
6.1.- Fantomas usados, comparaciones del método clásico y el modificado.....	76
Conclusiones.....	101
APENDICE 1: Códigos MATLAB 2-D.....	102
APENDICE 2: Códigos MATLAB 3-D.....	110
Referencias.....	122

1. Introducción

En esta tesis se compara uno de los primeros métodos de reconstrucción de imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), llamado MLEM (Maximum Likelihood - Expectation Maximization) y discutido en 1977 por Dempster et al. [16], que llamaremos método clásico de ahora en adelante, con una variante del método de Máxima Verosimilitud que hemos encontrado. En este trabajo demostramos que nuestra variante reconstruye la imagen en menos iteraciones y con mayor precisión que el método clásico.

Las imágenes de tomografía de emisión se generan mediante un algoritmo de reconstrucción, a partir de un conjunto de proyecciones adquiridas del objeto o paciente bajo examen. El procedimiento clásico de reconstrucción de imagen es la retroproyección filtrada (FBP). Este método es rápido y sencillo, pero no utiliza información estadística.

Es un buen método para aplicaciones en las que el número de cuentas es alto (como tomografía de rayos X o CT), pero es peor cuando hay un bajo número de cuentas, como en imágenes de medicina nuclear. Los métodos iterativos de reconstrucción de imagen se han propuesto como alternativas a FBP. Estas técnicas tienen un coste computacional más alto que FBP pero producen imágenes de mejor contraste y relación señal-ruido. Los métodos iterativos eliminan los artefactos de líneas presentes en las imágenes FBP, reduciendo los falsos positivos y los falsos negativos cuando las lesiones están en la proximidad de órganos calientes. Este artículo presenta una visión de conjunto de los principios de la reconstrucción de imágenes para tomografía por emisión de positrones (PET); se introducen brevemente las bases matemáticas del método FBP para seguidamente presentar los métodos estadísticos de reconstrucción iterativa, principalmente los basados en la estimación de la máxima verosimilitud. También se comenta la técnica de subconjuntos ordenados para acelerar su cómputo, así como el uso de probabilidades *a priori* bayesianas, lo que permite la incorporación de información *a priori* (tal como restricciones de suavidad o información topológica parcialmente especificada) y así mejorar la calidad de la imagen. Finalmente se muestran ejemplos con fantasmas y con estudios de pacientes para comparar los métodos presentados.

Los alcances de la medicina nuclear en el área de imagen médica satisfacen en la actualidad necesidades de diagnóstico para prevención o tratamiento de enfermedades cuyas evidencias físicas no necesariamente se perciben el exterior del organismo de un sujeto. De esta forma el objetivo de toda modalidad de imagen es visualizar los órganos internos del cuerpo o su función de una manera no invasiva, para obtener información estructural, anatómica y fisiológica. En la práctica, en cualquier modalidad tomográfica se puede obtener solamente una estimación de la imagen real del objeto bajo estudio.

La medicina nuclear constituye una subespecialidad dentro del campo de la radiología que utiliza cantidades muy pequeñas de material radioactivo para diagnosticar o tratar enfermedades u otras anomalías dentro del cuerpo.

Los procedimientos por imágenes de medicina nuclear son no invasivos y generalmente constituyen exámenes médicos indoloros que ayudan a los médicos a diagnosticar problemas de salud. Estas exploraciones por imágenes utilizan materiales radioactivos denominados radiofármacos o radiosondas.

Según el tipo de examen de medicina nuclear al que se someta, la radiosonda se puede inyectar en una vena, ingerir por vía oral o inhalar como gas y finalmente se acumula en el área del cuerpo a examinar, donde emite energía en forma de rayos gamma. A esta energía la detecta un dispositivo denominado gammacámara, un escáner y/o sonda para PET (tomografía por emisión de positrones). Estos dispositivos trabajan conjuntamente con una computadora para medir la cantidad de radiosondas absorbidas por el cuerpo y para producir imágenes especiales que proporcionan detalles tanto de la estructura como de la función de los órganos y otras partes internas del cuerpo.

La capacidad para visualizar secciones del cuerpo sin la interferencia de otras regiones es una de las grandes de la radiología. Este propósito tiene ahora grandes avances con las nuevas técnicas conocidas como Reconstructivas que hacen uso de ordenadores capaces de procesar enormes cantidades de datos. Tal es el caso de la tomografía de rayos X o también la de rayos gamma, estas técnicas actualmente no proyectan planos no deseados de tejidos que no están bajo examen. Si se toma un número suficiente de proyecciones, la distribución de los coeficientes de atenuación (en el caso de la tomografía de transmisión) o la densidad del radioisótopo (en el caso de tomografía de emisión) puede ser determinada en el plano bajo estudio.

Un examen por PET mide las funciones corporales de relevancia, tales como el flujo sanguíneo, el uso de oxígeno, y el metabolismo del azúcar (glucosa), para ayudar a los médicos a evaluar la correcta función de los órganos y tejidos.

La PET es utilizada frecuentemente por los oncólogos, los neurólogos, los neurocirujanos, y los cardiólogos. Sin embargo a medida que continúan los avances en las tecnologías de la PET, este procedimiento se utiliza cada vez más en otras áreas. También puede utilizarse conjuntamente con otros exámenes de diagnóstico, como tomografías computarizadas o estudios de imágenes por resonancia magnética para proporcionar información más concluyente sobre tumores malignos (cancerosos) y otras lesiones. La tecnología más moderna combina la PET y la TC en un estudio conocido como PET/TC, que promete mejoras especialmente para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer del pulmón.

En un principio los procedimientos de PET se realizaban en centros especializados ya que además del escáner de PET, debían contar con el equipo necesario para fabricar radiofármacos, como el ciclotrón y un laboratorio de radioquímica. Actualmente, los radiofármacos se producen en muchas áreas y se envían a centros de PET para que sólo se requiera un escáner.

1.1 Descripción de la PET

La tomografía por emisión de positrones (PET en adelante, acrónimo del inglés Positron Emission Tomography) es una técnica de imagen médica empleada en medicina nuclear y que tiene por objetivo la obtención de imágenes funcionales del interior del organismo del ser humano o de otro animal. Por imagen funcional se entiende la medición de la distribución espacial y temporal de un cierto proceso químico o biológico en el interior de un organismo vivo.

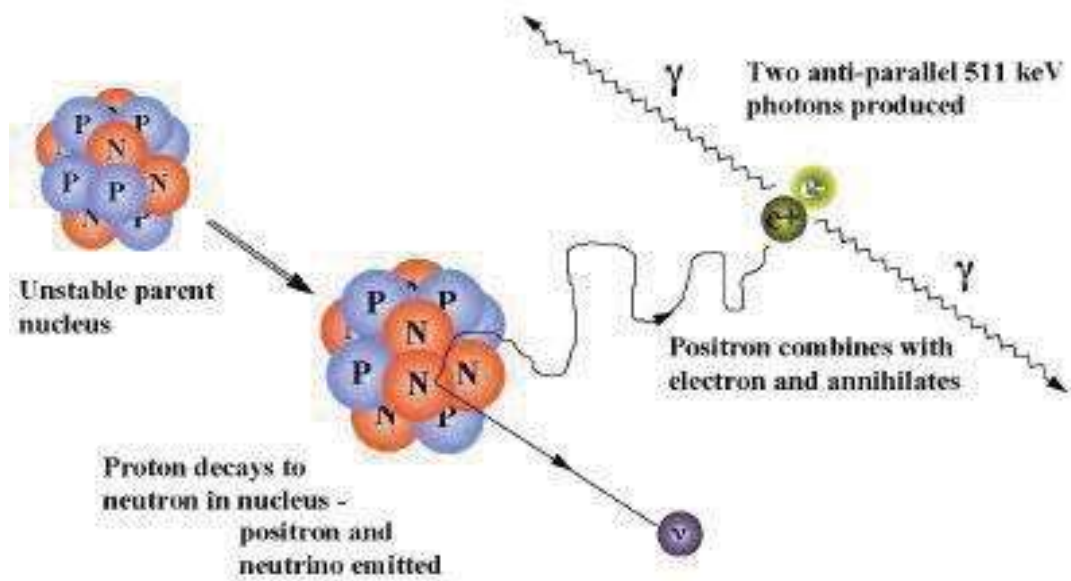


Figura 1: Esquema del decaimiento β^+ y de la aniquilación del positrón. La técnica PET se basa en este proceso físico.

El PET se basa en la detección en coincidencia de rayos gamma emitidos en direcciones antiparalelas los cuales son resultado de la aniquilación de un positrón con un electrón. Para conseguir que esta medición proporcione información útil del organismo en estudio, se realiza el marcaje de moléculas trazadoras (glucosa, tirosina...) con isótopos radiactivos β^+ de vida media corta. Los trazadores son inyectados en el paciente donde se distribuyen según su función biológica. Realizando una medición de los fotones gamma con suficiente muestreo espacial y mediante el empleo de alguna técnica de reconstrucción de imágenes se pueden obtener imágenes de la distribución espacial del trazador dentro del organismo. Si además el estudio se realiza en periodos sucesivos de tiempo se obtiene una distribución cronológica de imágenes.

La producción de isótopos β^+ se realiza en ciclotrones mediante reacciones nucleares provocadas con el bombardeo de partículas sobre una muestra. Las posibilidades que ofrecen esta técnica en oncología, neurología, cardiología y otras disciplinas son muy amplias y están en constante crecimiento. A continuación se detallan algunos de los radiofármacos más utilizados en PET junto con su función biológica.

1.2 Aspectos históricos, físicos y matemáticos de la PET

En 1930 se construyó el primer acelerador de partículas capaz de producir en forma artificial elementos radioactivos, el llamado ciclotrón (Ernest Lawrence et al). En 1932, un físico experimental CD. Anderson demostró la existencia de partículas con la masa de un electrón pero con carga positiva y los llamó “positrones”. En 1953 se describe un equipo de multidetectores para localizar tumores cerebrales con sustancias radioactivas emisoras de positrones. Desde 1968, han progresado en forma significativa los métodos de detección y de análisis de la información para la obtención de imágenes cada vez de mejor calidad.

De gran importancia es el trabajo de Louis Sokoloff quien, en 1977, describe el método del C-14-deoxiglucosa para medir utilización local de glucosa en cerebro por método autorradiográfico en ratas. En 1979 se logró la marcación de la deoxiglucosa con Flúor-18 y se aplicó por primera vez PET en estudios cerebrales (Kuhl et al). El radiofármaco flúor-18-2-fluoro-2-deoxiglucosa, un marcador del metabolismo de la glucosa, con una vida media de 110 minutos, hizo posible administrar dosis trazadoras con seguridad para los pacientes y baja dosis de radiación.

Este método se vio como una interesante nueva modalidad de investigación que permitiría a los científicos ver, estudiar y entender la biología de la enfermedad humana.

Hacia fines de la década de 1970 era necesario contar con costosas instalaciones y un numeroso grupo de personas para implementar un estudio PET: físicos que manejaban el ciclotrón para producir los radioisótopos y supervisar el funcionamiento del equipo de imágenes, químicos para sintetizar las sustancias como la FDG y médicos dedicados, especializados en PET, para su realización y posterior análisis. Esto limitó su aplicación a unos pocos grandes centros universitarios en el mundo.

En la década de los 80 se produjeron avances notables. Se desarrollaron cámaras PET con mejor resolución y calidad de imágenes, simplificando la realización de los estudios y disminuyendo la complejidad y costo del examen. Ciclotrones pequeños, autoblandados y de operación más simple hicieron posible su instalación en mayor número de centros.

En la actualidad existen laboratorios que producen y distribuyen FDG a los centros de imágenes cercanos a sus instalaciones, los que sólo requieren tener la cámara PET obviando el gasto que significaba tener el ciclotrón y el laboratorio.

1.3 Limitaciones de la Tomografía por Emisión de Positrones

Los procedimientos de medicina nuclear pueden llevar mucho tiempo. Las radiosondas pueden tardar desde horas hasta días en acumularse en el área del cuerpo a estudiar y el diagnóstico por imágenes puede llevar hasta varias horas, a pesar de que se encuentran disponibles nuevos equipos que pueden reducir considerablemente el tiempo del procedimiento. La resolución de las estructuras corporales con medicina nuclear podrían resultar menos claras que mediante otras técnicas de diagnóstico por imágenes, tales como TC o resonancia magnética nuclear (RMN). Sin embargo, la información obtenida por medicina nuclear no se puede igualar por medio de otras técnicas de diagnóstico por imágenes. La exploración por PET puede proporcionar falsos resultados si el paciente presenta desequilibrios químicos en su cuerpo. Específicamente, los resultados de estudios pertenecientes a pacientes diabéticos o pacientes que ingirieron alimentos algunas horas antes del estudio se pueden ver afectados debido a niveles alterados de azúcar en sangre o de insulina en sangre. Debido a la rápida descomposición de la sustancia radioactiva y a su efectividad sólo por breves períodos de tiempo, es importante que el paciente se presente a horario para el turno y para recibir la sustancia radioactiva en el tiempo programado. Por lo tanto, la llegada tarde a un turno podría requerir la reprogramación del procedimiento para otro día.

1.4 Aplicaciones de la Tomografía por Emisión de Positrones

El PET, según hemos expuesto anteriormente, permite obtener imágenes empleando compuestos biológicamente activos, sustratos, ligandos o radiofármacos marcados con emisores de Beta+. Estos agentes se administran normalmente por vía intravenosa al paciente en vivo, distribuyéndose según el flujo sanguíneo y siendo asimilados independientemente de su carácter radiactivo. Las aplicaciones clínicas del PET abarcan la oncología, neurología, cardiología y psiquiatría, entre otras. Las indicaciones clínicas en oncología, por ejemplo, incluyen:

- el diagnóstico diferencial (como el nódulo solitario de pulmón, el carcinoma de páncreas versus una pancreatitis crónica)
- el estadiaje de tumores, del cual depende el éxito del tratamiento; así, un estadiaje con ^{18}F -FDG (fluorodesoxiglucosa) puede estar indicado cuando, con otra técnica de imagen o por el aumento de los marcadores tumorales, se sospecha una lesión metastásica
- la diferenciación entre una cicatriz o necrosis y la enfermedad residual o recurrente, con aplicación en tumores de cerebro, pulmón, cadera y cuello.

En cuanto a las principales aplicaciones en neurología cabe destacar los estudios de estimulación sensorial, demencias, epilepsias, tumores cerebrales, accidentes cerebrovasculares, movimientos anormales y trastornos psiquiátricos.

En cardiología, las indicaciones clínicas del PET son la detección de la enfermedad coronaria y el estudio de la viabilidad miocárdica.

Las aplicaciones del PET son sobretodo de interés en el estudio metabólico de tejidos y órganos. Así con el ^{11}C y el ^{18}F se estudia, marcando la desoxiglucosa, el metabolismo de la glucosa cerebral. Con el ^{13}N se ha marcado la urea y los aminoácidos, que han permitido estudiar el flujo sanguíneo cerebral, la perfusión miocárdica y la función del hepatocito. El ^{15}O se emplea como tal para marcar el agua y el CO_2 y CO para estudios del metabolismo del oxígeno y de flujo sanguíneo cerebral, etc.

Comparada con la medicina nuclear “convencional” los centros que disponen de la tomografía PET requieren de blindajes mayores debido a que en la producción de los emisores de positrones también se producen campos neutrónicos y de radiación gamma secundaria.

A pesar de que el precio de cada exploración es elevado, los beneficios que se obtienen con ellas justifican su valor. Así en New Orleans (USA), se ha presentado recientemente un trabajo que demuestra el beneficio del uso del PET en un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón. El doctor Harm van Tinteren, del Centro de Cáncer de Amsterdam, ha demostrado que uno de cada cinco candidatos a resección quirúrgica no debe ir al quirófano; en el 20% de los casos, las exploraciones convencionales no logran demostrar lo que el PET acaba concluyendo: la presencia de metástasis, que hacen que el bisturí esté poco indicado puesto que no se logran beneficios en su utilización. Es obvio el ahorro que el PET conlleva, a veces mayor que su coste.

Además, en ciertas ocasiones el PET es capaz de decir lo contrario que el TAC (tomografía axial computarizada o escáner), sobre todo después de finalizada la terapia; con el PET se puede observar enfermedad residual en pacientes a los que el TAC etiquetaba de totalmente curados. En otras ocasiones las imágenes que parecen tumores, según el TAC, se deben únicamente a la presencia de tejido cicatricial o muerto. Con el PET no hay duda alguna puesto que podemos apreciar la actividad metabólica. Según el doctor Michael MacManus, del Peter MacCallum Cancer Institute de Victoria, Australia: “si observamos una masa que absorbe glucosa radiactiva rápidamente, entonces estamos ante un tumor maligno”.

Es cierto que la tomografía por emisión de positrones, PET, todavía se encuentra en sus comienzos. Su porvenir dependerá, en gran medida, de que se encuentre algún medio de producción de emisores de positrones mediante generador, evitando así el empleo de un “pequeño” ciclotrón para cada instalación de PET, que es realmente lo que encarece en mayor medida el producto. Pero mientras tanto se está convirtiendo en pieza fundamental de la investigación del metabolismo cerebral y clave diagnóstica de muchas enfermedades.

2. Bases Físicas de la Tomografía por Emisión de Positrones

2.1 Desintegración beta

Por decaimiento beta se entiende la emisión de electrones / positrones producidos mediante interacción débil en la transformación de neutrones a protones / protones a neutrones dentro de núcleos con exceso de neutrones / protones y que además se acompaña de la emisión de un antineutrino / neutrino electrónico. Son por tanto reacciones nucleares que se expresan del siguiente modo:



Un tercer proceso denominado captura electrónica puede ocurrir en núcleos con exceso de protones. Este proceso consiste en la captura de un electrón de la corteza atómica por parte del núcleo y en su unión con un protón para dar lugar a un neutrón y un neutrino.



El espectro de energía de emisión del decaimiento beta es continuo para las partículas β . Esto es debido a que la energía disponible se reparte entre la partícula β y el neutrino o antineutrino. Unos espectros típicos de emisión β se pueden observar en la siguiente figura. Una vez son emitidas las partículas van perdiendo su energía mediante colisiones hasta que son reabsorbidos por el medio. A la distancia entre el punto de emisión de la partícula β y el punto en el que finaliza su viaje se la denomina alcance o rango.

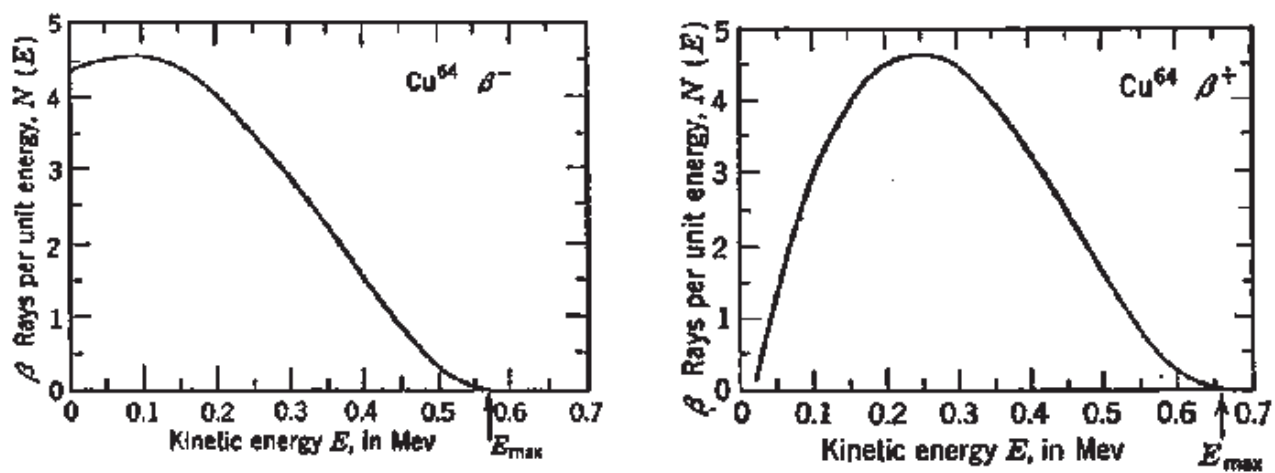


Figura 2: Espectros de emisión de energía para el decaimiento β^{+} (izquierda) y β^{-} (derecha).

2.2. Rango y aniquilación del positrón.

El rango del positrón es un efecto fundamental a tener en cuenta en PET debido a que es uno de los principales limitadores de la resolución de la imagen. Una fuente puntual emite positrones con una distribución continua de energías. Estos positrones salen del núcleo con cierta energía y la van perdiendo en sucesivas colisiones con el medio que les rodea. Cuando el positrón a perdido total o casi totalmente su energía se une a un electrón formando un positronio para finalmente aniquilarse dando lugar a dos fotones gamma colineares y de igual energía. A la distancia entre el punto de emisión del positrón y el punto de aniquilación final se le denomina rango del positrón. El rango del positrón depende del isótopo empleado y del material que rodea a dicho isótopo. Por ejemplo, el rango medio del positrón para isótopos de ^{18}F en medio acuoso es de 0.5 mm mientras que en huesos es de 0.2 mm. Esto es debido a la distinta densidad electrónica, la cual aumenta la probabilidad de choque del positrón con electrones de medio y que por tanto reduce la distancia recorrida hasta la pérdida de energía.

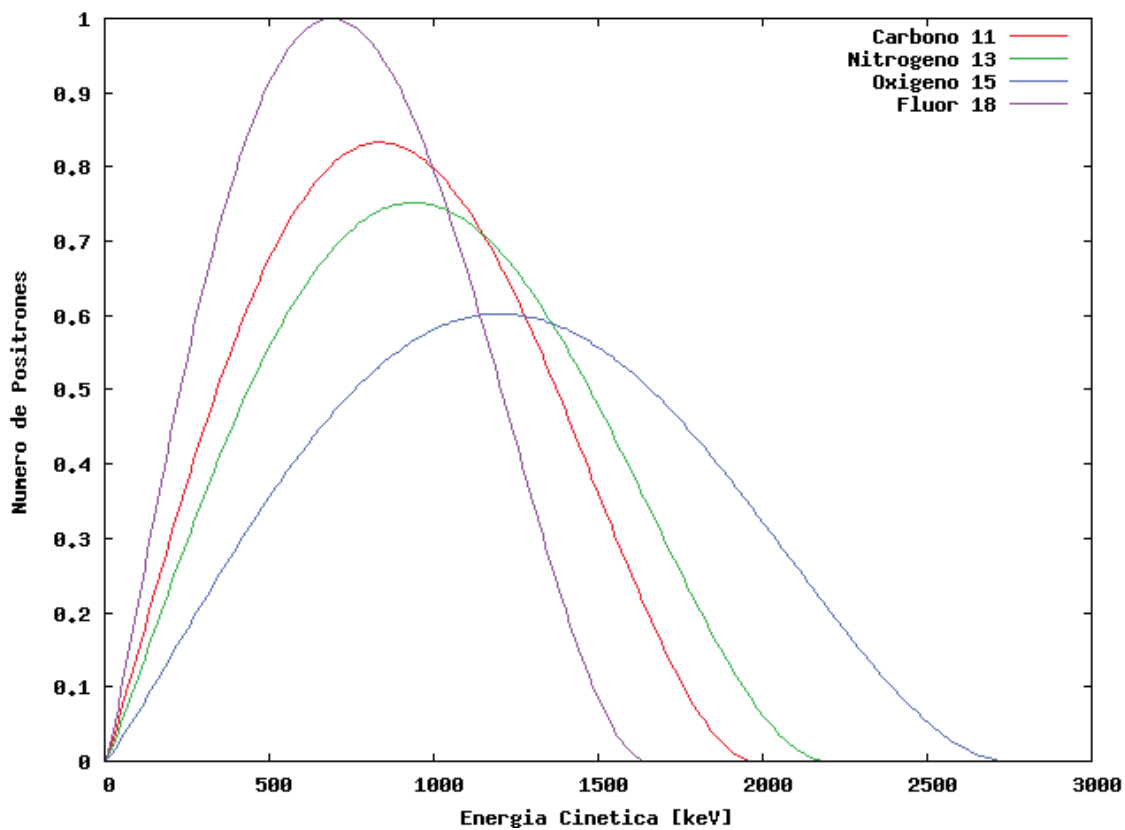


Figura 3: Espectro de la energía de los positrones para varios isótopos empleados en PET

Los positrones que son emitidos siempre se acaban aniquilando con un electrón dando lugar a fotones gamma, ya sea directamente o mediante la formación previa de un estado ligado denominado positronio. Tras la formación del positronio, en la gran mayoría de las ocasiones da lugar a la formación de dos fotones gamma de igual energía (511 keV) que se emiten en direcciones antiparalelas debido a la conservación energía-momento. Cuando el momento lineal en el instante de la aniquilación es distinta de cero la dirección de los fotones gamma se desvían del paralelismo. A este fenómeno se le conoce como no-colinearidad y tiene gran influencia en PET.

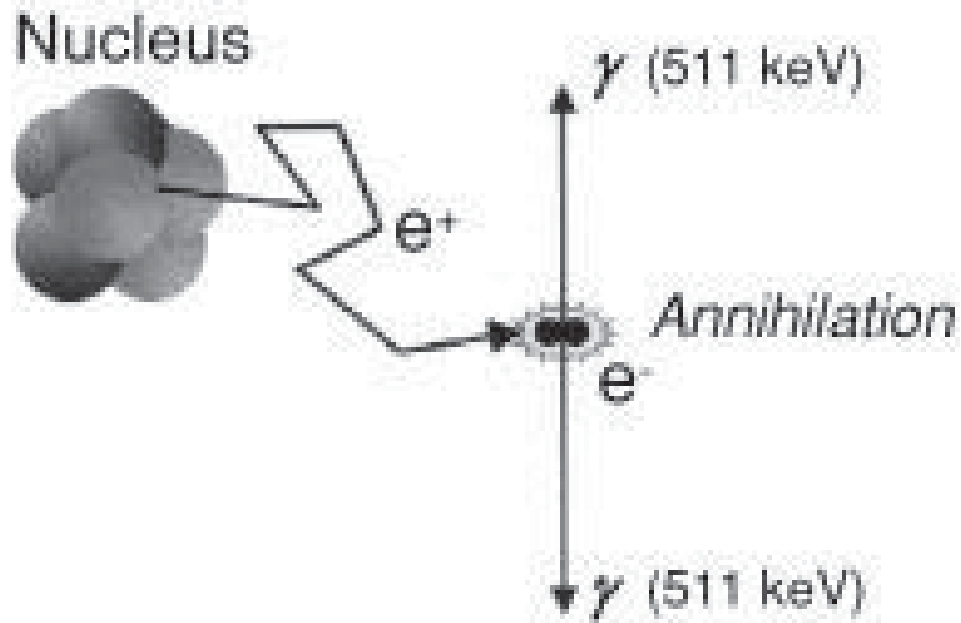


Figura 4. El positrón es aniquilado al interactuar con un electrón emitiendo dos rayos gamma con energía de 511 keV que viajan en dirección opuesta en 180°.

Si el positrón no ha perdido toda su energía cinética cuando se forma el positronio, al producirse la aniquilación han de conservarse el momento lineal y la energía y por tanto los dos fotones gamma se separan de la colinearidad.

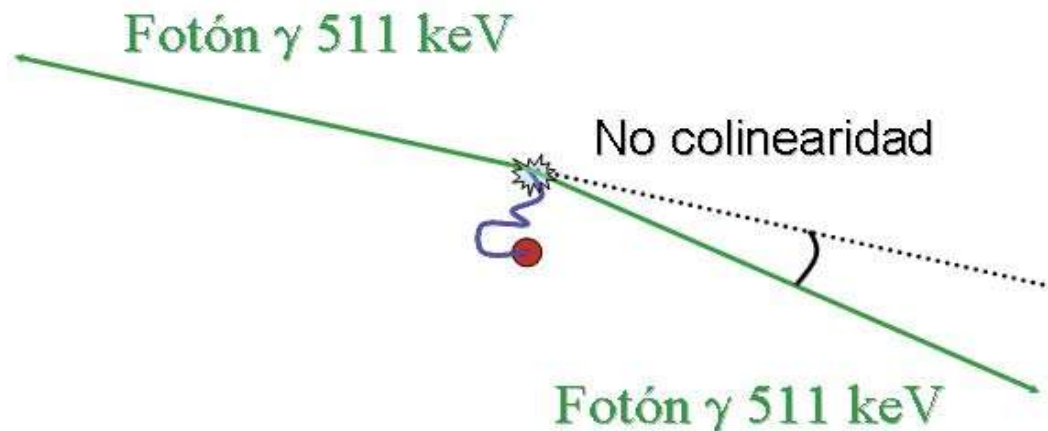


Figura 5: Esquema de aniquilación con representación del efecto de la no-colinearidad.

2.3 Dirección de la radiación gamma

En lo que a PET se refiere, podemos asumir que la emisión de partículas por parte de los núcleos radiactivos y la dirección de emisión resultante de la aniquilación del positronio se distribuyen de manera isótropa en el espacio. Para definir una dirección nos basta con definir los ángulos polar y acimutal en coordenadas esféricas. La generación de números aleatorios para estos ángulos ya se explicó en la sección anterior.

Puede ser aconsejable reducir el rango de direcciones posibles a sólo una región suponiendo que partículas emitidas en direcciones fuera de dicha región no contribuyen al resultado final de la simulación. En ocasiones puede ser necesario tener en cuenta la reducción que se lleva a cabo para obtener resultados que se ajusten a la realidad, es decir, que tenga en cuenta que en realidad las partículas se emiten en cualquier dirección del espacio.

2.4 Interacción de la radiación gamma con la materia

La radiación gamma tiene cuatro formas posibles de interacción de la materia:

- Efecto Fotoeléctrico: el fotón cede toda su energía a un electrón de la corteza de un átomo. La energía cinética del electrón arrancado viene dada por

$$E_e = E_\gamma - E_{\text{iga.}} \quad (3)$$

La probabilidad por átomo de que un fotón de energía E_γ interactúe mediante efecto fotoeléctrico en un material con número atómico efectivo Z_{ef} se puede aproximar mediante la expresión

$$\tau = cte \frac{Z_{\text{ef}}^{4.5}}{E_{\gamma}^{3.5}} \quad (4)$$

En PET es deseable que esta probabilidad sea lo más alta posible. De este modo se consigue evitar que el fotón interactúe más de una vez en el detector dando lugar a un error en el posicionamiento de llegada del fotón. También se evita que se pierda parte de la energía del fotón favoreciendo la discriminación de coincidencias no deseadas utilizando discriminadores de energía. Por eso los materiales de detección que se utilizan son de una Z_{ef} elevada ($Z_{\text{ef}} > 50$).

- Dispersión Elástica o Rayleigh: el fotón interactúa con un electrón del medio cambiando de dirección y sin perder energía.
- Dispersión Inelástica o Compton: el fotón interactúa con un electrón del medio cambiando de dirección y perdiendo parcialmente su energía.
- Producción de Pares: el fotón da lugar a la formación de un par electrón-positrón cediendo toda su energía. Para que este proceso pueda tener lugar, la energía inicial del fotón debe ser superior a dos veces la masa de electrón ($E_\gamma > 2m_e$). Como la energía de los fotones en PET es inferior a este valor, la producción de pares es un proceso irrelevante.

2.5 Dispersión Compton y resolución de la energía de los rayos gamma

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

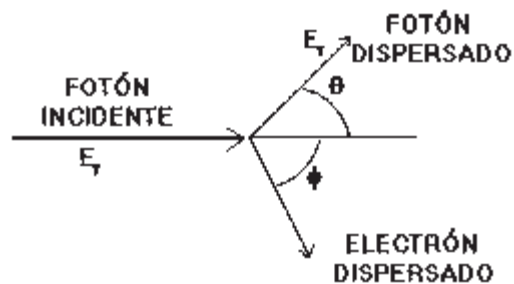


Figura 6. Dispersión compton

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

$$E_\gamma' = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{mc^2}(1 - \cos\theta)} \quad (5)$$

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

La probabilidad para la dispersión Compton para un ángulo Θ puede obtenerse empleando la mecánica cuántica. El resultado es la fórmula de Klein-Nishina para la sección eficaz diferencial para el electrón:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} \left(\frac{\alpha'}{\alpha} \right)^2 \left(\frac{\alpha}{\alpha'} + \frac{\alpha'}{\alpha} - \sin^2\theta \right) \left(\frac{\alpha}{\alpha'} + \frac{\alpha'}{\alpha} - \cos^2\theta \right) \quad (6)$$

$$\alpha = \frac{E_\gamma}{m_0 c^2} \quad (7)$$

$$r_0 = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_0 c^2} = 2.818 \times 10^{-15} \text{ m}$$

donde α es la energía del fotón en unidades de la energía en reposo del electrón y r_0 es el radio clásico del electrón (que se utiliza como parámetro, pero que no tiene que ver con el tamaño de los electrones).

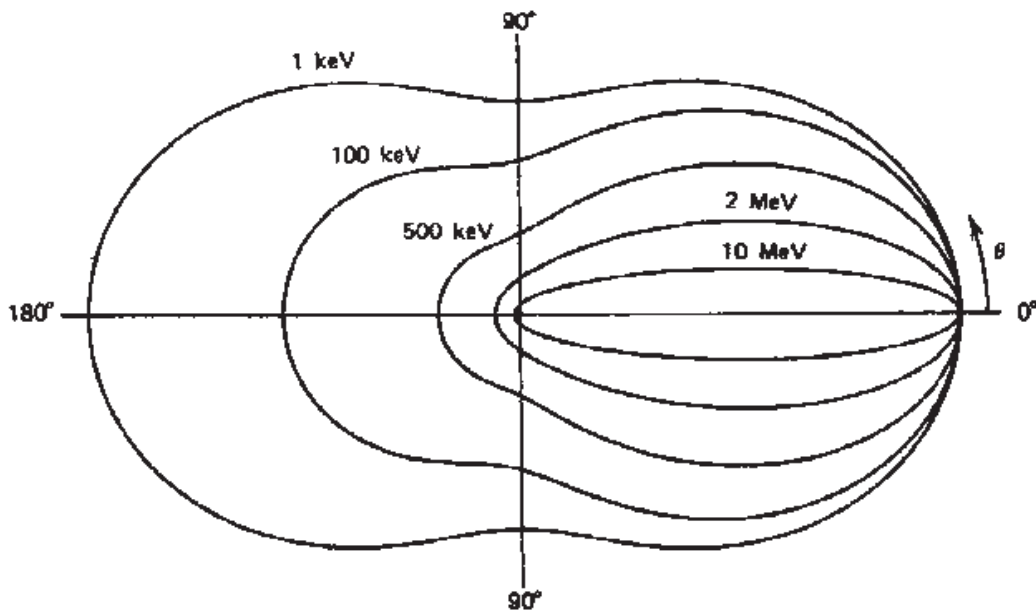


Figura 7: Representación en coordenadas polares de la distribución angular de fotones desviados por dispersión inelástica.

Si estamos interesados en la absorción de fotones (es decir, como van siendo absorbidos los fotones de un haz incidente), debemos integrar la ecuación sobre todos los ángulos, dado que en este caso no observamos los fotones dispersados. Esto nos da la Sección Eficaz de la dispersión Compton:


(8)

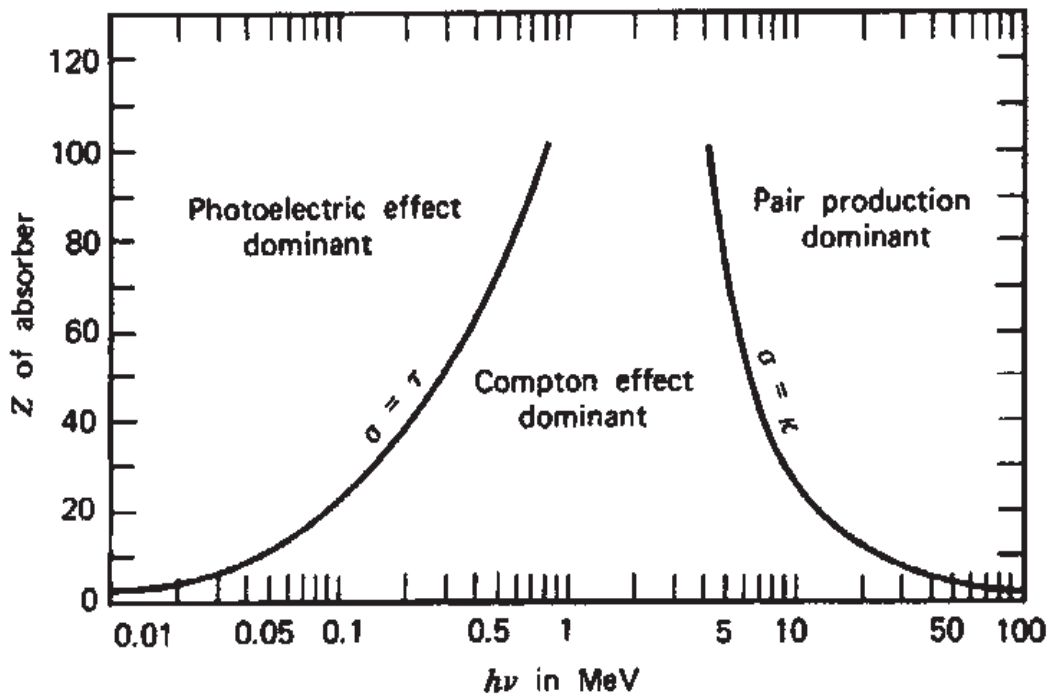


Figura 8: Importancia relativa de los tres principales tipos de interacciones para fotones dependiendo de su energía y de número atómico efectivo del medio con el que interacciona.

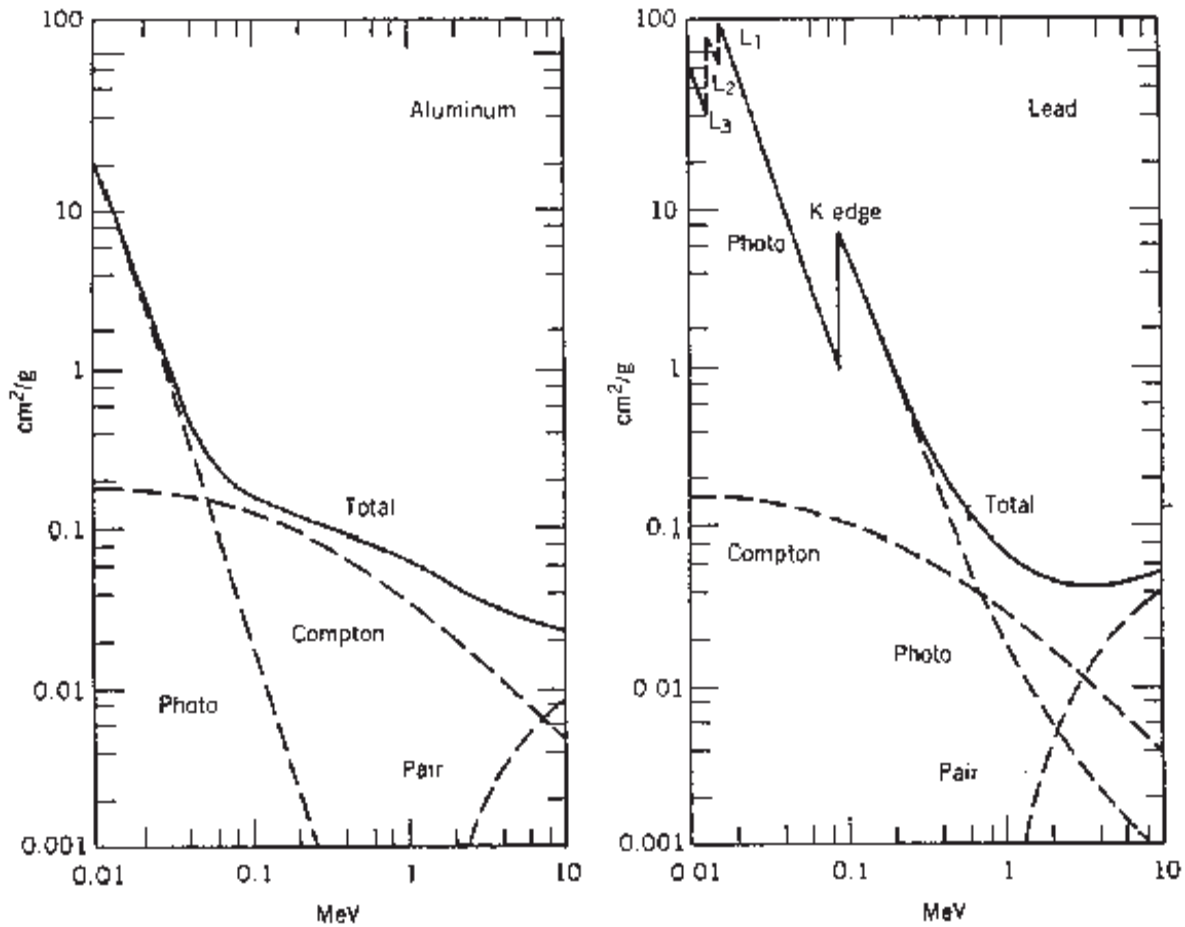


Figura 9 : Coeficiente de absorción másico para el aluminio (izquierda) y el plomo (derecha). Se indican los tres procesos principales de interacción: Fotoeléctrico, Compton y Producción de Pares y además la suma de los tres en función de la energía del fotón incidente. Se pueden observar los bordes de la capa K y L en la energía de enlace de los electrones en el material.

Un conocimiento completo de las trayectorias de los fotones gamma en un material requiere el conocimiento de las secciones eficaces de todos estos procesos en un rango de energía desde cero hasta la energía inicial de fotón.

El espectro energético depositado por la radiación incidente es un dato importante en PET cuando se quieren eliminar coincidencias espurias. La resolución en energía de un sistema para una energía dada viene determinada por la distribución del fotopico para un espectro medido por dicho sistema con un haz monoenergético. En concreto se toma como parámetro de referencia la anchura a mitad de altura de la distribución en el fotopico del espectro de energía medido.

En PET los fotones incidentes son monoenergéticos (511 keV), por eso en este caso la buena resolución en energía no es únicamente para poder diferenciar estos fotones de otros de distinta energía que puedan introducir ruido en las mediciones sino que sobre todo, dado que los detectores de PET son de tamaño reducido para permitir una mejor resolución espacial, muchos fotones de 511 keV no depositan toda su energía. Para mejorar la estadística de los datos medidos se tienen también en cuenta fotones que queden por debajo del fotopico. Para ello se establecen una ventana de energía que fijan el intervalo de energía que deben depositar los fotones para ser aceptados. Mediante esta selección se intenta desechar posibles fuentes de ruidos como son los rayos X (0-100 keV), los fotones que han sufrido dispersión en el objeto (< 511 keV), apilamiento (> 511 keV) y también otros fotones de distinto rango energético.

2.6.- Tipos de detectores y ventanas de coincidencia.

Los equipos PET pueden ser similares a una gammacámara de 2 o más cabezales, con algunas modificaciones como un aumento en el grosor del cristal de los detectores, el uso de colimadores especiales y la adición de la electrónica necesaria para detectar “coincidencias”, siendo útiles tanto para PET como SPECT. Sin embargo, su rendimiento y calidad de imágenes es subóptimo para los estudios de SPECT y también de PET, especialmente por una baja sensibilidad para detectar los positrones, lo que limita su resolución. Los equipos denominados “PET dedicado” corresponden a aquellos cuya construcción es específica para detectar los fotones procedentes de la aniquilación de un positrón en los tejidos del paciente. Corresponden a uno o más anillos de detectores hechos de materiales especialmente densos como bismuto germaniato (BGO) o lutecio ortosilicato (LSO), que permiten una mayor eficiencia de detección, imágenes tridimensionales y tomográficas de cuerpo entero y tienen resolución menor a 1 cm.

Recientemente se ha agregado a estos equipos un tomógrafo computado (CT) que permite realizar la indispensable corrección por atenuación de las imágenes PET y correlacionar imágenes funcionales de PET con imágenes anatómicas CT para localizar las alteraciones funcionales en las estructuras correspondientes. Esta correlación se denomina “fusión” o “corregistro”. Los desarrollos tecnológicos futuros buscan mejorar el rendimiento en la detección de los fotones de 511 keV con detectores de estado sólido, con electrónica más eficiente, con progreso en el análisis computacional de la información obtenida para tener mejor resolución, datos cuantitativos, mayor precisión en la correlación estructura-función.

El tiempo de vuelo de un fotón desde que se emite hasta que es detectado es menor de 2 ns para las dimensiones típicas de un escáner PET (un fotón recorre 30 cm en 1 ns para el vacío). La manera de correlacionar la detección independiente de dos fotones gamma resultados de la aniquilación del positronio es suponiendo que la separación temporal entre ambas detecciones es nula. En realidad, debido a la resolución temporal del sistema de detección, el espectro temporal de coincidencias verdaderas detectadas tiene una cierta anchura que viene determinada por dicha resolución. En los sistemas PET se emplean unidades de coincidencia para realizar esta correlación. Estas unidades funcionan de manera que se fija el intervalo máximo de tiempo que debe separar los pulsos de ambas interacciones. Si los pulsos están separados temporalmente menos de dicho intervalo se acepta la coincidencia. A ese intervalo de tiempo se le denomina resolución temporal de la unidad de coincidencia y debe escogerse de manera que sea mayor o igual que la resolución temporal en la base del sistema de detección. En caso contrario se perderán coincidencias verdaderas.

3.- Técnicas de Simulación

3.1.- Método de Monte Carlo simple

Se designa como Monte Carlo a un amplio conjunto de métodos numéricos para el manejo de números aleatorios. Estos métodos permiten realizar simulaciones de procesos físicos muy complejos de manera eficiente. En los procesos de interacción radiación-materia existen una gran cantidad de variables que definen el recorrido de cada partícula. La longitud que recorre una partícula antes de interactuar se puede tratar de manera estadística con un conocimiento previo de las secciones eficaces de interacción de dicha partícula en el medio que atraviesa. Una vez decidido el punto de interacción se debe escoger el tipo de interacción que ha de ocurrir, que se escoge teniendo en cuenta la fracción de sección eficaz que corresponde a cada tipo de interacción. Si por ejemplo se simula la interacción de fotones con la materia y el tipo de interacción escogido es la dispersión Compton, además habrá que elegir la energía que depositan los fotones según la ecuación de Klein-Nishina. Como se puede ver, dada la complejidad del sistema que se quiere estudiar, se hace imprescindible el uso de métodos Monte Carlo para la simulación de escenarios ideales.

Una secuencia de números aleatorios es tal que es imposible predecir cuál será el siguiente número de la secuencia. En computación las secuencias de números aleatorios que se usan son en realidad pseudo-aleatorios puesto que son generados por un algoritmo que se encarga de la secuencia sea lo suficientemente impredecible y que no se repita en ciclos. Estos algoritmos utilizan una semilla o número inicial como punto de partida para la generación de la secuencia. Dos secuencias serán iguales si son generadas con la misma semilla y por tanto es recomendable usar distintas semillas en cada simulación para variar la secuencia de números aleatorios que se utiliza. Además, esta secuencia de números aleatorios se suele construir con distribución uniforme dentro del intervalo $(0,1)$, es decir, si se escoge una cantidad suficientemente grande de números de la secuencia se obtendrá la misma densidad de ellos en cada fracción de dicho intervalo.

La mayor parte de los lenguajes de programación incluyen su propio algoritmo de generación de secuencias de números aleatorios uniformemente distribuidos en el intervalo $(0,1)$ y es ésta la que se usa como partida para la generación de distribuciones más complejas mediante la utilización de métodos Monte Carlo.

A continuación se definen algunos conceptos de estadística que serán útiles para entender los métodos Monte Carlo. La función de distribución de probabilidad (FDP) de una variable x ($p(x)$) es la función que contiene la probabilidad de acierto para cada valor de x . Esta función debe cumplir la condición de no tener valores negativos y de estar normalizada dentro de un intervalo (x_{\min} , x_{\max})

$$p(x) \geq 0 \tag{9}$$

$$\int_{x_{\min}}^{x_{\max}} p(x) dx = 1 \tag{10}$$

La función de probabilidad acumulada (FPA) de una variable x es la función que contiene la probabilidad de acierto dentro del intervalo $[x_{\min}, x]$. Es por tanto una función monótona creciente con valor inicial $P(x_{\min}) = 0$ y $P(x_{\max}) = 1$.

$$P(x) = \int_{x_{\min}}^x p(x) dx \tag{11}$$

4.- Reconstrucción de imágenes en Tomografía por Emisión de Positrones

4.1.-Introducción

Muchas aproximaciones matemáticas se han usado para reconstrucción de imágenes. El objetivo de este trabajo de tesis es desarrollar una propuesta para reconstrucción de imagen tomográfica maximizando una función, sin embargo, se presentarán en forma breve otras técnicas matemáticas con la intención de hacer un trabajo de comparación de los resultados, así mismo se señalará la existencia de otras formas de reconstrucción por el importante papel que han jugado en sus aplicaciones históricas:

Retro-Proyección. Esta aproximación fue usada en los primeros experimentos, es el más simple en concepto y más fácil de implementar, pero produce reconstrucciones con muchos “artefactos” en la actualidad se incorpora a métodos más exactos.

Reconstrucción analítica. Los métodos analíticos son basados en soluciones exactos a las ecuaciones de la imagen y son entonces más rápidos. Uno muy usado actualmente es el conocido como Retro- Proyección Filtrada y es usado en casi todos los escáner de rayos X comerciales.

Reconstrucción iterativa. Los métodos iterativos pueden pensarse como una manera “forzado” de resolver las ecuaciones de la imagen. Son usados actualmente en la reconstrucción con el empleo de isótopos donde existen complicaciones que no han podido ser resueltas por los métodos analíticos.

En este trabajo se presenta una descripción general del método de Retro – Proyección Filtrada con intensiones de comparar los resultados de reconstrucción con los métodos iterativos, de estos se mostrará la derivación y aplicación del clásico, conocido como Maximización de la similitud, así mismo obtendrá un procedimiento novedoso de maximizar esta función comparando también sus resultados con los anteriores.

Se usa un sistema de coordenadas (x,y) para describir puntos en el plano estudiado. La contribución de cada punto a la señal detectada es denotada por la función de densidad $f(x,y)$. El término “densidad” es usado en un sentido más sugestivo. Para tomografía de rayos X, $f(x,y)$ representa el coeficiente de atenuación lineal μ ; para imagen de radioisótopos, $f(x,y)$ es proporcional a la densidad del radioisótopo. Las trayectorias de rayos son descritas por un sistema coordenado (t,s) que resulta de rotar el sistema (x,y) en el mismo ángulo que tiene el rayo, tal como se muestra en la figura. Cada rayo es especificado por coordenadas (t, Θ) donde Θ es el ángulo del rayo con respecto al eje y , t es la distancia desde el origen. La coordenada s representa el “camino” a lo largo del rayo.

La integral de $f(x,y)$ a lo largo del rayo (t, Θ) es llamada proyección de p ,

$$p(t, \Theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x,y) ds$$

(12)

Un conjunto completo de proyecciones en un ángulo dado es llamado proyección o perfil. Idealmente $f(x,y)$ es una función continua en dos dimensiones y se requiere un número infinito de proyecciones para la reconstrucción. En la práctica, $f(x,y)$ es calculada con un número finito de puntos desde un número finito de proyecciones. De hecho, un objeto queda determinado únicamente por el conjunto infinito, pero por ningún conjunto finito, de sus proyecciones. La carencia del conjunto completo de integrales de línea conduce a inexactitudes y distorsiones en la reconstrucción, debidas a efectos no lineales, al ruido y a la insuficiencia de datos. Los efectos no lineales se pueden originar a partir de procesos no lineales en los detectores, mientras que el ruido puede ser la incertidumbre estadística general de una medida o de un componente adicional, como la dispersión. Los datos pueden ser insuficientes debido a un muestreo inadecuado o la falta de datos de una región. La distribución desconocida de la atenuación puede distorsionar las medidas de la distribución original, dando por resultado errores en la reconstrucción.

Los principales símbolos señalados arriba y usados en las siguientes secciones se enlistan ahora:

$f(x,y)$	función densidad
x,y	coordenadas rectangulares
$p(t, \Theta)$	proyección de un rayo
(t, Θ)	distancia del rayo al origen y ángulo del rayo
A	matriz de transición
L	función de verosimilitud
Y	a

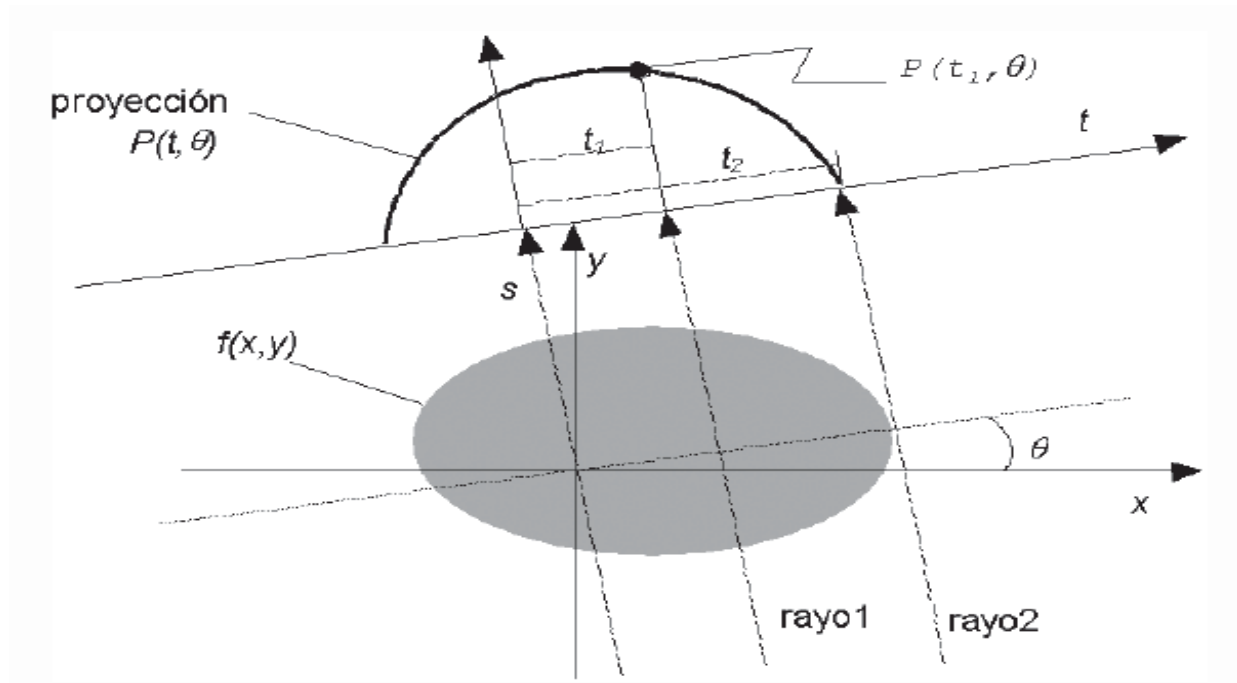


Figura 10. Un objeto $f(x, y)$ y su proyección $P(t, \Theta)$ para un ángulo Θ . Cada rayo se define por su distancia perpendicular t desde el origen y su orientación Θ .

4.2.-Métodos de reconstrucción directos

Los métodos de retroproyección filtrada se basan en el teorema de «cortes de Fourier» o teorema de la proyección, que afirma que (figura):

«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 o muestreo 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 .»

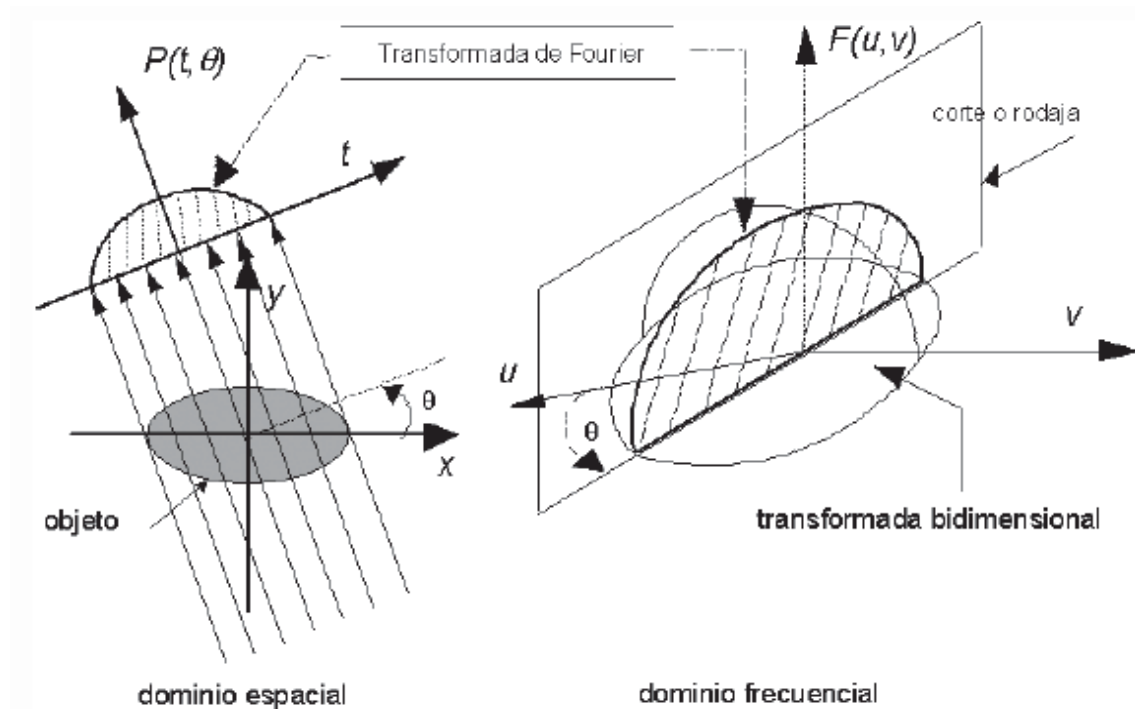


Figura 11. El teorema de cortes de Fourier da una relación entre la transformada unidimensional de Fourier de una proyección y la transformada bidimensional de Fourier del objeto.

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

El resultado anterior indica que tomando P proyecciones de un objeto en los ángulos $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_P$ y obteniendo la transformada continua de Fourier de cada una de ellas, podemos determinar los valores de $F(u, v)$ —transformada bidimensional del objeto— en líneas que pasan por el origen formando los ángulos $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_P$ (figura).

Tomando un número infinito de proyecciones podemos determinar $F(u, v)$ en cualquier punto del plano (u, v) y no sólo en los puntos de los ejes radiales. La función imagen $f(x, y)$ se obtiene a partir de $F(u, v)$ usando la transformada inversa,



(13)

4.3 Proceso de retroproyección y filtrado

En forma más cualitativa este proceso de reconstrucción se puede comprender en varios pasos.

1.- Proyección de datos.

Una cámara de tomógrafo rota alrededor de un paciente, creando así la serie de imágenes planas llamadas proyecciones. Únicamente los fotones que se mueven en forma perpendicular a la cara de la cámara pasan a través del colimador. Como estos fotones son originados desde puntos a distinta "profundidad" en la región estudiada, el resultado es una superposición de todos los órganos emitiendo fotones a lo largo del camino específico, como en un radiografo de rayos X el resultado es una superposición de todas las estructuras anatómicas desde tres dimensiones en dos dimensiones. Las proyecciones adquiridas en un tiempo forman un sinograma que representa la proyección de la distribución de la sustancia radiactiva en el cuerpo en un "plano" de la región estudiada en cada ángulo de adquisición.

2.- Transformada de Fourier de los datos

Si los datos del sinograma de proyección se reconstruyen en este punto, podrían aparecer artefactos en la imagen reconstruida debido a la naturaleza de la subsecuente operación de retroproyección. Adicionalmente hay un ruido inherente en los datos que tiende a hacer áspera la imagen reconstruida. Para considerar ambos efectos es necesario filtrar los datos. Podemos filtrar los datos en el espacio de proyección, lo que significa convolucionar los datos por algún tipo de núcleo suave. Sin embargo, la tarea de convolución es muy cara computacionalmente, se puede evitar considerando que este proceso es equivalente en el dominio espacial a una multiplicación en el dominio de las frecuencias. Esto significa que cualquier filtro hecho por la operación de convolución en el dominio espacial normal puede ser realizado por una simple multiplicación cuando transformamos en el dominio de la frecuencia.

3.- Filtrado de datos.

Una vez que los datos han sido transformados al dominio de las frecuencias, son entonces filtrados para “suavizar” el ruido estadístico. Existen muchos filtros para filtrar los datos y tienen características ligeramente diferentes. Por ejemplo, algunos suavizarán mucho así que no hay orillas agudas, y entonces degradan la resolución final de la imagen. Otros mantendrán una alta resolución mientras suavizan ligeramente. Algunos filtros típicos usados son el filtro Hanning, filtro Butterworth, filtro Weiner, etc. El resultado final es desplegar una imagen relativamente libre de ruido.

4.- Transformada inversa de los datos.

Como los datos tratados están ahora en el dominio de la frecuencia, debemos transformar al dominio espacial para conseguir la distribución espacial x,y,z . Se hace de la misma manera como la transformación original, excepto que usamos la transformación inversa de Fourier unidimensional. Los datos en este punto son similares al sinograma original excepto por que ahora están “suavizados”.

5.- Retroproyección

El principal paso de reconstrucción involucra un proceso conocido como retroproyección. Como los datos originales fueron aquellos de los fotones que se emitían en forma perpendicular a la cara de la cámara, la retroproyección considera los datos del “cajón” de la cámara, desde el sinograma filtrado regresa a lo largo de las mismas líneas a donde los fotones fueron emitidos. Las regiones donde las líneas de retroproyección se intersecan desde distintos ángulos, representan áreas que contienen una concentración más alta de radiofármaco.

4.4 Algoritmo de retroproyección filtrada

Aunque el teorema de cortes de Fourier sugiere un algoritmo sencillo de reconstrucción, es conveniente reescribir las ecuaciones y presentarlas como un nuevo algoritmo. Para ello, se sustituyen las coordenadas rectangulares (u, v) por las polares

$$u = \rho \cos \Theta \quad (14)$$

$$v = \rho \sin \Theta \quad (15)$$

$$du dv = \rho d\rho d\Theta \quad (16)$$

de forma que la transformada inversa de la imagen se convierte en

$$f(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} F(\rho, \Theta) \rho d\rho d\Theta \quad (17)$$

Esta ecuación, considerando por separado las variaciones de Θ entre $(0..180]$ y $(180..360]$ y la propiedad

$$F(\rho, \Theta) = F(\rho, \Theta + \pi) \quad (18)$$

se puede escribir como

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \int_0^{\infty} F(\rho, \Theta) \rho d\rho d\Theta \quad (19)$$

donde hemos simplificado la expresión tomando

$$t = \Theta + \pi \quad (20)$$

Si sustituimos la transformada bidimensional $F(\rho, \Theta)$ por la transformada unidimensional de la proyección $S_\theta(\rho)$, obtenemos,

$$f(x, y) = \int_0^\pi \int_{-\infty}^{\infty} S_\theta(\rho) e^{i\rho(x \cos \theta + y \sin \theta)} d\rho d\theta \quad (21)$$

Esta integral puede expresarse también como

$$f(x, y) = \int_0^\pi \int_{-\infty}^{\infty} f(\rho \cos \theta, \rho \sin \theta) e^{i\rho(x \cos \theta + y \sin \theta)} d\rho d\theta \quad (22)$$

lo que se presenta como una forma sencilla de estimar la imagen $f(x, y)$. Esta ecuación representa una operación de filtrado (i.e. convolución), donde la respuesta en frecuencia del filtro es $| \rho |$. El resultado de esta convolución se conoce por ello como *proyección filtrada*. La suma de las diferentes proyecciones filtradas (una por cada Θ) permiten estimar así la imagen $f(x, y)$.

4.5 Métodos de reconstrucción estadísticos iterativos

El problema de reconstrucción inicialmente radica en resolver la ecuación

$\int_{\Omega} f(x) dx$ sin embargo, debemos considerar en principio, evitar procesar una cantidad infinita de datos, y en alguna forma limitar la resolución espacial. Para métodos iterativos se hace aproximando el objeto en un arreglo de celdas de densidad uniforme, como se muestra en la fig. . la densidad de la j-ésima celda es llamada f_j , el ancho de la celda w y el número total de celdas en un dominio de diámetro d es $N \cong \pi d^2 / 4w$, donde $n=d/w$. para evitar también la cantidad de datos de proyección, cada perfil es dividido en "franjas", como se indica en la figura . Por comodidad se usa el término "rayo", sin olvidar que en estos métodos los rayos son realmente franjas. Cada perfil es dividido en rayos de anchura w . Con estas consideraciones se puede reemplazar la ecuación

$\int_{\Omega} f(x) dx$ por el conjunto de ecuaciones algebraicas:

$$p_i = \sum_{j=1}^N \alpha_{ij} f_j \quad (23)$$

Donde α_{ij} son las componentes de la matriz de transición y representan la contribución de la j-ésima celda a la i-ésima proyección (o también conocido como rayo-suma y/o tubo).

4.6 Concepto de Verosimilitud en estadística matemática.

4.6.1 Distribución de Poisson

Sea X una variable aleatoria discreta que puede tomar los valores 0,1,2,.. tal que la función de probabilidad de X esté dada por:

$$f(x) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!} \text{ para } x=0,1,2\dots \quad (24)$$

donde λ es una constante positiva dada. Esta distribución se llama Distribución de Poisson y una variable aleatoria con esta distribución se dice que está distribuida con la distribución de Poisson.

Los valores de $f(x)$ en la ecuación pueden obtenerse usando la siguiente tabla, que da los valores de $e^{-\lambda}$ para diferentes valores de λ , o utilizando logaritmos.

Propiedades de la distribución de Poisson

1. El número de resultados que ocurren en un intervalo o región específica es independiente del número que ocurre en cualquier otro intervalo o región del espacio disjunto. De esta forma vemos que el proceso de Poisson no tiene memoria.
2. La probabilidad de que ocurra un solo resultado durante un intervalo muy corto o en una región pequeña es proporcional a la longitud del intervalo o al tamaño de la región y no depende del número de resultados que ocurren fuera de este intervalo o región.
3. La probabilidad de que ocurra más de un resultado en tal intervalo corto o que caiga en tal región pequeña es insignificante.

Desarrollo de la distribución de Poisson a partir de la Binomial.

Para demostrar cómo puede desarrollarse la distribución de Poisson como una forma límite de la distribución binomial con $c = np$, iniciamos con la distribución binomial.

$$f(x) = \binom{n}{x} c^x (1-c)^{n-x} \quad x=0,1,2,\dots,n \quad (25)$$

Si hacemos $c = np$,

$$f(x) = \frac{n!}{x!(n-x)!} (np)^x (1-np)^{n-x} \quad (26)$$

Al dejar que $n \rightarrow \infty$ y $p \rightarrow 0$ de manera tal que $c = np$ permanezca fijo.

Los términos $\left[\frac{n!}{x! (n-x)!} \left(\frac{c}{n}\right)^x \left(1 - \frac{c}{n}\right)^{n-x} \right]$ se aproximan a 1 como lo hace $\left(1 - \frac{c}{n}\right)^{-x}$

$\left(1 - \frac{c}{n}\right)^n \rightarrow e^{-c}$ cuando $n \rightarrow \infty$, por lo que la forma límite resulta

$$P(x) = \frac{e^{-c} c^x}{x!} \quad (27)$$

Que es la distribución de Poisson.

4.7 Concepto de entropía en la teoría de la información

Para avanzar con nuestra descripción, introduzcamos el operador $\eta_M = -\ln \hat{\rho}$, donde $\hat{\rho}$ es el operador densidad, el valor medio de este operador en un ensamble es

$$S = \left\langle \hat{\eta} \right\rangle_M = -\text{Tr}(\hat{\rho} \ln \hat{\rho}) = -\sum_j \rho_j \ln \rho_j, \quad (28)$$

Donde el último miembro corresponde a una base que diagonaliza a $\hat{\rho}$. Vemos que $S \geq 0$, ya que los elementos diagonales de $\hat{\rho}$ cumplen $0 \leq \rho_j \leq 1$ (cualquiera sea la base escogida).

En caso de tener un ensamble puro, en esta representación todos los elementos de $\hat{\rho}$ se anulan excepto uno que vale 1, de modo que $S=0$. En otras palabras, cuando poseemos la máxima información sobre el sistema, S alcanza su valor mínimo. Por otro lado, S alcanza su valor máximo todas las probabilidades ρ_j son iguales, es decir, cuando poseemos el mínimo de información sobre el estado de un sistema.

El valor de S cuantifica de alguna manera la falta de información o la incertidumbre respecto de un sistema. Esta magnitud se denomina entropía de información o entropía estadística, y en general para un sistema regido por una distribución de probabilidades P_j se define directamente como

$$S = -\sum_{j=1}^M P_j \ln P_j \quad (29)$$

Si los M estados accesibles para el sistema son equiprobables,

$$P_j = \frac{1}{M} \Rightarrow S = \ln M, \quad (30)$$

De manera que S es creciente con M . Otra propiedad importante es la aditividad, cuyo significado puede verse en un ejemplo sencillo, para el cual dividimos los posibles resultados en dos grupos: A representa los primeros m eventos, y B , los restantes, de manera que la propiedad 'colectiva' de tener un evento A será $\pi_A = P_1 + P_2 + \dots + P_m$ y para el grupo B será $\pi_B = P_{m+1} + \dots + P_M$. Si en la definición de entropía sumamos y restamos

$$\sum_{j=1}^m P_j \ln \pi_A + \sum_{j=m+1}^M P_j \ln \pi_B \quad (31)$$

Y luego agrupamos convenientemente los términos, obtenemos

$$S(P_1, \dots, P_m, P_{m+1}, \dots, P_M) = S(\pi_A, \pi_B) + \pi_A S\left(\frac{P_1}{\pi_A}, \dots, \frac{P_m}{\pi_A}\right) + \pi_B S\left(\frac{P_{m+1}}{\pi_B}, \dots, \frac{P_M}{\pi_B}\right) \quad (32)$$

El primer término de la derecha representa la incertidumbre de obtener el resultado A o B, mientras que los términos restantes corresponden a la suma de incertidumbres respecto de los resultados dentro de cada grupo, con un peso igual a las respectivas probabilidades colectivas. Los denominadores π_α pueden pensarse como un factor de renormalización dentro del grupo α , o bien pueden verse los cocientes $\frac{P_j}{\pi_\alpha}$ como probabilidades condicionales.

En el caso de trabajar con variables continuas se reemplazan las sumatorias por integrales.

El principio de máxima entropía dice que la entropía estadística de un sistema alcanza el máximo compatible con los vínculos impuestos.

El sentido de este principio de algún modo señala que no hay razón para privilegiar un estado particular de antemano. El procedimiento habitual para maximizar la entropía consiste en recurrir al método variacional, imponiendo los vínculos mediante multiplicadores de Lagrange. Veamos primero el ejemplo de hallar la distribución de probabilidad en nuestro conjunto de M eventos bajo la única imposición de la normalización, $\sum_j P_j = 1$.

Debemos exigir que alrededor de la distribución $\{P_j\}$ que maximiza $S = -\sum_{j=1}^M P_j \ln P_j$ las variaciones virtuales se anulen:

$$\delta \left[-\sum_{j=1}^M P_j \ln P_j + \alpha \sum_{j=1}^M P_j \right] = 0 \quad (33)$$

Donde α es el multiplicador de Lagrange asociado a la normalización. Permitimos entonces variaciones infinitesimales δP_j en las probabilidades (como si fueran independientes), obteniendo

$$\sum_{j=1}^M \delta P_j [-\ln P_j + (\alpha - 1)] = 0 \quad (34)$$

Como esto debe anularse para cualquier conjunto de variaciones δP_j arbitrarias, entonces debe anularse el término entre corchetes, con lo cual resulta

$$P_j = e^{\alpha-1} \quad (35)$$

Es decir, todos los estados tienen la misma probabilidad, que por la condición de normalización no pueden sino valer $\frac{1}{M}$. En efecto, escribiendo explícitamente $\sum_j P_j = 1$ podemos además encontrar el valor para el multiplicador α :

$$e^{\alpha-1} = \frac{1}{M} \Rightarrow \alpha = (1 - \ln M) \quad (36)$$

En el caso de contar con algún vínculo adicional

$$\bar{f} = \sum_{j=1}^M P_j f_j \quad (37)$$

El proceso de maximización es similar, sólo que debemos acompañar esta nueva restricción con otro multiplicador de Lagrange β , resultando

$$\sum_{j=1}^M \delta P_j [\ln P_j + (\alpha - 1) + \beta f_j] = 0 \quad (38)$$

Obtenemos entonces

$$P_j = e^{(\alpha-1)+\beta f_j} \quad (39)$$

Y cuando imponemos la condición de normalización vemos que debe cumplirse

$$e^{\alpha-1} \sum_{j=1}^M e^{\beta f_j} = 1 \quad (40)$$

Definimos entonces la función de partición

$$Z = e^{1-\alpha} = \sum_{j=1}^M e^{\beta f_j} \quad (41)$$

Sustituyendo en la expresión anterior, obtenemos

$$P_j = \frac{e^{\beta f_j}}{\sum_{j=1}^M e^{\beta f_j}} \quad (42)$$

Donde se evidencia que la distribución P_j está normalizada. Falta aún determinar el valor del multiplicador β , que puede obtenerse utilizando el vínculo $\bar{f} = \sum_{j=1}^M P_j f_j$

$$\bar{f} = \frac{\sum_{j=1}^M f_j e^{\beta f_j}}{\sum_{j=1}^M e^{\beta f_j}} \quad (43)$$

Despejando de aquí β , podemos encontrar también el valor de α . La generalización para el caso de mayor número de vínculos es inmediata, y sólo debe tenerse la precaución de no sobredeterminar el sistema.

4.8 Método de máxima verosimilitud clásico

Este algoritmo resulta conveniente primero dividir la región de reconstrucción en pixeles y enumerarlos $0 \leq j \leq m$. Lo mismo con los detectores $0 \leq i \leq n$. Los eventos de decaimiento radiactivo en un intervalo de tiempo fijo $[0, \tau]$ son modelados casi exactamente por variables de Poisson. Sea $P(\cdot)$ y $E(\cdot)$ las funciones de probabilidad y esperanza respectivamente. Las variables de Poisson son medidas en un intervalo de tiempo y asumidas como independientes. Sea N_j la variable de Poisson con esperanza v_j que modela la medida de número de fotones emitidos desde el pixel j .

Sea $p_{ij} = P(\text{fotón emitido desde el pixel } j \text{ es detectado en el detector } i)$. Los p_{ij} son derivados desde la geometría del escáner y el mapa de atenuación del tejido. Sea N_{ij} las variables de Poisson con esperanza $v_j p_{ij}$ que modela el número de eventos detectados en el detector i desde la actividad en el pixel j . Sean \bar{N}_j variables de Poisson con esperanza $f_j = v_j \sum_{i=1}^n p_{ij}$ que modela el número de fotones emitidos desde el pixel j que son detectados por algún detector.

Finalmente Y_i representa $\gamma_i = \sum_{j=1}^m N_{ij}$ con esperanza $\sum_{j=1}^m v_j p_{ij}$ y denota el número de fotones detectados en el detector i . Es razonable asumir que $\sum_{j=1}^m v_j p_{ij} > 0$ para todo i . Esto es equivalente a dar por hecho que el i -ésimo detector ha medido alguna radiación desde alguna región del cuerpo.

De esta forma vemos que d_i y p_{ij} son medidas conocidas. Tratamos de encontrar v_j y lo buscamos desde f_j .

Sea $A = (\alpha_{ij})$, donde

$$\alpha_{ij} = \frac{p_{ij}}{\sum_{l=1}^m p_{lj}} \quad (44)$$

Entonces

$$E[\gamma_i] = \sum_{j=1}^m v_j p_{ij} = \sum_{j=1}^m \frac{f_j}{\sum_{l=1}^m p_{lj}} p_{ij} = \sum_{j=1}^m f_j \alpha_{ij}, \quad (45)$$

Así

$$E[\gamma] = Af \tag{46}$$

Los valores de α_{ij} se obtienen en el ordenador para un caso simulado en la siguiente sección.

Dado que los elementos de A son probabilidades, Y son medidas de la actividad de fotones, y f son esperanzas de las medidas de la actividad de fotones, A, Y y f son no negativos. Además, de arriba vemos que $(Af)_i > 0$ para todo i y $\sum_{i=1}^n \alpha_{ij} = 1$ para todo j. Entonces determinamos f maximizando la función de verosimilitud.

En este desarrollo se emplean variables de Poisson en la función de verosimilitud, entonces el parámetro de las variables es igual a su esperanza. Así, si maximizamos la función de verosimilitud, podemos encontrar f_j con la mayor probabilidad de tener los eventos ocurridos medidos Y_i . Sea p la función de probabilidad de la variable de Poisson γ

Así, si maximizamos la función de verosimilitud, podemos encontrar f_j con la mayor probabilidad de la variable de Poisson γ . Así

$$L(f) = \exp\left(-\sum_{i=1}^n (Af)_i\right) \prod_{i=1}^n \frac{(Af)_i^{Y_i}}{Y_i!} \tag{47}$$

Entonces

$$\ln L(f) = -\sum_{i=1}^n (Af)_i + \sum_{i=1}^n Y_i \ln (Af)_i - \sum_{i=1}^n \ln Y_i! \tag{48}$$

Dado que maximizar L(f) es lo mismo que maximizar log(L(f)), trabajaremos con la función

$$l(f) = \ln L(f) = -\sum_{i=1}^n (Af)_i + \sum_{i=1}^n Y_i \ln (Af)_i - \sum_{i=1}^n \ln Y_i! \tag{49}$$

También se puede omitir el término $\log(Y_i)!$ de la suma pues es una constante y buscaremos maximizar esta función.

$$l = \sum_{i=1}^n \left[Y_i \ln \left(\sum_{k=1}^m \alpha_{ki} f_k \right) - \sum_{k=1}^m \alpha_{ki} \right] \quad (50)$$

Teoría

Lema. Sea H la matriz hesiana de $l(f)$. Entonces $(x, Hx) \leq 0$ para $x_i \geq 0$.

Prueba. Sea $H = \left(\frac{\partial^2 l}{\partial f_i \partial f_j} \right)$. Entonces

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 l}{\partial f_i \partial f_j} &= \frac{\partial}{\partial f_j} \left[\frac{Y_k \alpha_{ki}}{\sum_{q=1}^m \alpha_{kq} f_q} - \alpha_{ki} \right] \\ &= \sum_{k=1}^n \left[\frac{Y_k \alpha_{ki}}{\sum_{q=1}^m \alpha_{kq} f_q} - \alpha_{ki} \right] \end{aligned} \quad (51)$$

Y así

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 l}{\partial f_i \partial f_j} &= \frac{\partial}{\partial f_j} \sum_{k=1}^n \left[\frac{Y_k \alpha_{ki}}{\sum_{q=1}^m \alpha_{kq} f_q} - \alpha_{ki} \right] \\ &= \sum_{k=1}^n \left[Y_k \alpha_{ki} \left(\frac{-\alpha_{kj}}{\left(\sum_{q=1}^m \alpha_{kq} f_q \right)^2} \right) \right] \\ &= - \sum_{k=1}^n \left[\frac{Y_k \alpha_{ki} \alpha_{kj}}{\left(\sum_{q=1}^m \alpha_{kq} f_q \right)^2} \right] \end{aligned} \quad (52)$$

Podemos decir entonces que $(H)_{ij} \leq 0$, $(x, Hx) \leq 0$ para $x_i \geq 0$.

4.9 Método de maximización de la verosimilitud modificado

En este método se encuentra una fórmula iterativa a partir de la expresión del gradiente de la función de verosimilitud.

Desde que H es semidefinida negativa, l es cóncava. Así el máximo local de $l(f)$ es también global si y sólo si las condiciones de Kuhn-Tucker se satisfacen.

$$\frac{\partial}{\partial_j} l(f) = 0 \quad \text{para } f_j > 0 \quad (53)$$

$$\frac{\partial}{\partial_j} l(f) \leq 0 \quad \text{para } f_j = 0 \quad (54)$$

De la ec vemos que

$$\nabla l(f) = A^T \left(\frac{Y}{Af} - \mathbf{1} \right) \geq 0 \quad (55)$$

Donde $\mathbf{1}$ es un vector de unos y todas las operaciones entre vectores son componente a componente. Entonces cada máximo global $f \geq 0$ de l satisface

$$f A^T \left(\frac{Y}{Af} - \mathbf{1} \right) = 0 \quad (56)$$

Pero sabemos que $A^T \mathbf{1} = 1$ entonces podemos escribir

$$f = f A^T \frac{Y}{Af} \quad (57)$$

Y ahora se define el algoritmo de maximización de la esperanza como el método iterativo que resuelve la ecuación anterior:

$$f^{k+1} = f^k A^T \frac{Y}{A^k f} \quad k=0,1,2,\dots \quad (58)$$

Las bases teóricas para esta modificación el método clásico de maximizar la verosimilitud las encontramos en las lecciones de probabilidad condicional.

Sean Y y X los eventos de información obtenida en los detectores y las densidades en los pixeles respectivamente, sabemos de la teoría de probabilidad que:

$$P(Y|X) = \frac{P(Y, X)}{P(X)} \quad (59)$$

Si despejamos $P(Y, X) = P(Y|X)P(X)$, es en esta expresión que se sustenta la función de probabilidad de Poisson para el método clásico, sin embargo, la teoría de probabilidad nos permite hacer la siguiente aseveración:

$$P(X, Y) = \frac{P(Y, X)}{P(Y)} \quad (60)$$

De esta manera podemos expresar la función de Poisson y consecuentemente la de verosimilitud en forma distinta a como se hace en el método clásico:

$$P(X) = \exp\left(-\sum_{j=1}^m \alpha_j x_j\right) \quad (61)$$

Y

$$L(\vec{X}) = \prod_{i=1}^n \exp^{-Y_i} \frac{Y_i^{\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j}}{(\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j)!} \quad (62)$$

Con la propiedad del logaritmo como función monótona creciente, podemos trabajar el proceso de maximizar la función con su logaritmo, de esta manera tomamos:

$$l(\vec{X}) = \log[L(\vec{X})] = \sum_{i=1}^n -Y_i + \left(\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j\right) \log(Y_i) - \log\left(\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j\right)! \quad (63)$$

Obtenemos la derivada parcial respecto a x_k

$$\partial_{x_k} l(\vec{X}) = \sum_{i=1}^n [\log(Y_i) \alpha_{ik} - \partial_{x_k} \log((\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j)!)] \quad (64)$$

Dada la complejidad de la última derivada es recomendable emplear la aproximación de Stirling, de esta forma la expresión queda :

$$\partial_{x_k} l(\vec{X}) = \sum_{i=1}^n [\log(Y_i) \alpha_{ik} - \partial_{x_k} \log(\frac{\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j}{\exp(\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j)} \sqrt{2\pi \sum_{j=1}^m \alpha_{ij} x_j})] \quad (65)$$

Al tomar las derivadas se obtiene

$$\partial_{x_k} l(\vec{X}) = \sum_{i=1}^n \alpha_{ki} [\log(Y_i) - \log(\sum_{q=1}^m \alpha_{qi} x_q) - \frac{1}{2 \sum_{q=1}^m \alpha_{qi} x_q}] \quad (66)$$

Considerando para todas las componentes de \vec{X} se forma la fórmula de la función gradiente:

$$\vec{g}^k = \begin{bmatrix} \partial_{x_1} l(\vec{X}) \\ \partial_{x_2} l(\vec{X}) \\ \vdots \\ \partial_{x_m} l(\vec{X}) \end{bmatrix} \quad (67)$$

En este paso podemos proponer una fórmula iterativa que nos permita buscar el máximo de la función, elegimos una que nos lleva en la dirección del gradiente en cada punto, dando "saltos" con un parámetro s para que en cada punto nos ofrezca la oportunidad de cambiar la dirección:

$$\vec{X}^{(k+1)} = \vec{X}^{(k)} + s^* \frac{\vec{g}^k}{\|\vec{g}^k\|} \quad (68)$$

El valor de los saltos también puede elegirse a nuestra conveniencia, para este caso se ha tomado un paso inicial con un valor grande (en los ejemplos de la siguiente sección) y los siguientes se dan en el resultado de cambiar la dirección del gradiente en 90 grados tomando el desarrollo en serie de Taylor hasta orden tres:

$$\vec{g}_0 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (69)$$

$$\vec{g}_1 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (70)$$

El valor del parámetro para orden tres se puede elegir de las raíces del polinomio de este orden donde las derivadas de la función gradiente evaluadas en $\vec{X} + S * \hat{g}$ con $s=0$ son:

$$\vec{g}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (71)$$

Donde \hat{g} es el vector unitario en la dirección del gradiente.

$$\vec{g}_3 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (72)$$

$$\vec{g}_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (73)$$

5 Discusión y resultados en 2-D

5.1 Fantomas empleados

En esta tesis se investiga los métodos de reconstrucción, las aplicaciones de los métodos se hicieron en fantomas simulados con el uso del método de Monte Carlo para obtener los valores de los elementos de la matriz de transición y la formación de dos fantomas. El procedimiento es formar un arreglo de celdas en la región en que se construirá la imagen, se lanza un determinado número de rectas en cada celda (la calidad de la imagen aumenta con el número de rectas) con pendientes arbitrarias (función rand de Matlab) y se hacen interceptar con un círculo de radio mayor o igual que la región del arreglo de celdas, estos interceptos se arreglan en un número de pares simulando los detectores que forman los tubos en un tomógrafo, cada celda es un pixel. De esta forma se obtienen las probabilidades de que cada pixel sea "visto" en cada par de "detectores".

Los fantomas utilizados muestran regiones con distinta concentración del radiofármaco.

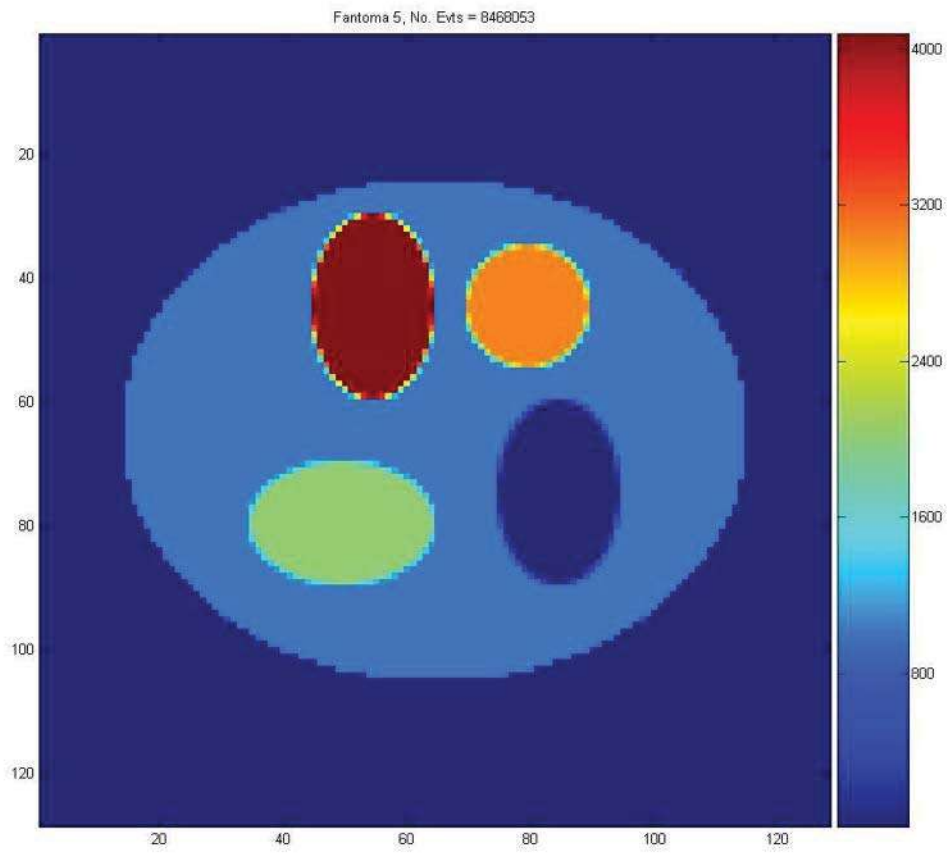


Figura 12: Fantoma referencia de la escala de colores.

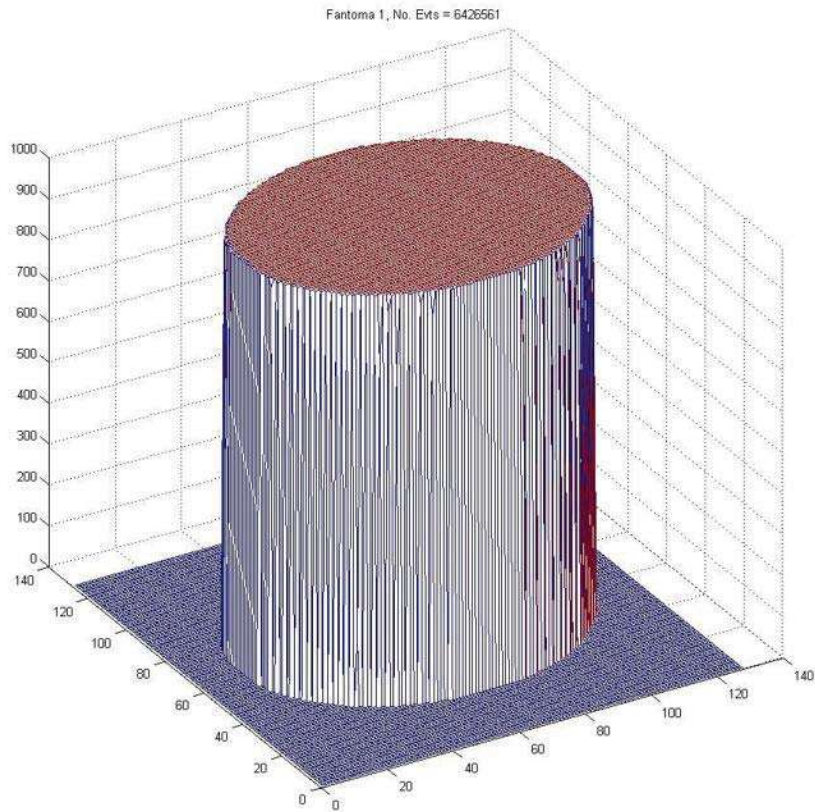


Figura 13: Es el fantoma 1, en tres dimensiones, donde se aprecia el “consumo” de radiofármaco para dos regiones.

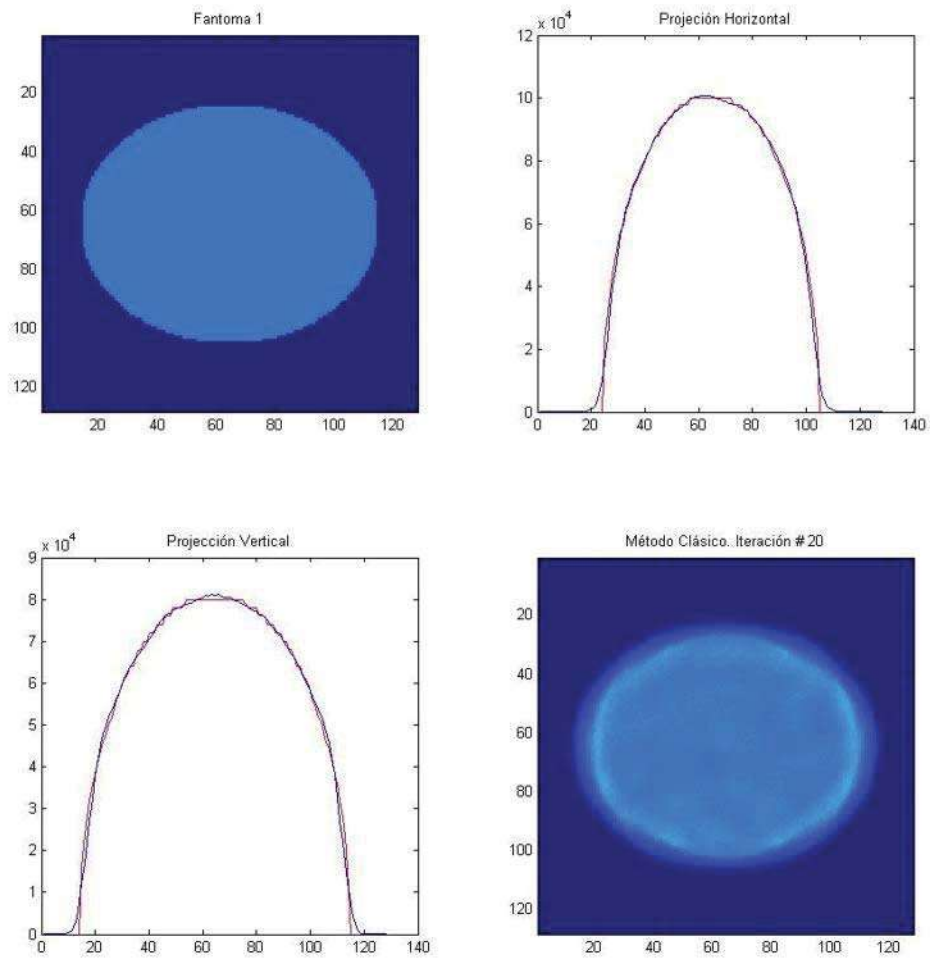


Figura 14: Reconstrucción del fantoma 1 con el método clásico para 20 iteraciones.

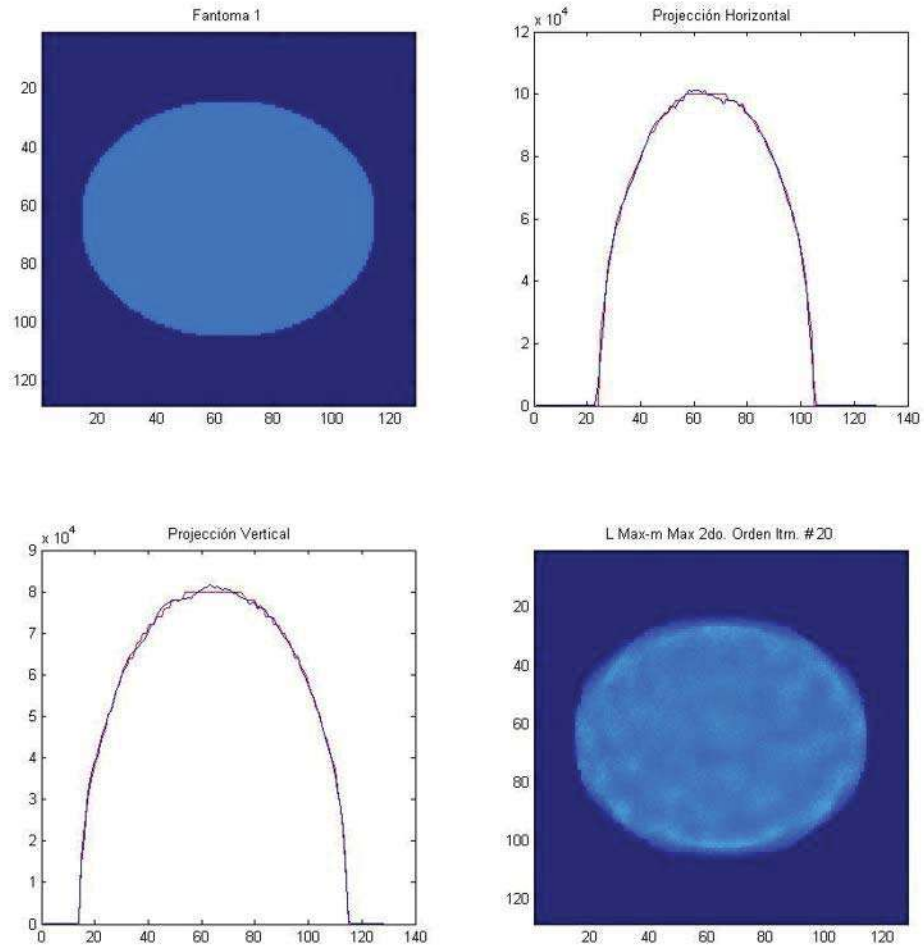


Figura 15: Reconstrucción del fantoma 1 con el método de maximización de la verosimilitud con tamaño del paso evaluado a segundo orden, para 20 iteraciones.

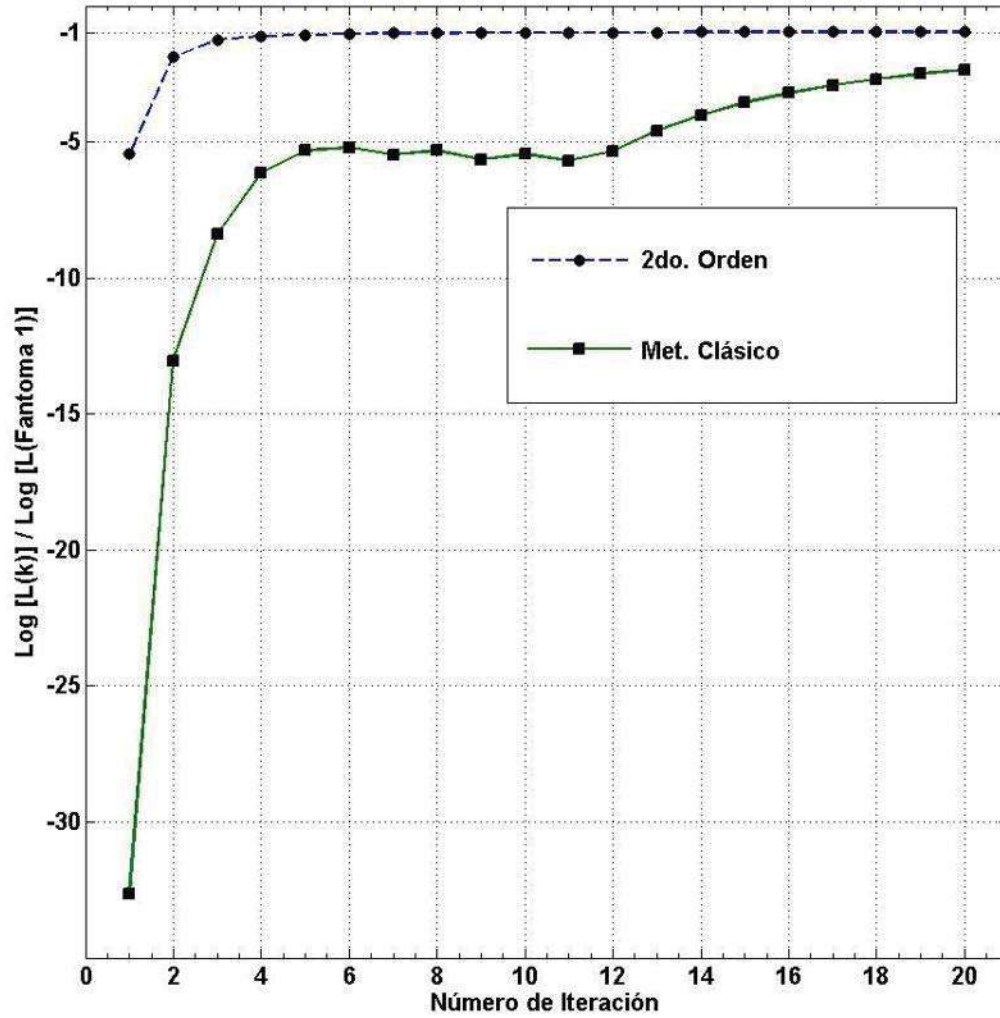


Figura 16: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de verosimilitud normalizado con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

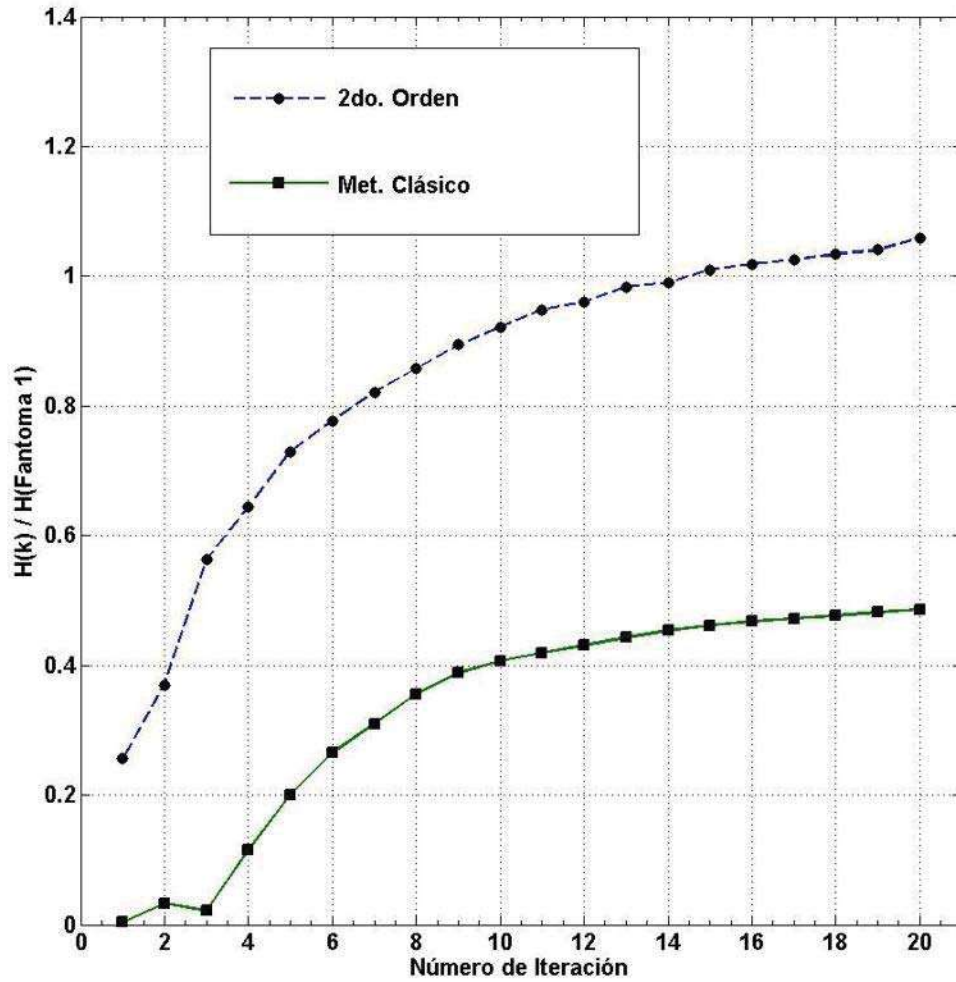


Figura 17: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de entropía normalizada con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

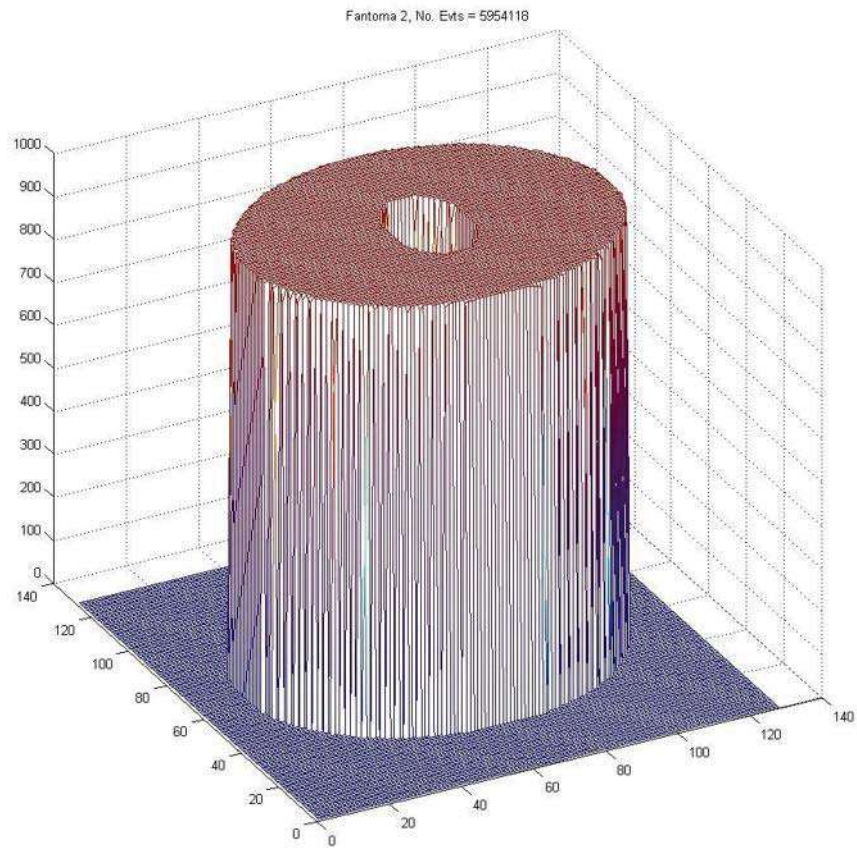


Figura 18: Fantoma 2 en tres dimensiones, donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

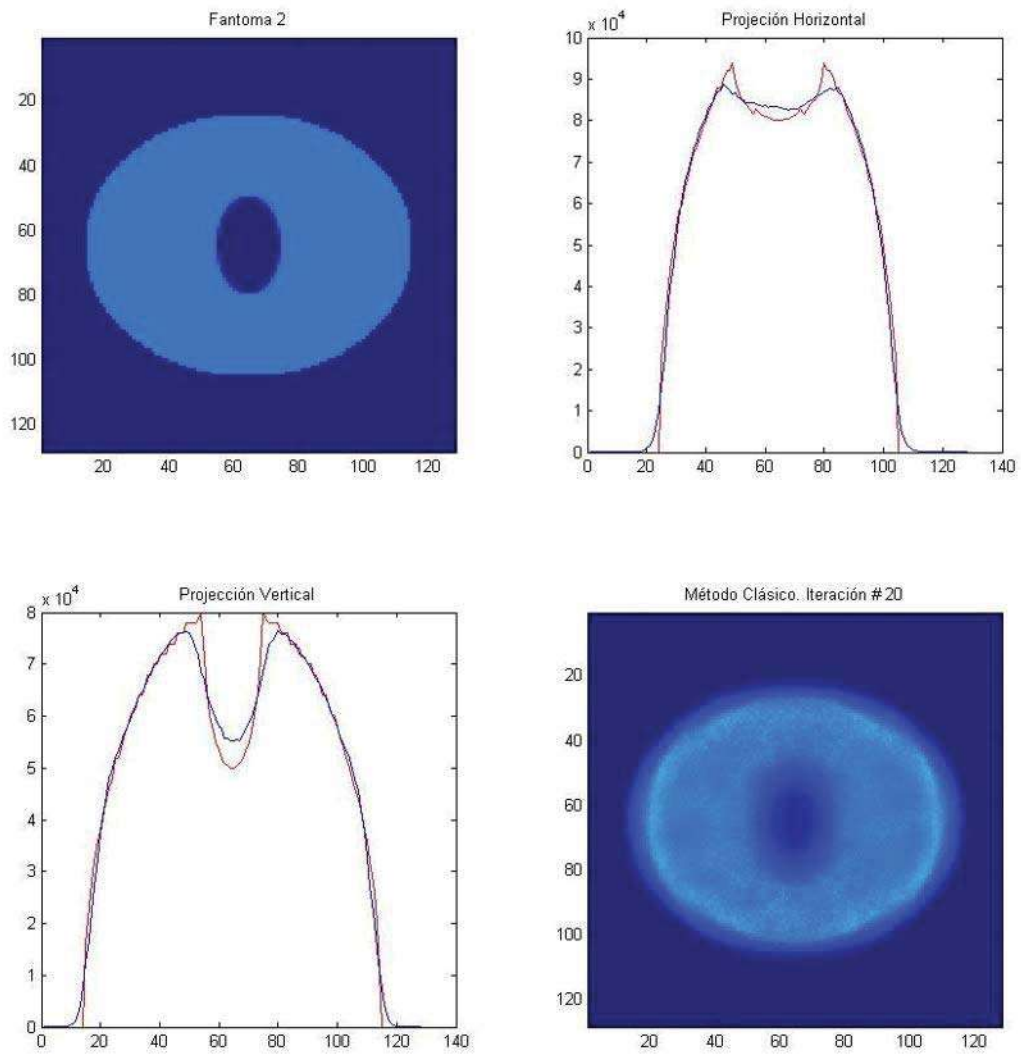


Figura 19: Reconstrucción del fantoma 2 con el método clásico para 20 iteraciones.

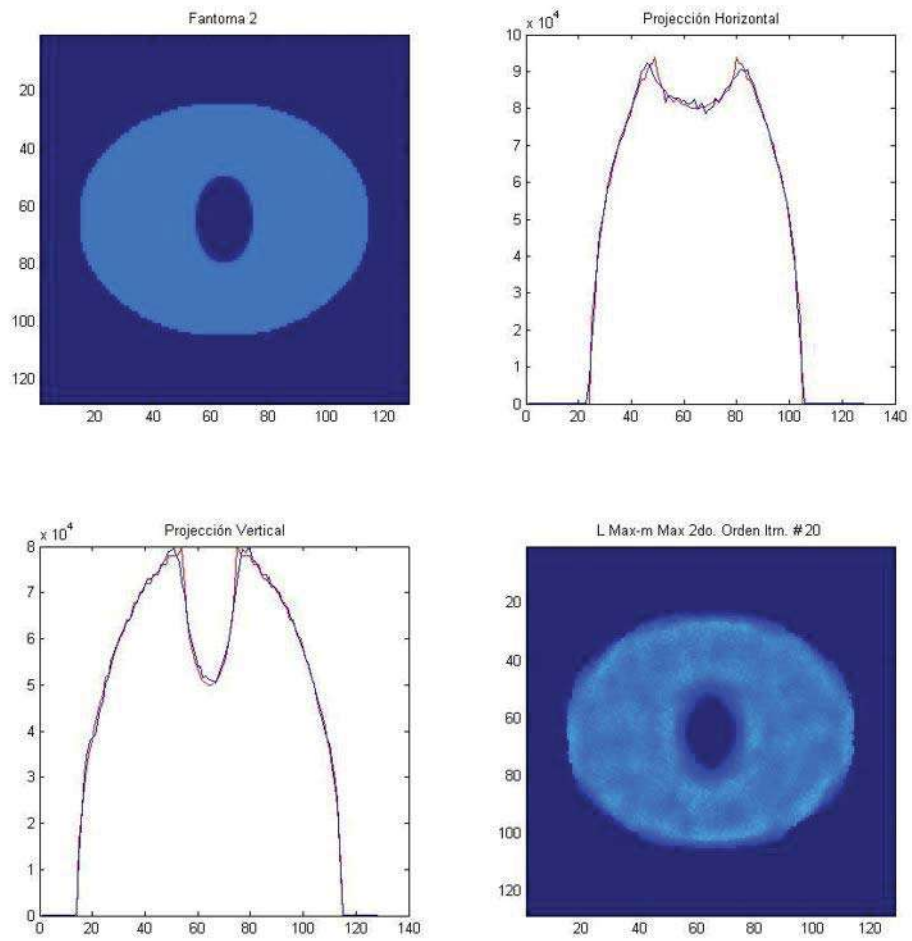


Figura 20: Reconstrucción del fantoma 2 con el método de Maximización de la verosimilitud con tamaño del paso evaluado a segundo orden para 20 iteraciones.

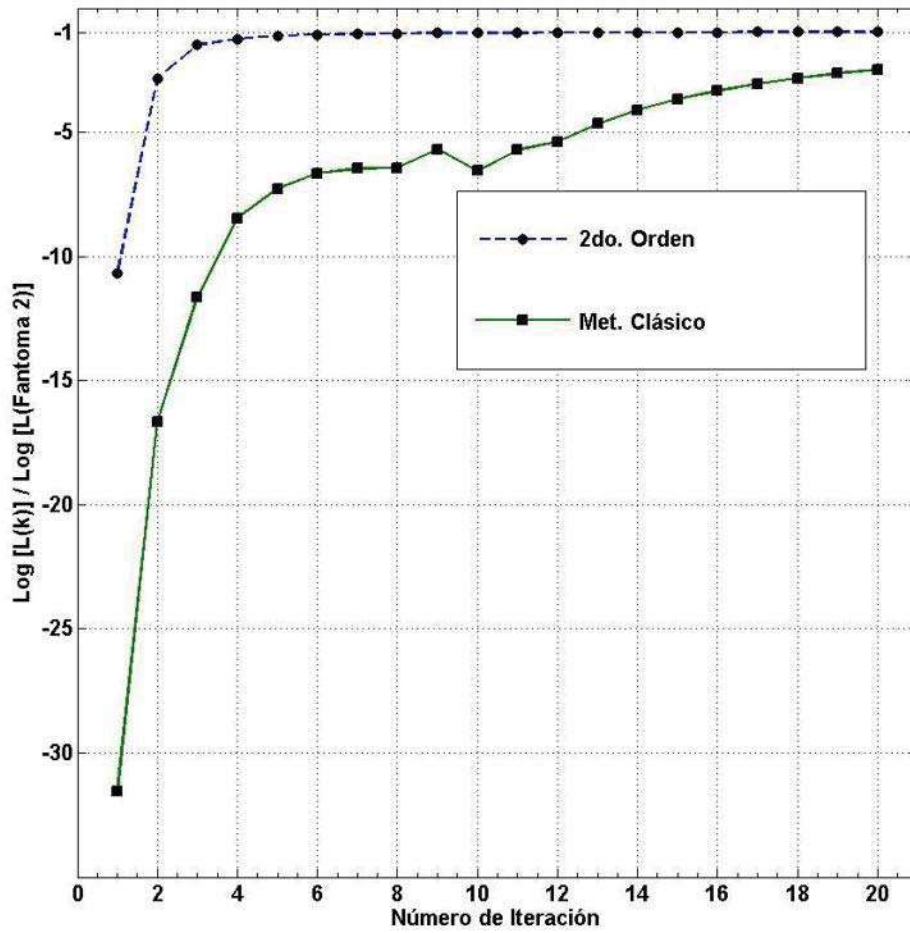


Figura 21.- Progreso de la maximización del logaritmo de la función de verosimilitud normalizado con el logaritmo de los valores para el fantoma 2 en cada iteración.

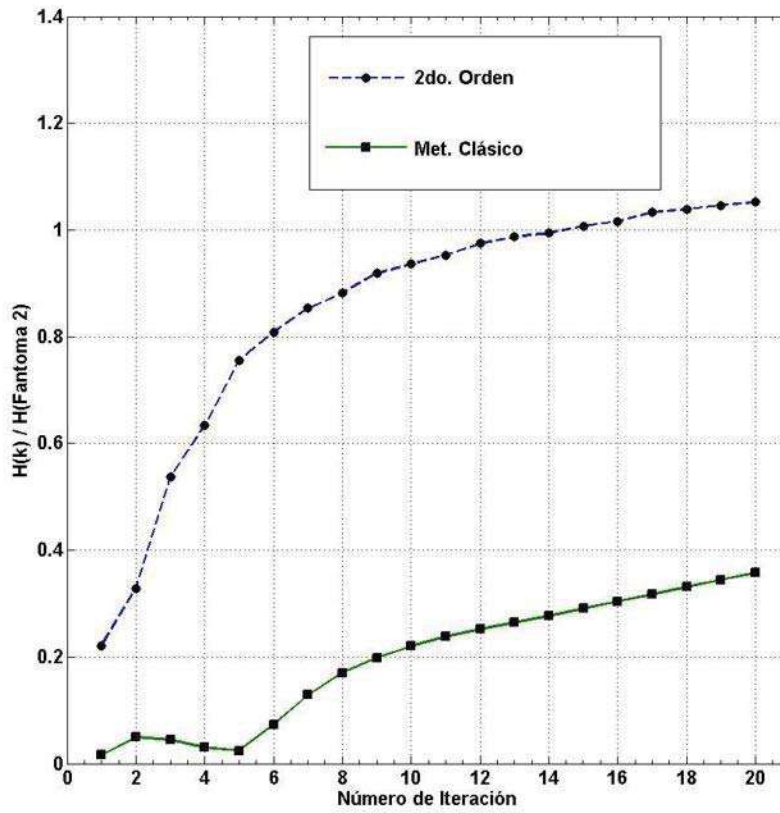


Figura 22- Progreso de la maximización del logaritmo de la función de entropía normalizada con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

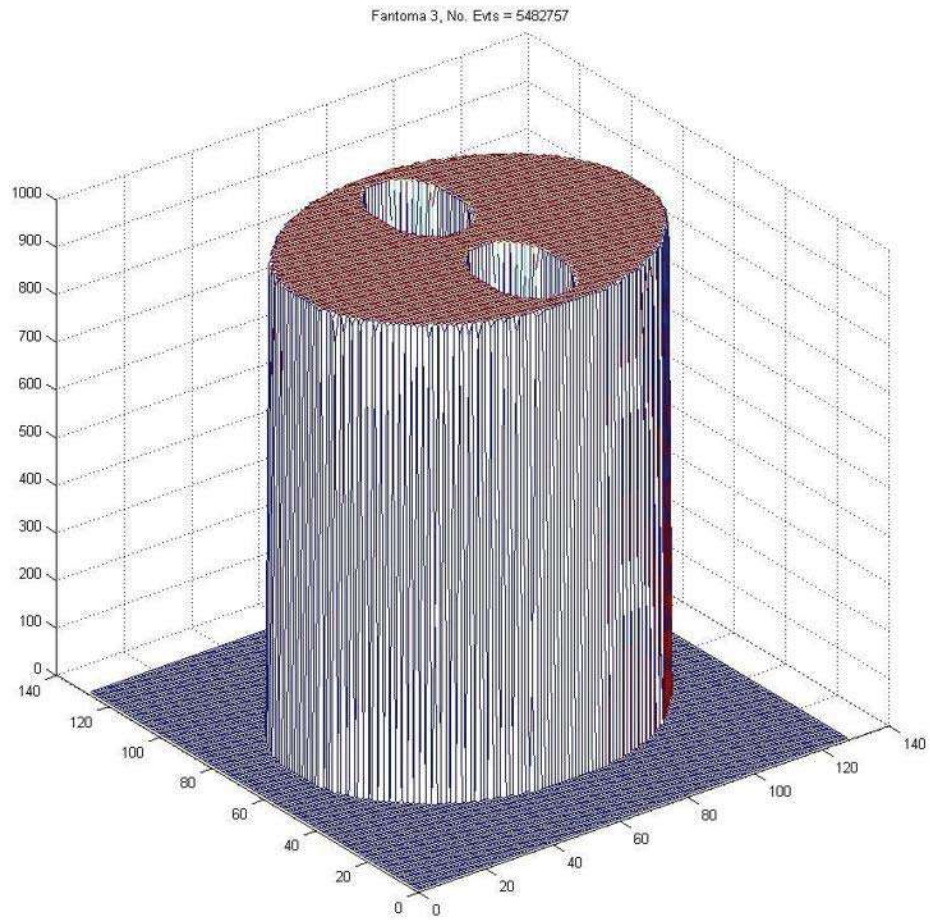


Figura 23: Fantoma 3 en tres dimensiones, donde se aprecia el “ consumo de radiofármaco para las distintas regiones.

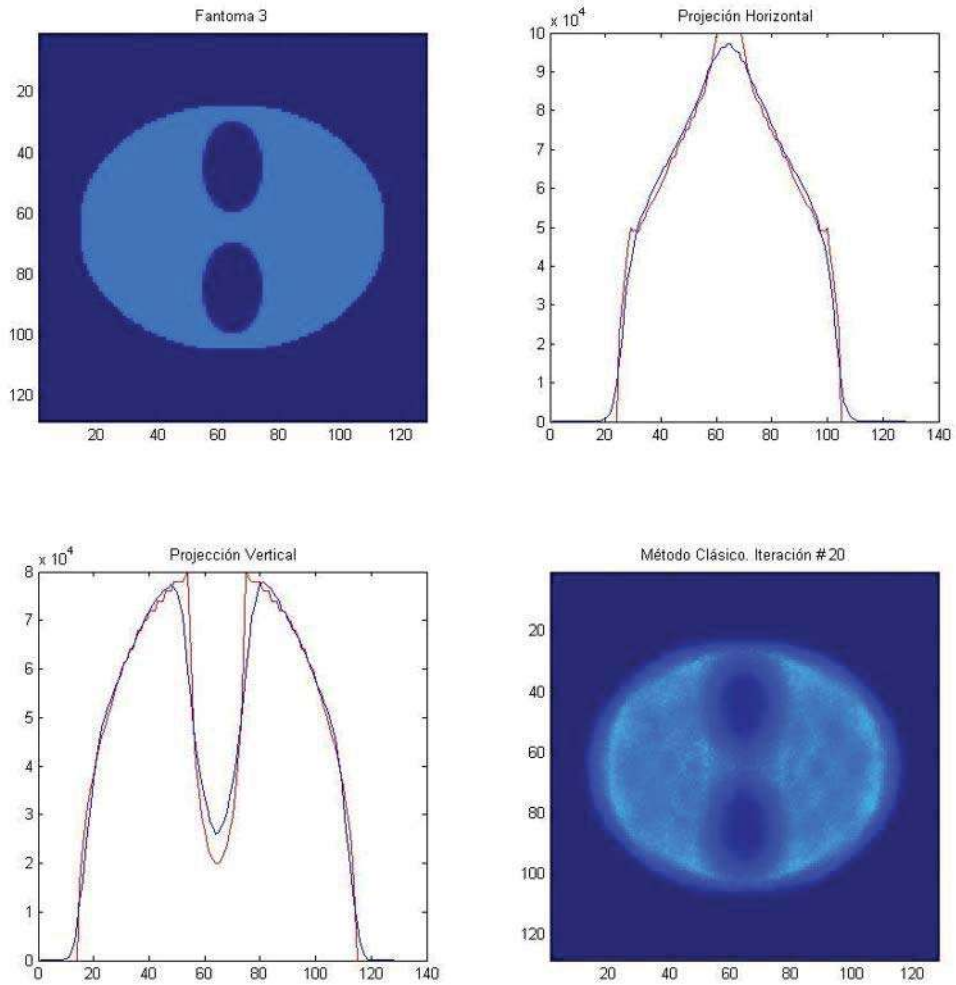


Figura 24: Reconstrucción del fantoma 3 con el método clásico para 20 iteraciones.

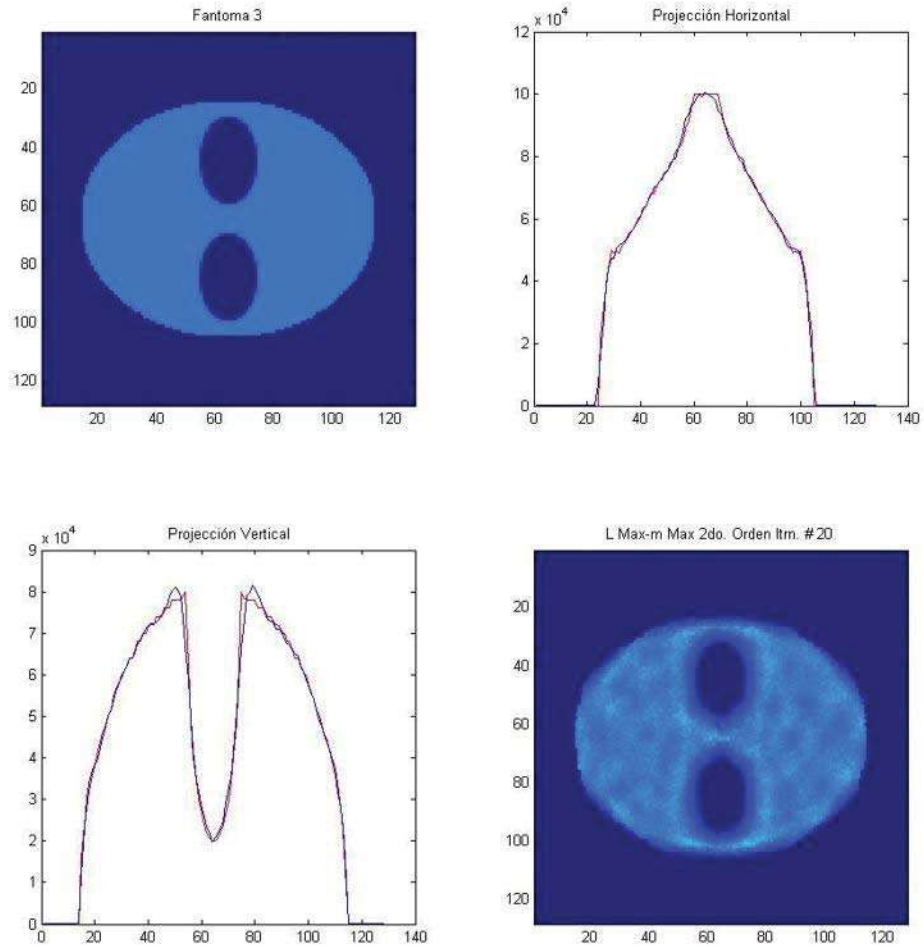


Figura 25: Reconstrucción del fantoma 3 con el método de Maximización de la verosimilitud con tamaño del paso evaluado a segundo orden.

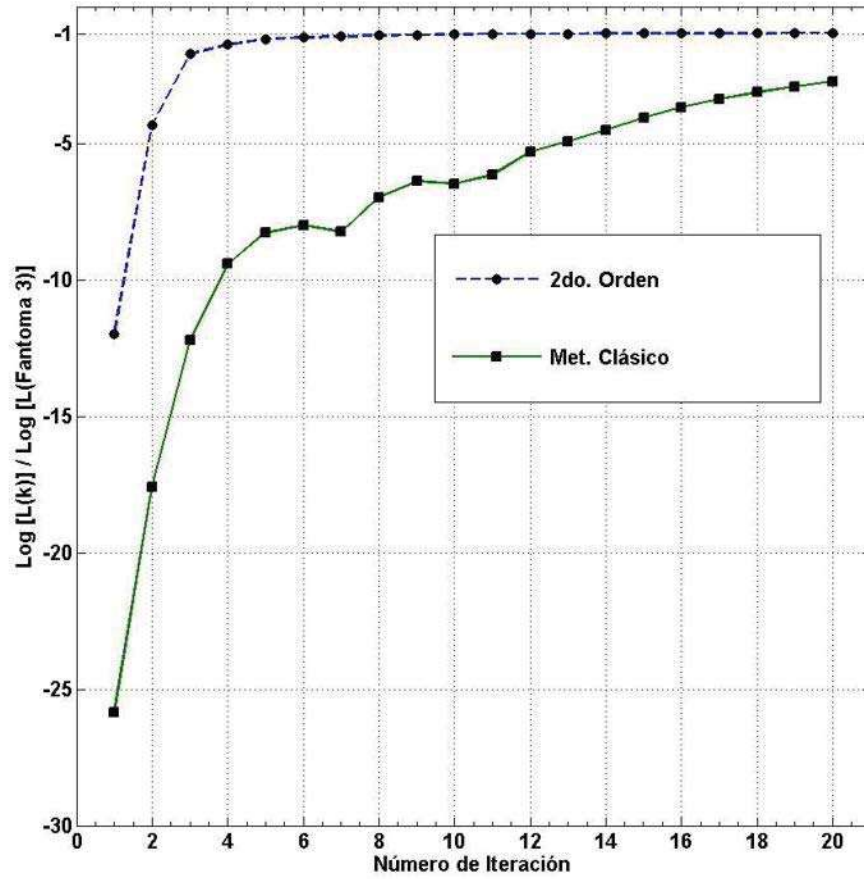


Figura 26: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de verosimilitud normalizado con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

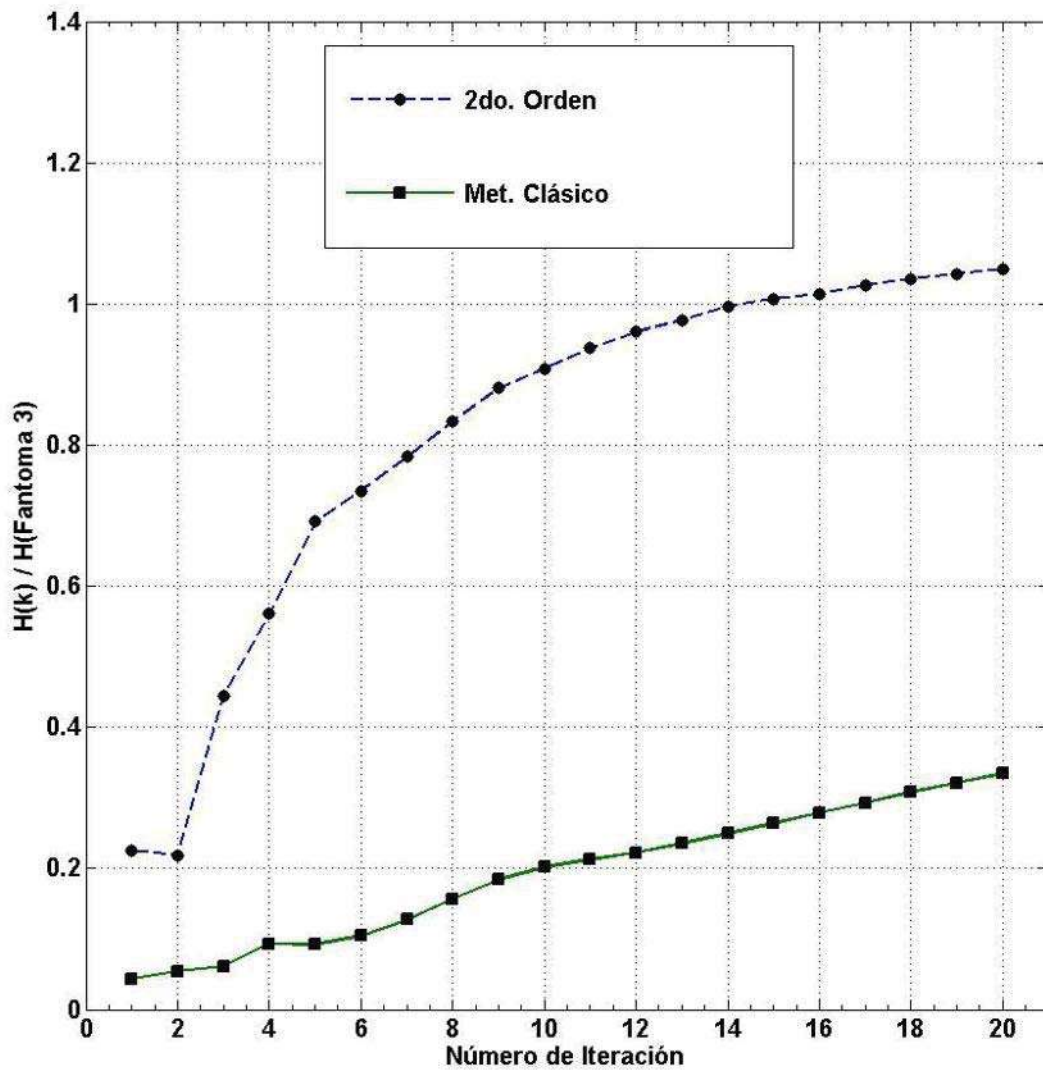


Figura 27: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de entropía normalizada con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

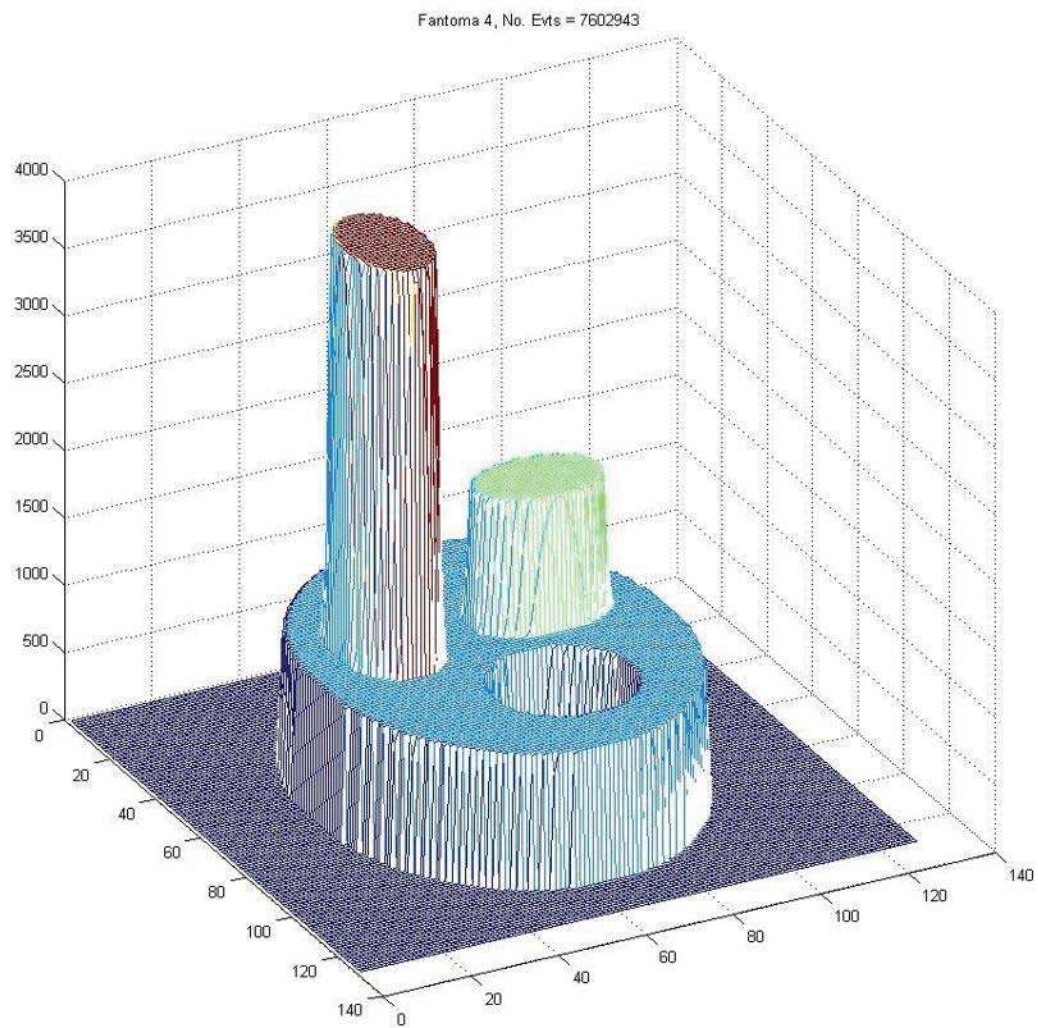


Figura 28: Fantoma 4 en tres dimensiones, se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

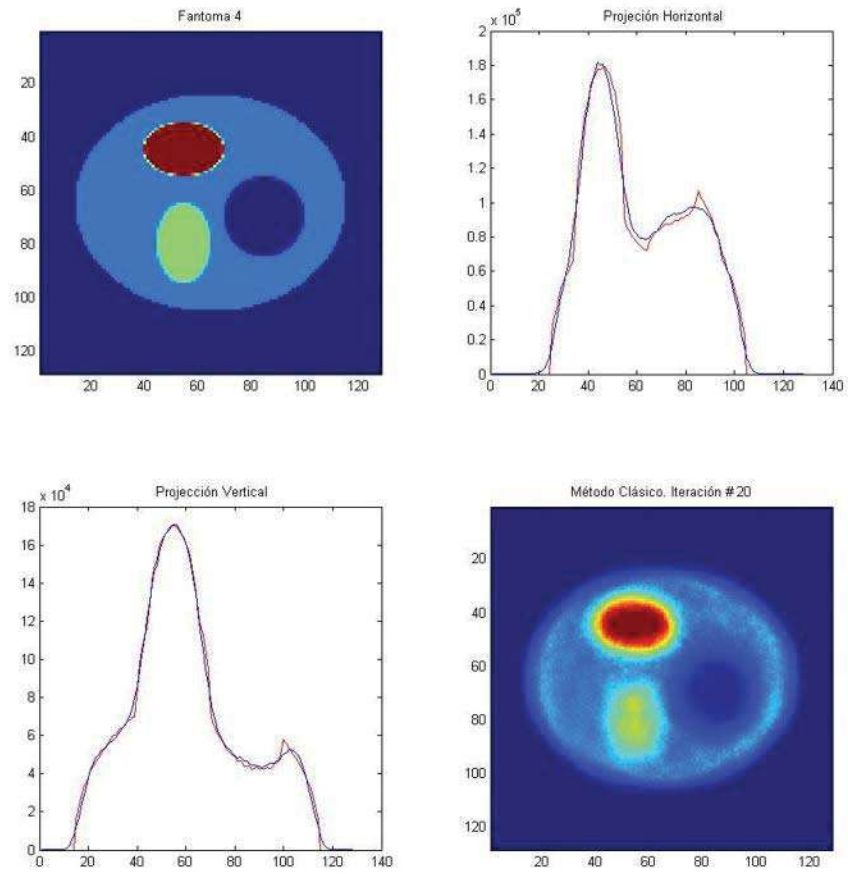


Figura 29: Reconstrucción del fantoma 4 con el método clásico para 20 iteraciones.

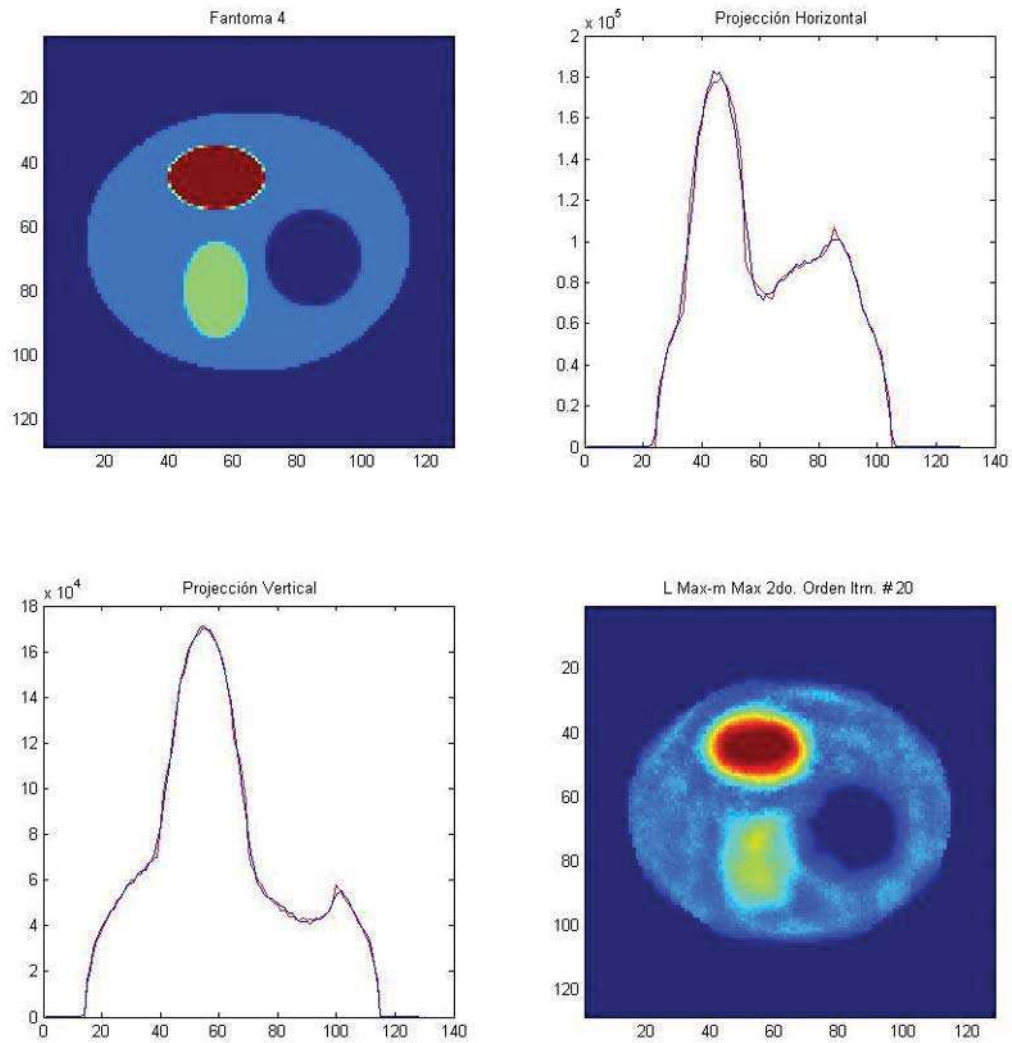


Figura 30: Reconstrucción del fantoma 4 con el método de Maximización de la verosimilitud con tamaño del paso evaluado a segundo orden.

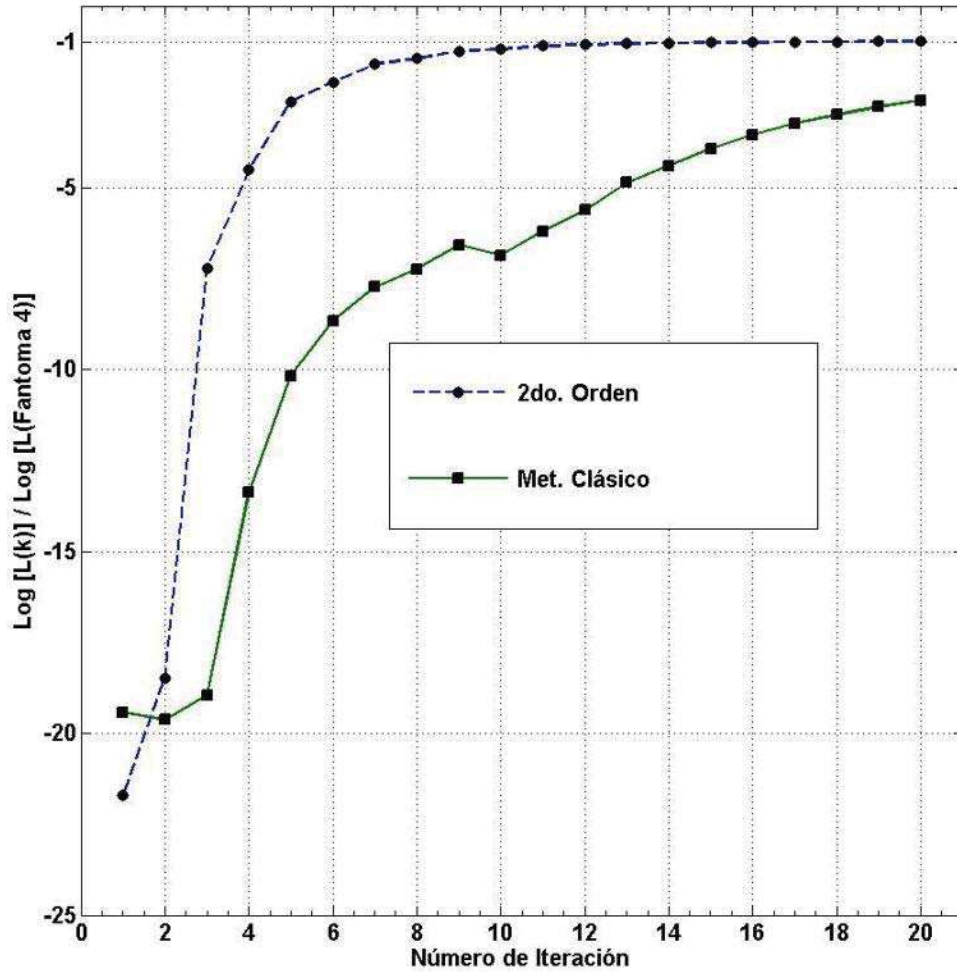


Figura 31: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de verosimilitud normalizado con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

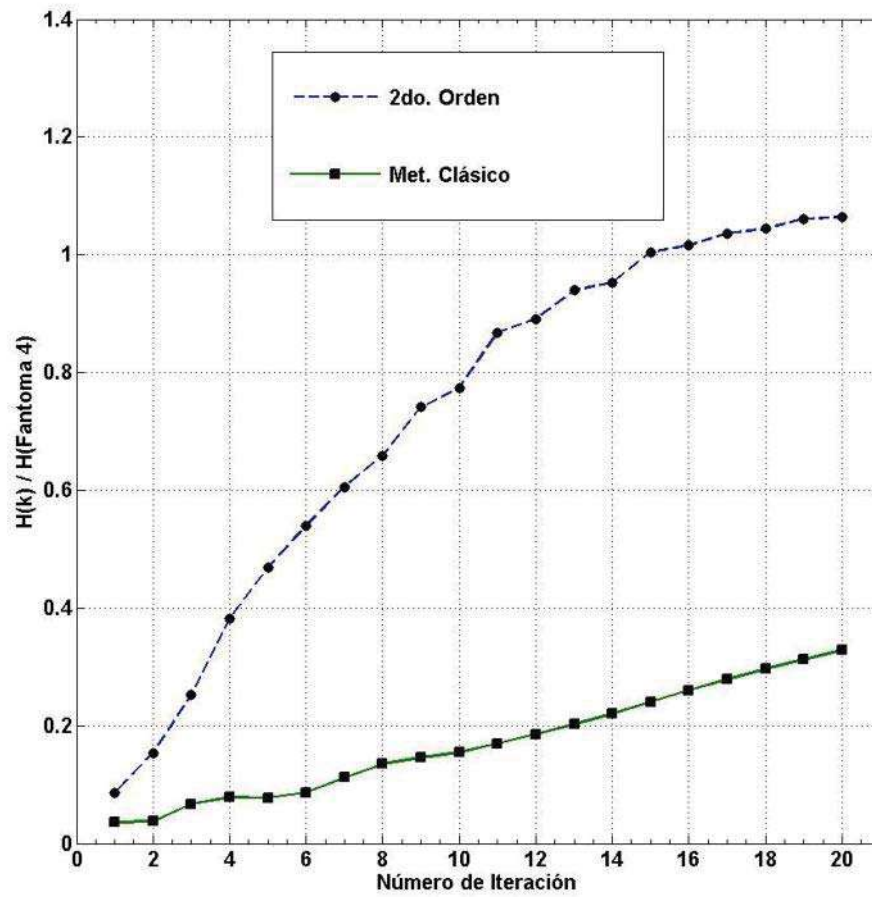


Figura 32: Progreso de la maximización del logaritmo de la función entropía normalizada con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

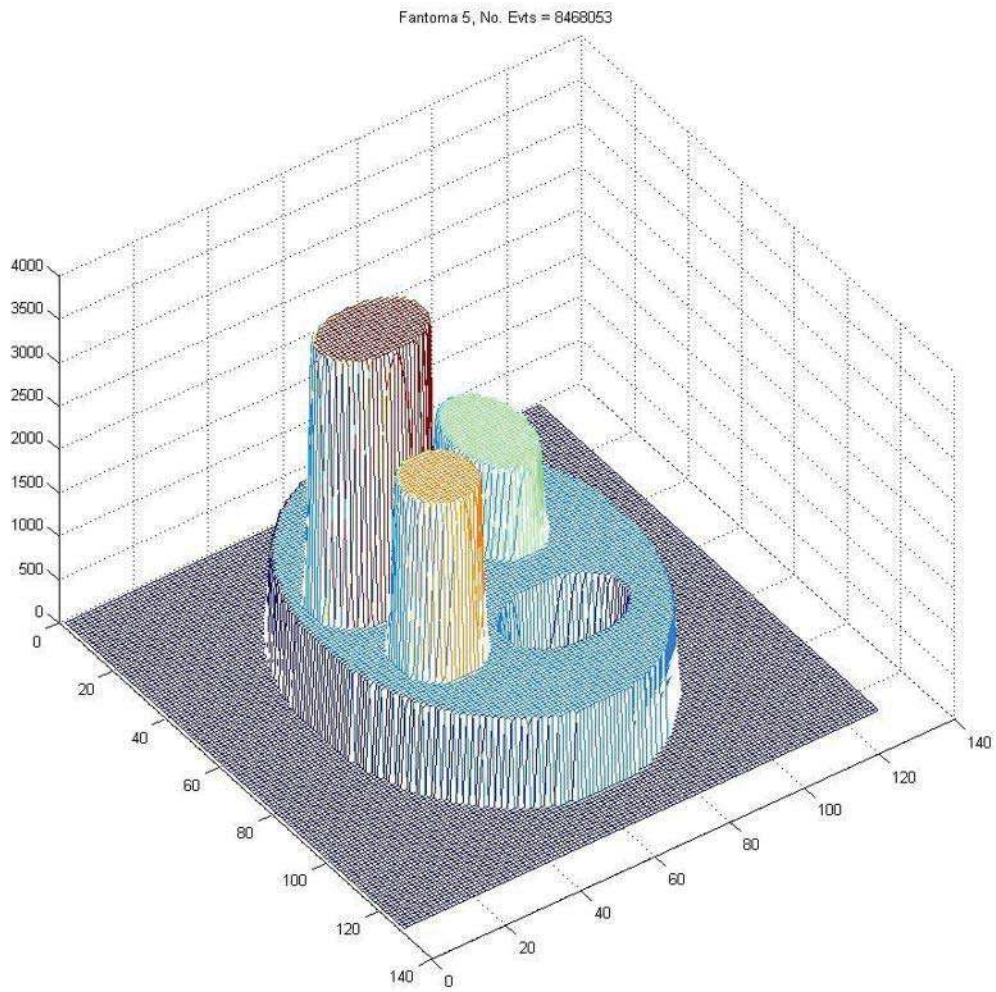


Figura 33: Fantoma 5 en tres dimensiones, donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

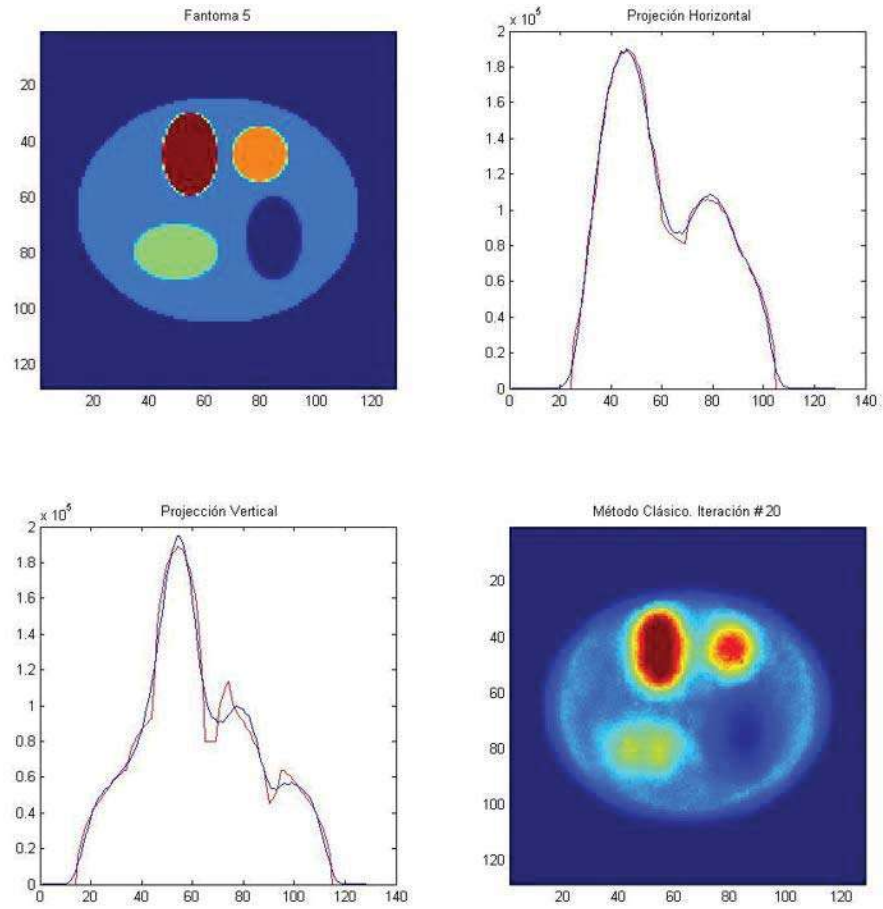


Figura 34: Reconstrucción del fantoma 5 con el método Clásico para 20 iteraciones.

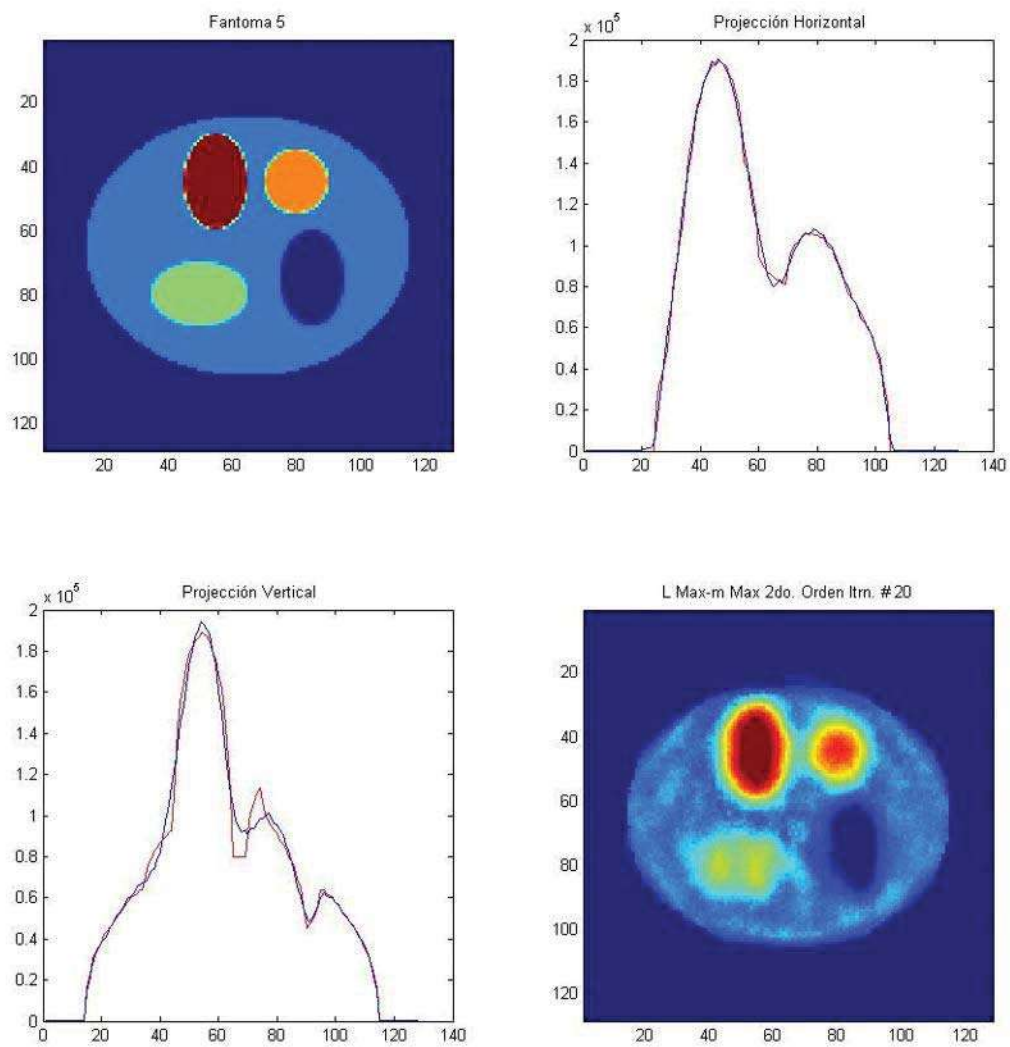


Figura 35: Reconstrucción del fantoma 5 con el método de Maximización de la verosimilitud con tamaño del paso evaluado a segundo orden para 20 iteraciones.

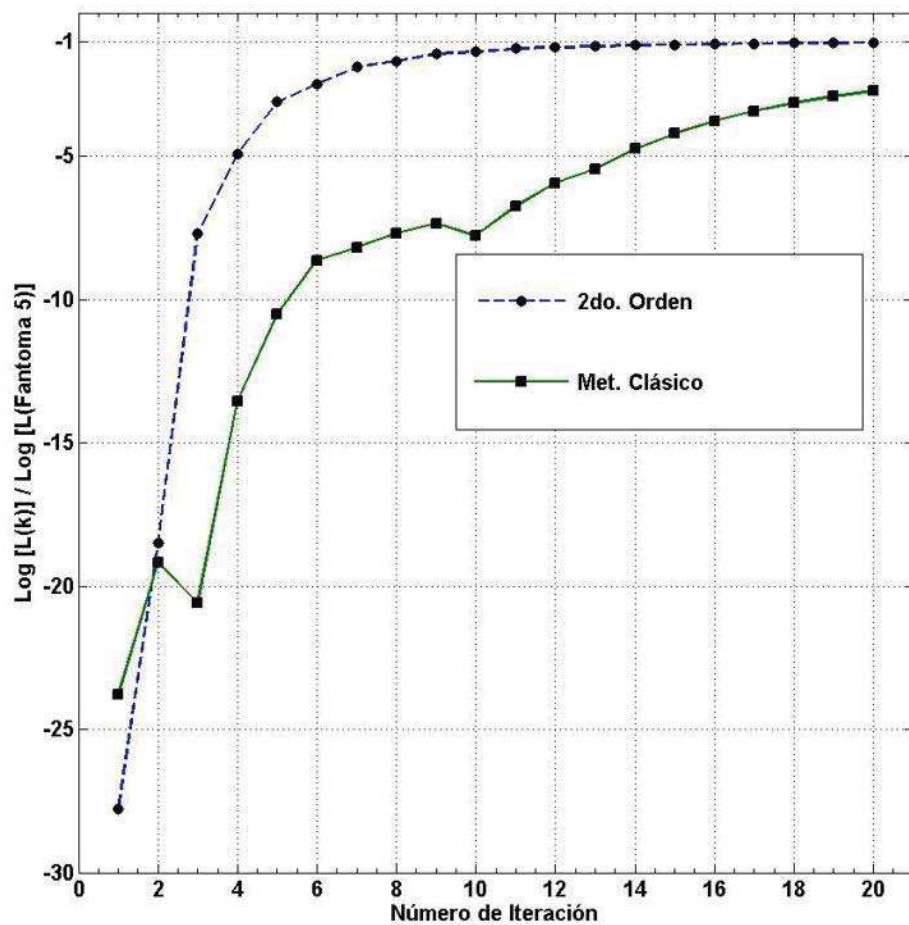


Figura 36: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de verosimilitud normalizado con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

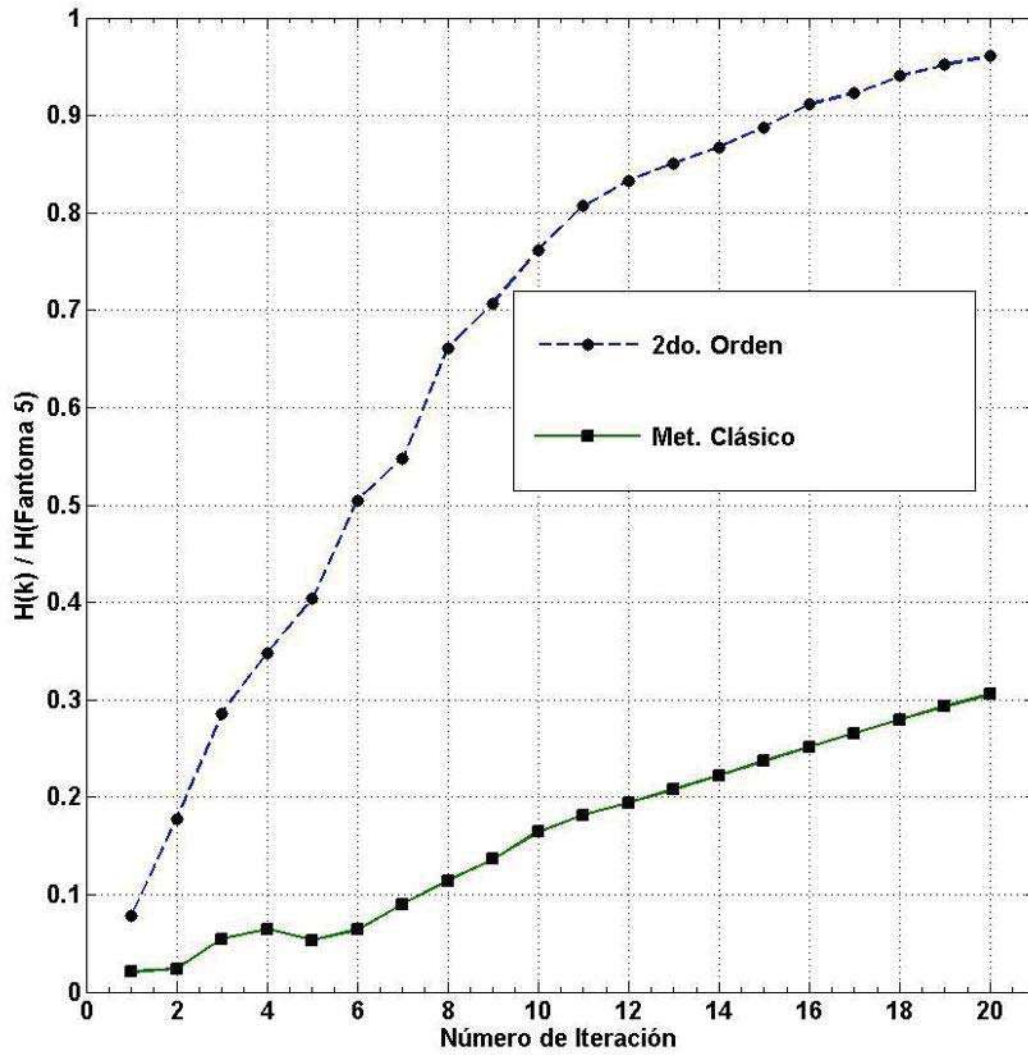


Figura 37: Progreso de la maximización del logaritmo de la función de entropía normalizada con el logaritmo de los valores para el fantoma en cada iteración.

6. Discusión y resultados en 3-D

Fantomas empleados

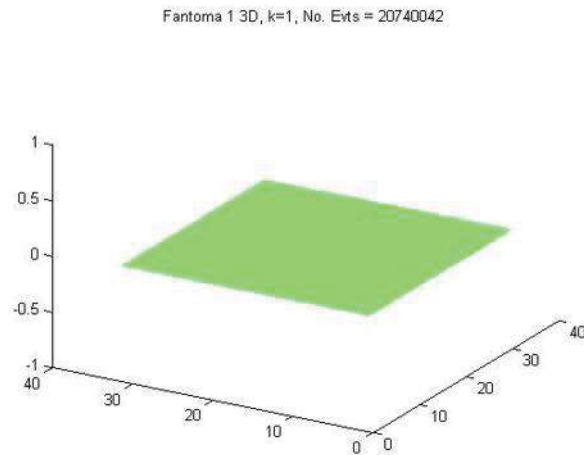


Figura 38 . Fantoma 1 en 3-D para $k=1$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=3, No. EvtS = 20740042

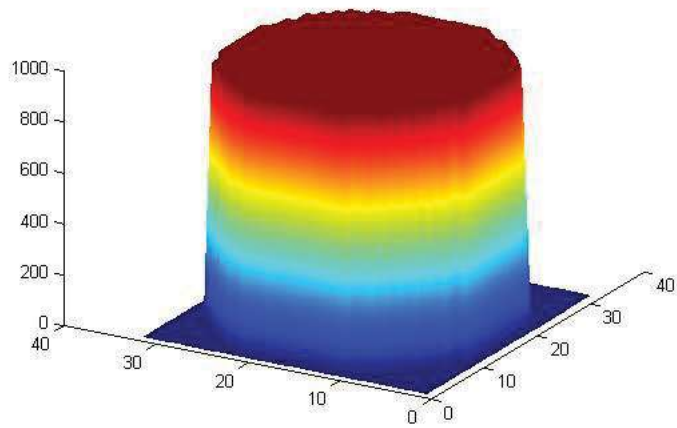


Figura 39 . Fantoma 1 en 3-D para $k=3$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=5, No. EvtS = 20740042

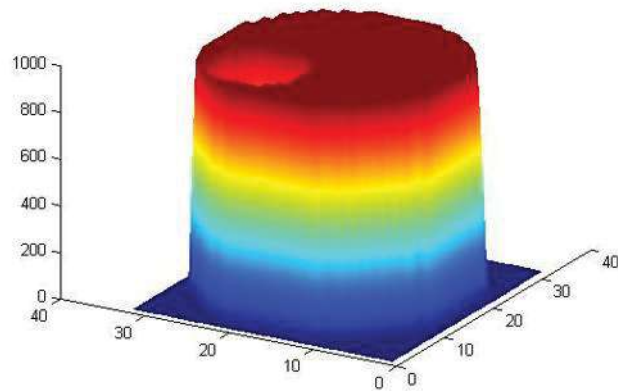


Figura 40 . Fantoma 1 en 3-D para $k=5$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

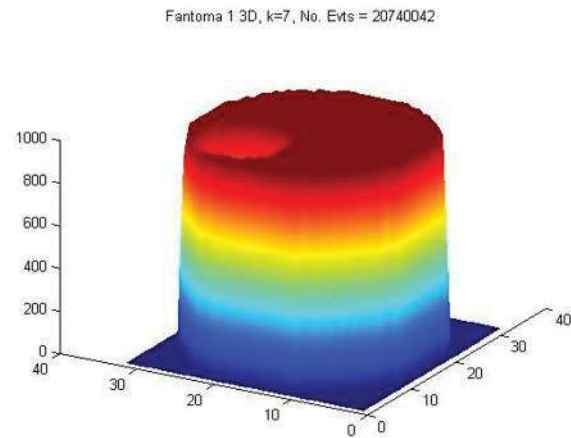


Figura 41 . Fantoma 1 en 3-D para $k=7$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

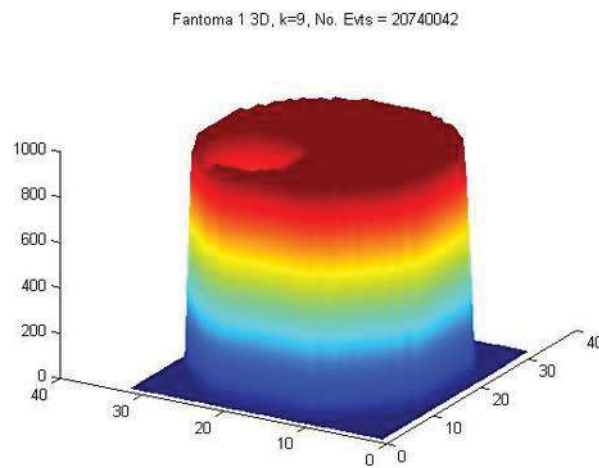


Figura 42 . Fantoma 1 en 3-D para $k=9$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=11, No. EvtS = 20740042

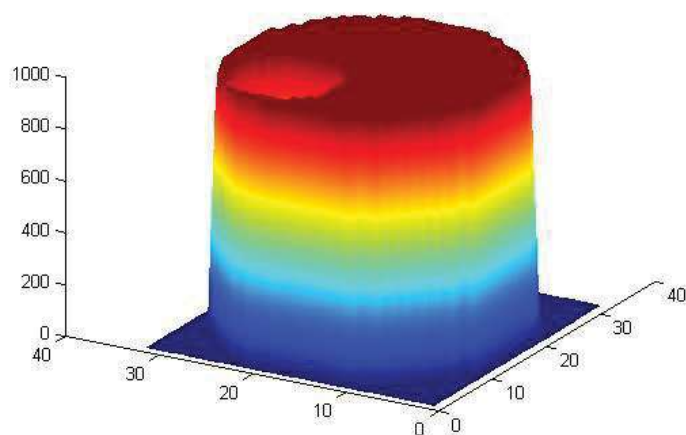


Figura 43 . Fantoma 1 en 3-D para k=11, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=13, No. EvtS = 20740042

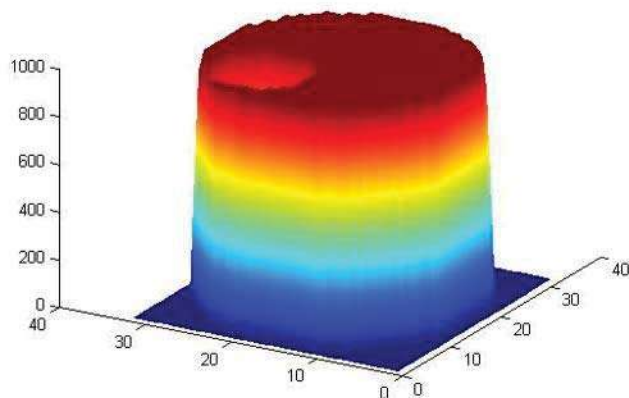


Figura 44 . Fantoma 1 en 3-D para k=13, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

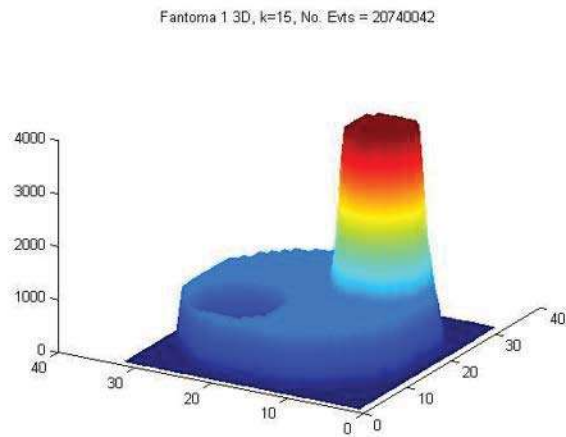


Figura 45 . Fantoma 1 en 3-D para $k=15$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

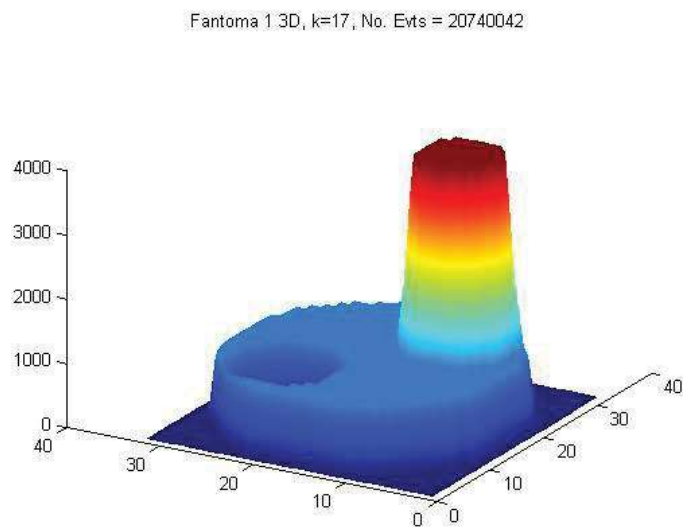


Figura 46 . Fantoma 1 en 3-D para $k=17$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=19, No. Evt= 20740042

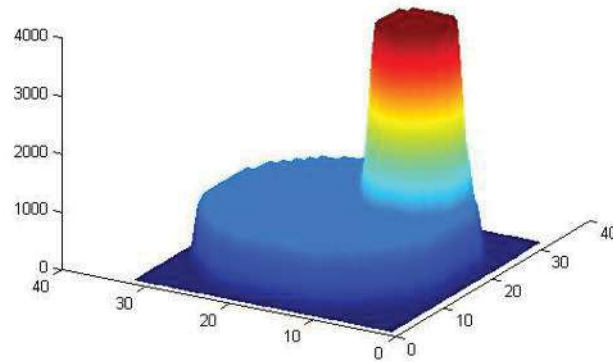


Figura 47 . Fantoma 1 en 3-D para $k=19$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=21, No. Evt= 20740042

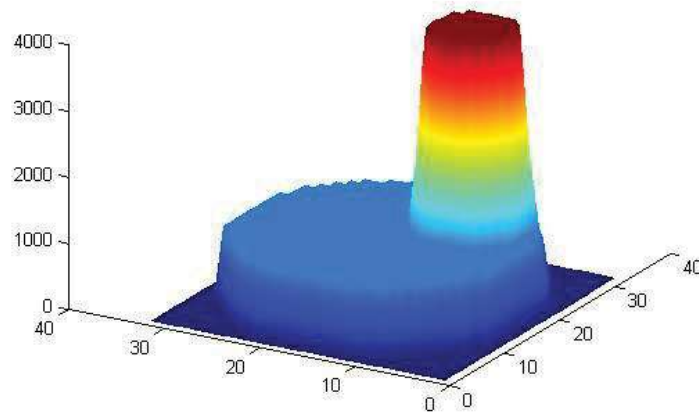


Figura 48 . Fantoma 1 en 3-D para $k=21$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

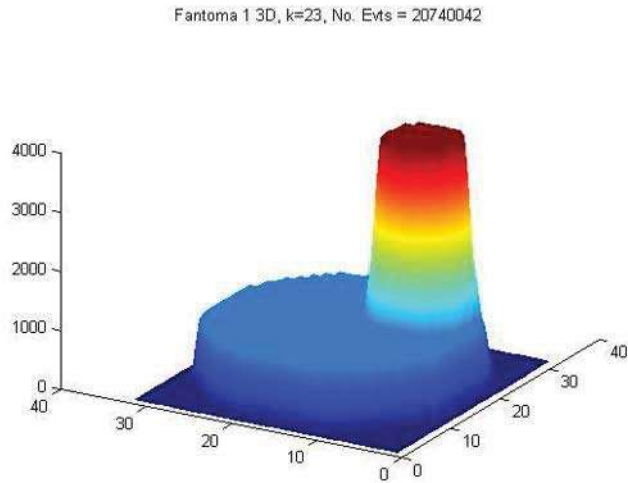


Figura 49 . Fantoma 1 en 3-D para $k=23$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

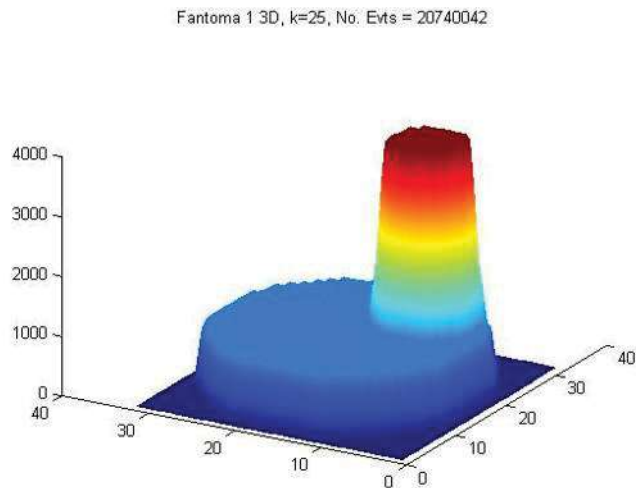


Figura 50 . Fantoma 1 en 3-D para $k=25$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=27, No. EvtS = 20740042

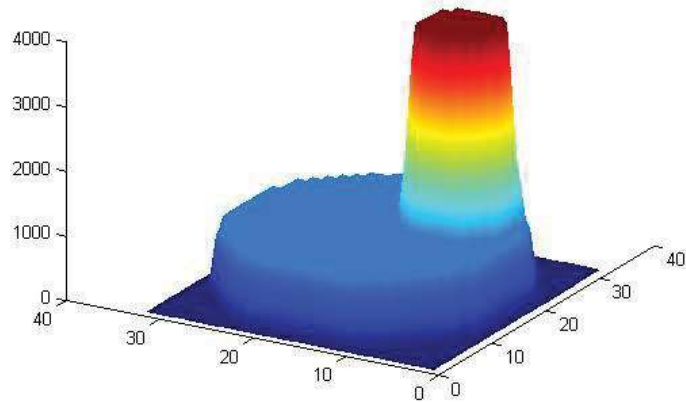


Figura 51 . Fantoma 1 en 3-D para $k=27$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Fantoma 1 3D, k=29, No. EvtS = 20740042

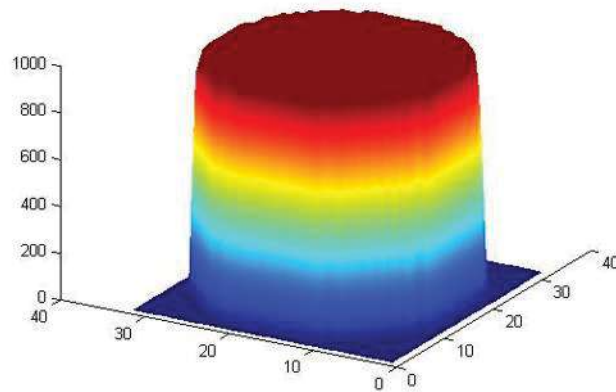


Figura 52 . Fantoma 1 en 3-D para $k=29$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

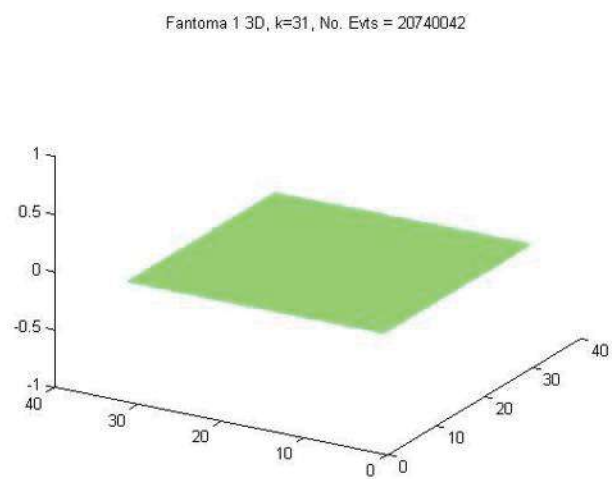
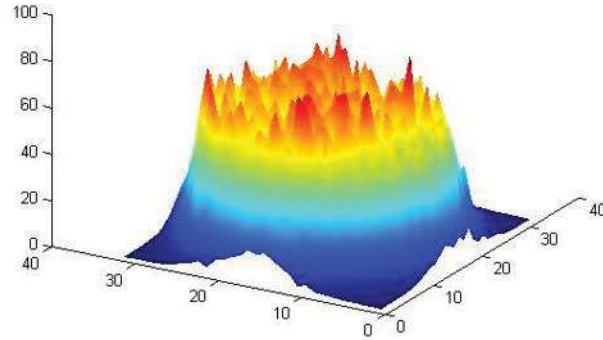


Figura 53 . Fantoma 1 en 3-D para $k=31$, número de eventos es 20740042. Donde se aprecia el “consumo” distinto del radiofármaco para las distintas regiones.

Reconstrucción Clásico 3D, $k=1$, No. Evt = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=1$, No. Evt = 20740042

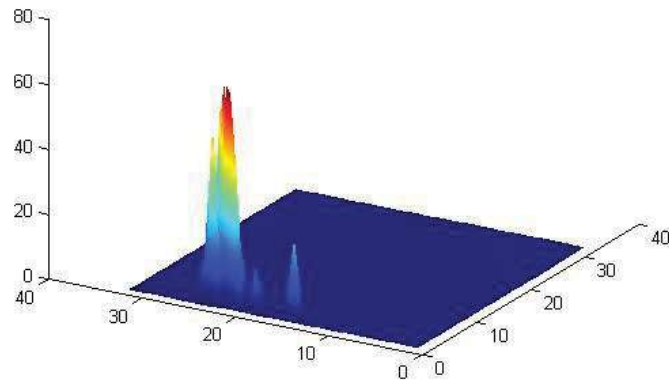
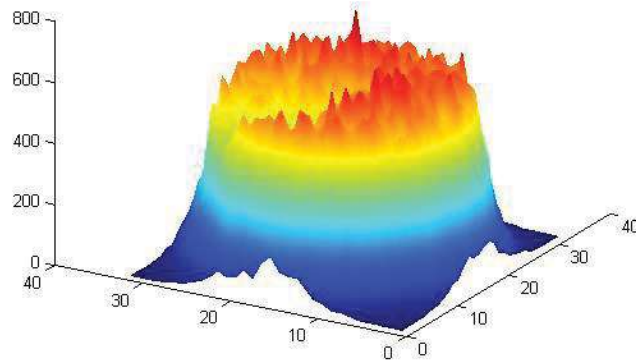


Figura 54 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado. Para $k=1$. El número de eventos es 20740042.

Reconstrucción Clásico 3D, $k=3$, No. Evt's = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=3$, No. Evt's = 20740042

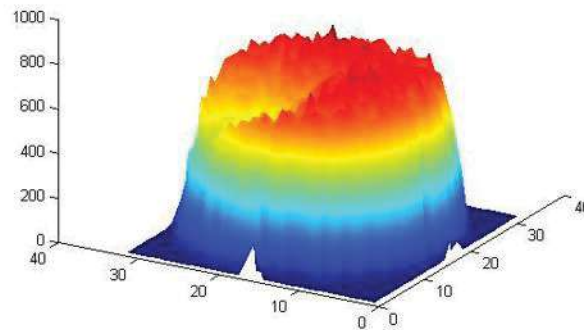
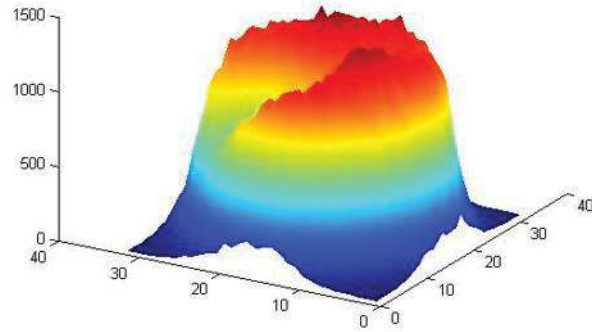


Figura 55. Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado. Para $k=3$. El número de eventos es 20740042.

Reconstrucción Clásico 3D, k=5, No. EvtS = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, k=5, No. EvtS = 20740042

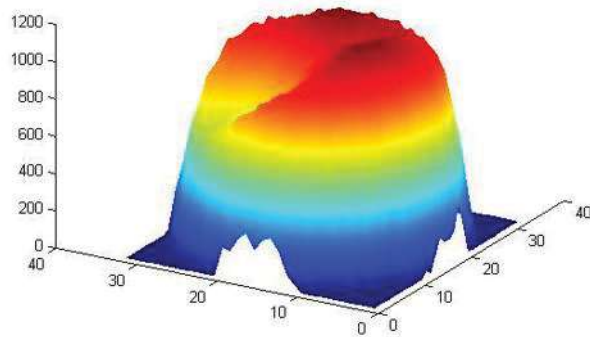
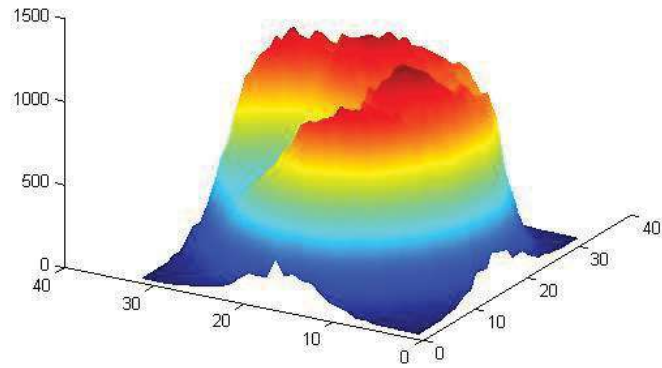


Figura 56. Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado. Para $k=5$. El número de eventos es 20740042.

Reconstrucción Clásico 3D, $k=7$, No. Evt's = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=7$, No. Evt's = 20740042

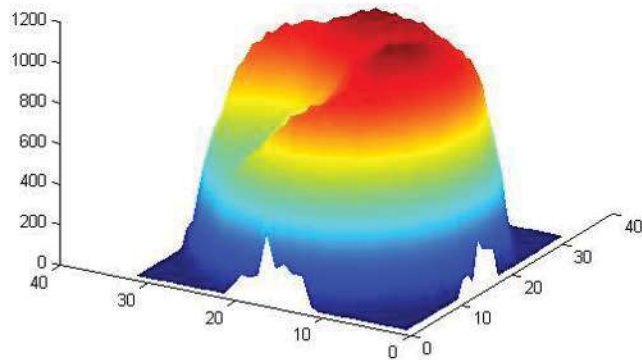
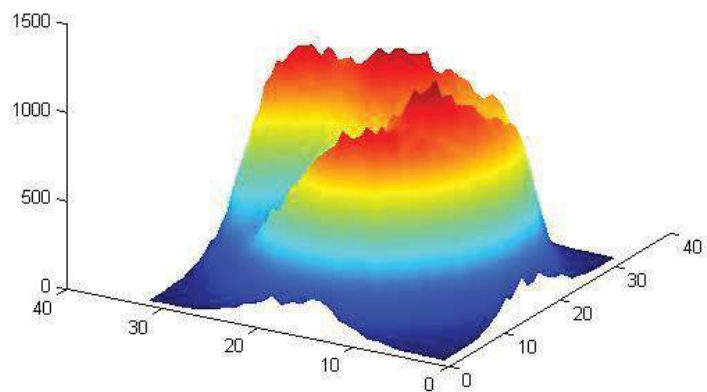


Figura 57 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=7$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, k=9, No. Evt's = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, k=9, No. Evt's = 20740042

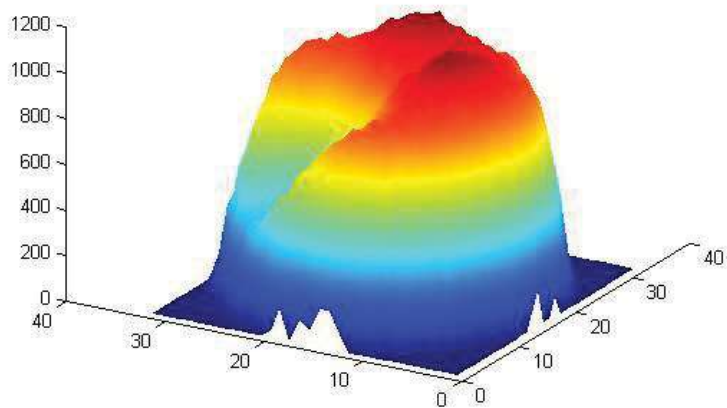
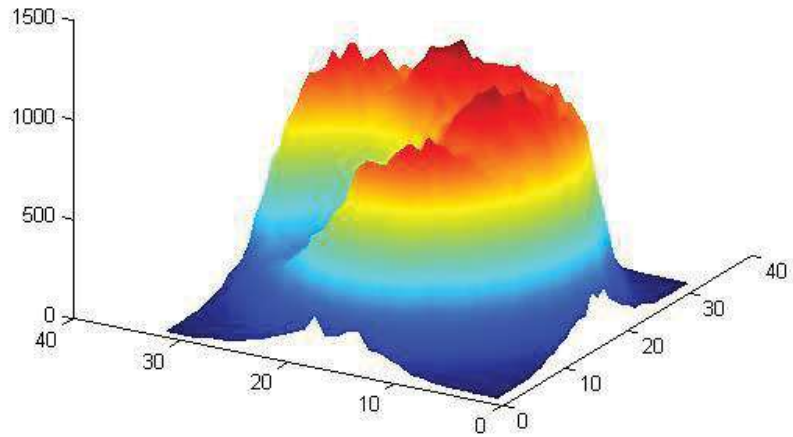


Figura 58 . Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado. Para $k=9$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, $k=11$, No. Evt = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=11$, No. Evt = 20740042

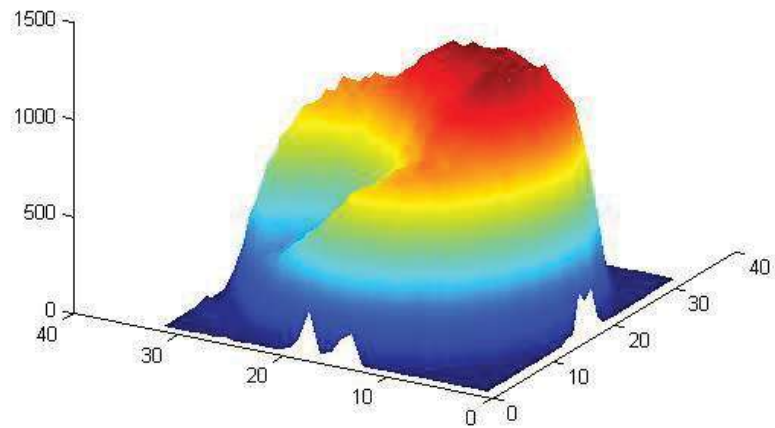
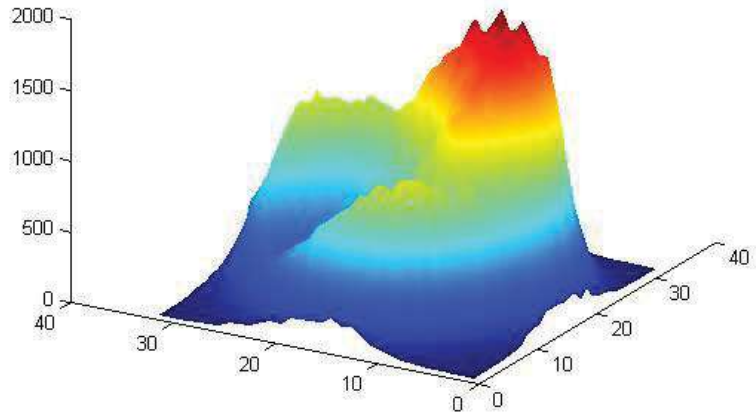


Figura 59 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=11$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, $k=13$, No. EvtS = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=13$, No. EvtS = 20740042

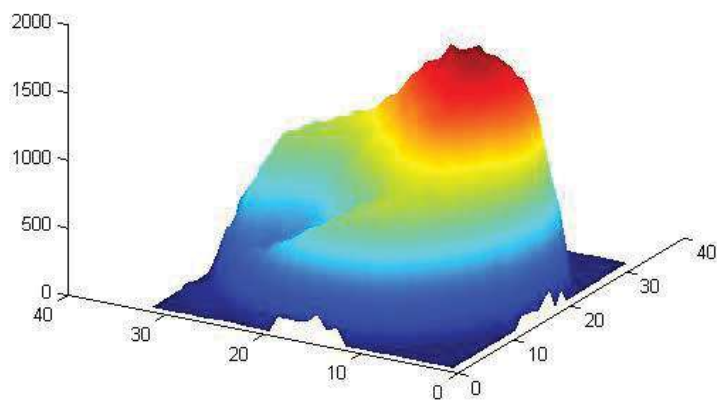
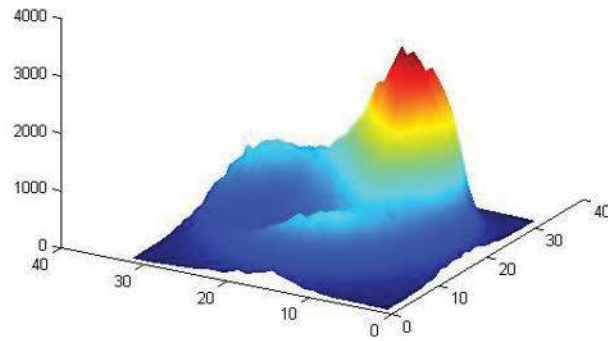


Figura 60 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=13$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, $k=15$, No. Evt = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=15$, No. Evt = 20740042

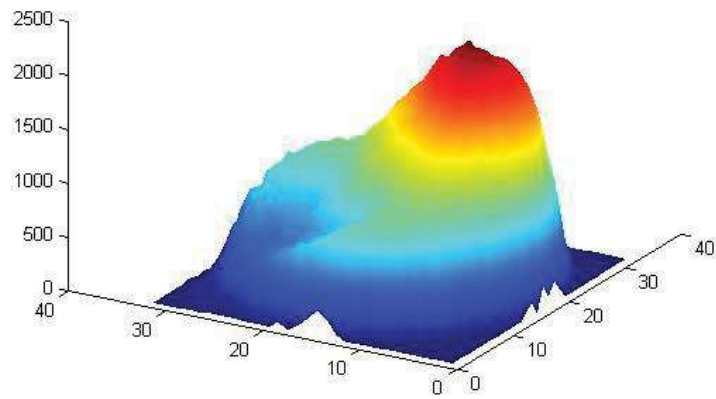
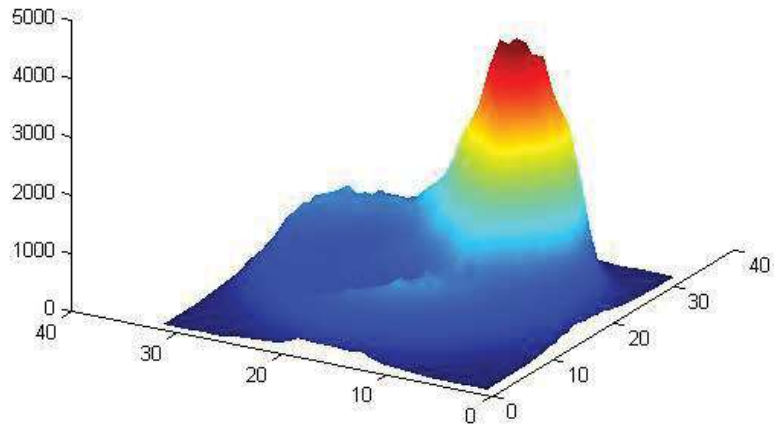


Figura 61. Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado. Para $k=15$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, $k=17$, No. Evts = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=17$, No. Evts = 20740042

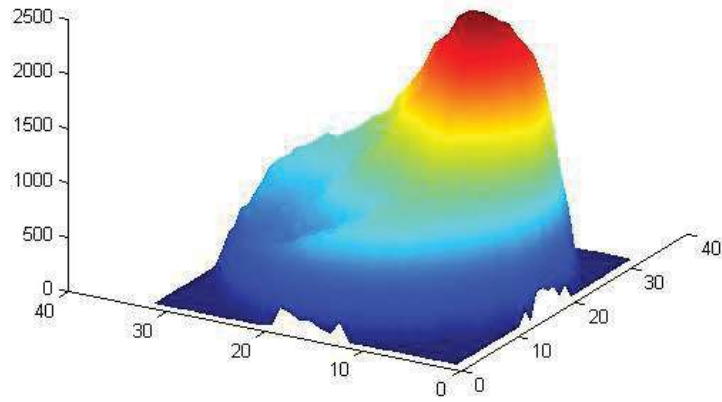
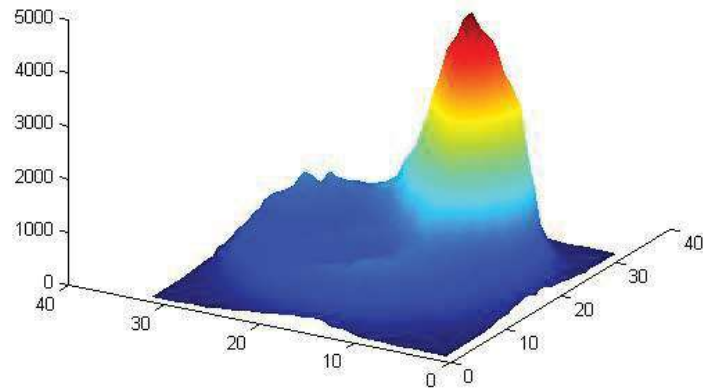


Figura 62 . Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=17$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, k=19, No. Evt's = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, k=19, No. Evt's = 20740042

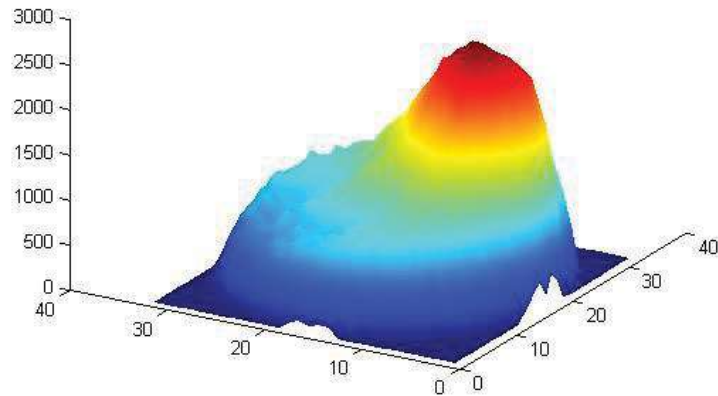
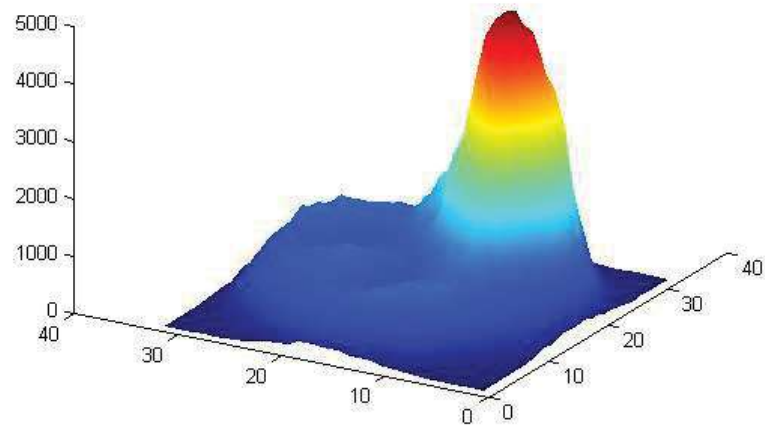


Figura 63 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado. Para k=19. El número de eventos es 20740042.

Reconstrucción Clásico 3D, $k=21$, No. Evt = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=21$, No. Evt = 20740042

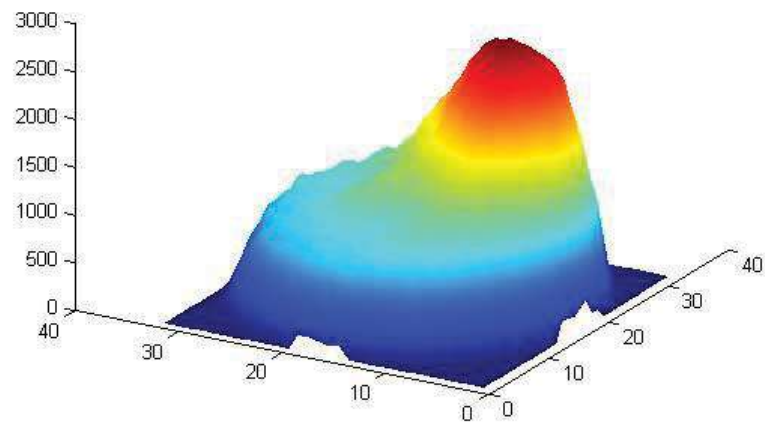
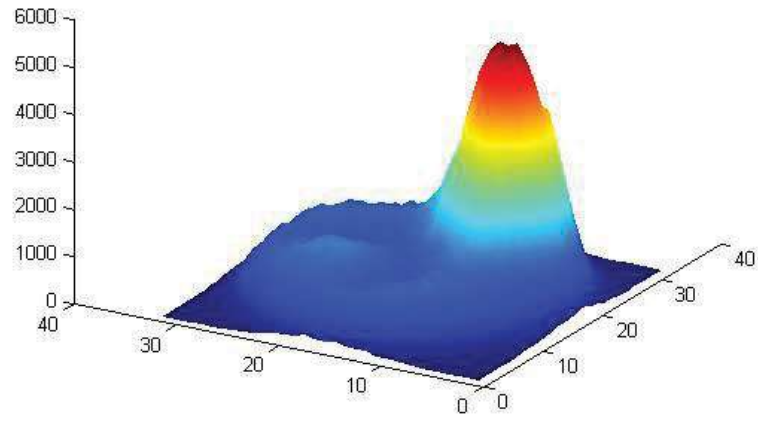


Figura 64. Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado. Para $k=21$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, $k=23$, No. Evt = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=23$, No. Evt = 20740042

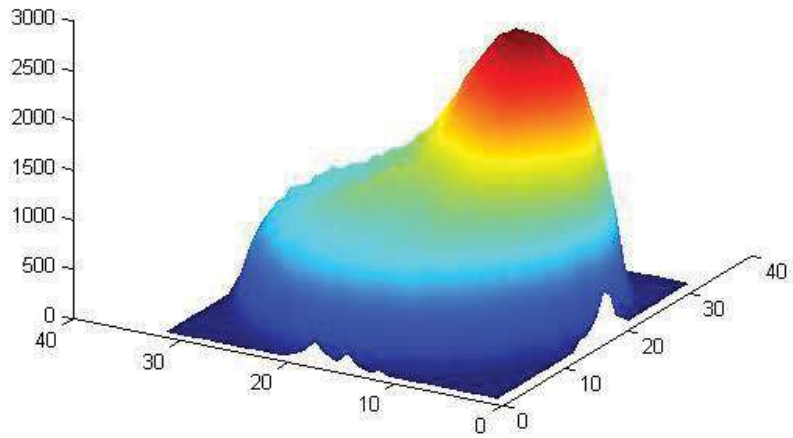
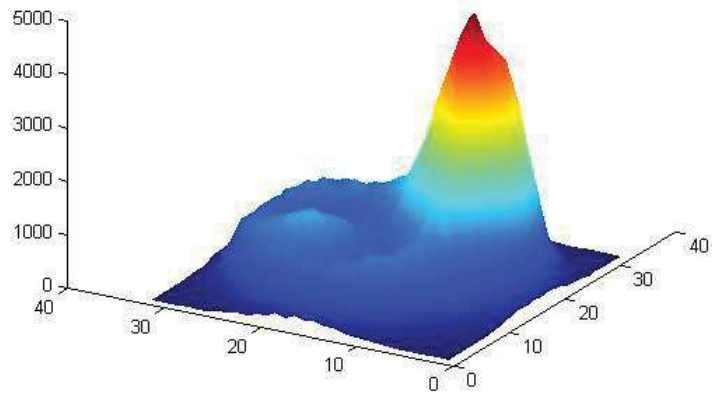


Figura 65 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=23$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, k=25, No. Evt's = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, k=25, No. Evt's = 20740042

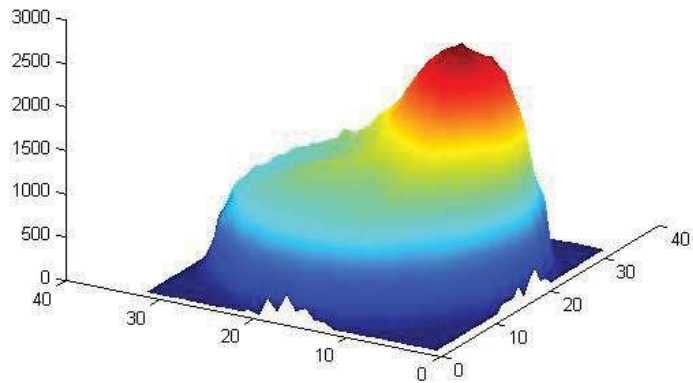
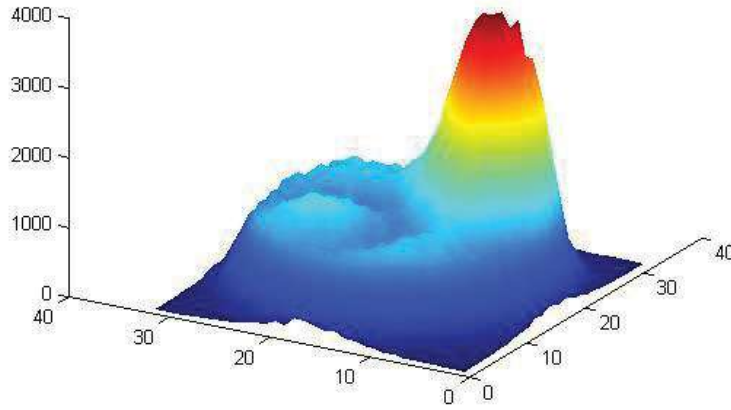


Figura 66 . Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado.
Para k=25. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, $k=27$, No. Evt = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, $k=27$, No. Evt = 20740042

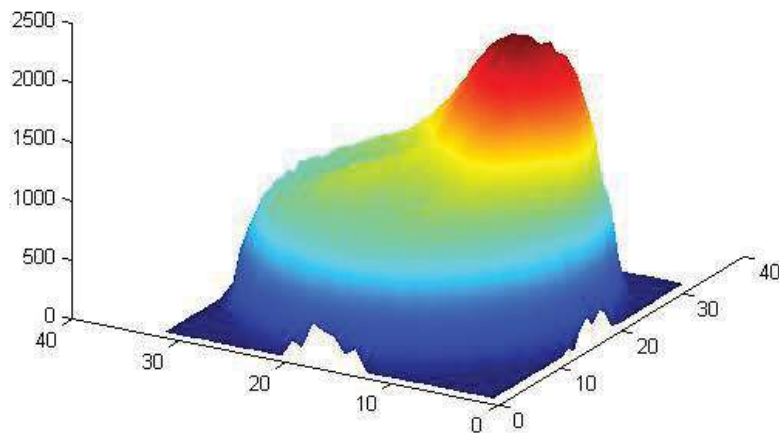
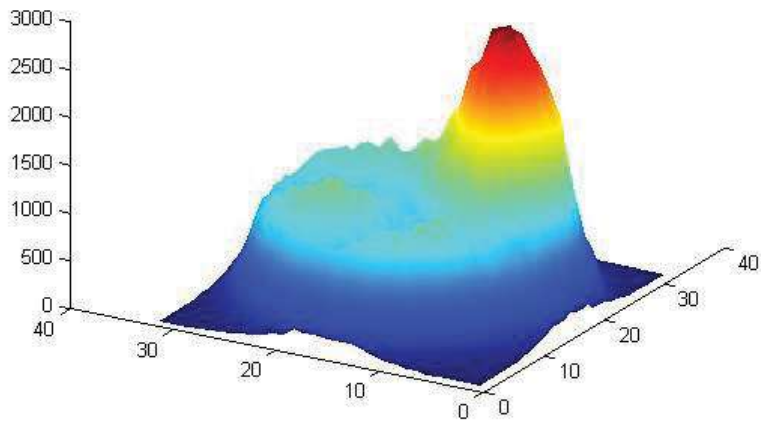


Figura 67 . Donde se comparan los fantomas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=27$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, k=29, No. EvtS = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, k=29, No. EvtS = 20740042

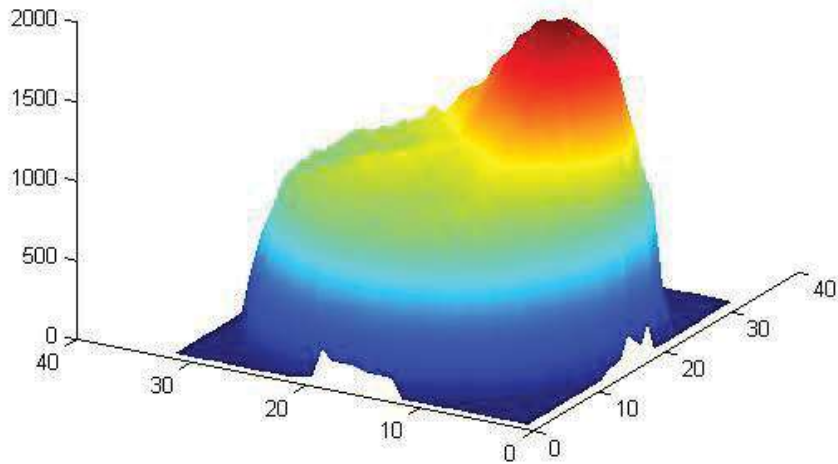
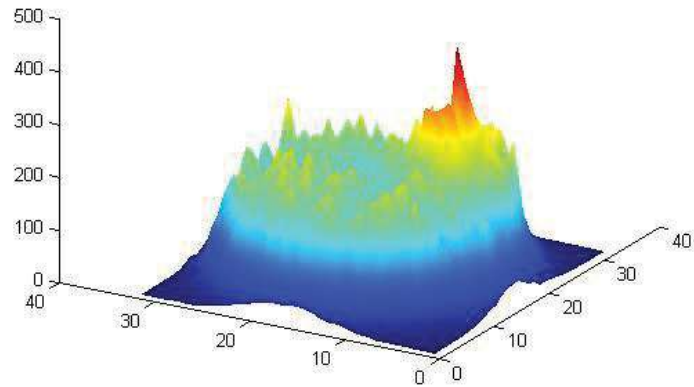


Figura 68 . Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado.
Para $k=29$. El número de eventos es 20740042

Reconstrucción Clásico 3D, k=31, No. EvtS = 20740042



Reconstrucción L Max 2 Orden 3D, k=31, No. EvtS = 20740042

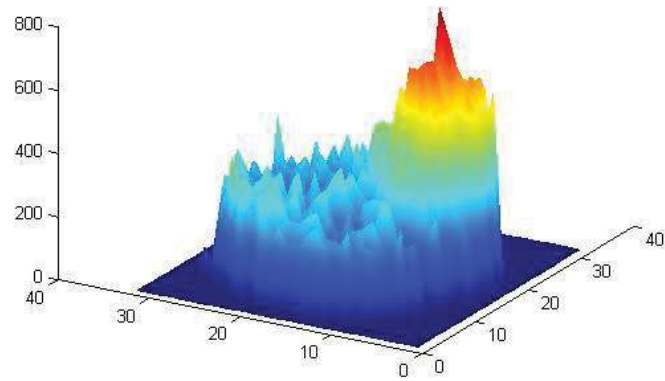


Figura 69 . Donde se comparan los fantasmas creados por el método clásico y el modificado.
Para k=31. El número de eventos es 20740042.

7. Conclusiones

La complejidad de los procesos físicos y electrónicos que tienen lugar en PET hace necesario el desarrollo de un entorno específico de simulación que facilite y acelere el desarrollo de nuevos escáneres y de nuevas técnicas para la adquisición de datos, post-análisis y corrección de datos y reconstrucción de imágenes. Un simulador completo también es útil en la caracterización de escáneres ya construidos y en la resolución de problemas que pudieran aparecer durante el desarrollo de los prototipos y para la corroboración de datos. Una simulación realista permitirá obtener imágenes de mayor resolución y calidad. El cálculo de una respuesta del sistema la más cercana a la realidad permitirá obtener mejores imágenes utilizando métodos de reconstrucción estadístico-iterativos. Además al tener un conocimiento completo los procesos que ocurren en un escáner PET, será más simple el desarrollo y la comprobación de nuevos métodos de eliminación coincidencias de dispersión y coincidencias aleatorias.

Si se quiere tomar ventaja de los grandes avances de las últimas dos décadas en áreas como el estudio del genoma humano, el conocimiento de los procesos biológicos a escala celular y molecular y los avances en tecnología de imágenes, entonces las imágenes moleculares son la ruta. La PET, como el mejor representante de las técnicas de imagen molecular, nos permite no sólo hacer una evaluación más apropiada de los pacientes, sino realizar un enfoque de terapia personalizada, al ayudar a resolver algunas de las preguntas más frecuentes relacionadas con el cáncer, como: ¿es maligna la lesión?, ¿el cáncer está diseminado?, ¿la terapia que se va a formular es óptima?, ¿está funcionando la terapia administrada? y ¿el tumor está controlado, o en recaída?

Apéndice I

Códigos MATLAB de los programas usados en 2-D

```
%% Primer Paso de Reconstruccion
load PetMatriz A
load PetMatriz1 XSimM XSim YSim
NumEv=sum(XSimM(:));
X1=ones(NumPix^2,1);
for i=1:1:NumPix^2
    k=mod(i,NumPix);
    if k==0
        k=NumPix;
    end
    X2D(k, floor((i-1)/NumPix)+1)=X1(i);
end
subplot(1,1,1)
colormap jet(255)
colorbar('YTickLabel', ...
    {'400','800','1200','1600','2000','2400','2800','3200','3600','4000'})
image(255/4000*XSimM)

title(['Fantoma 5, No. Evts = ', num2str(NumEv)])
colorbar('YTickLabel', ...
    {'800','1600','2400','3200','4000','2400','2800','3200','3600','4000'})
%colorbar('YTickLabel',...
    % {'Freezing','Cold','Cool','Neutral','Warm','Hot','Burning'})
save PetMatriz2 X1
'No. total de rectas'
sum(YSim)
'Fin Primer Paso de Reconstruccion'

%% Inicializacion de Variables

% No. de Iteraciones
NumIter=20
% Radio del anillo de detectores: 200 mm
R=200
% No. de detectores 100
NumDet=100
%No. de tubos
global NumTubos
NumTubos=NumDet*(NumDet-1)/2
% No. de pixeles 128*128
NumPix=128
% Tamaño de pixel 1 mm
NumRectasPerPixelInMatriz=1000
NumRectasPerPixelInFantoma=1000
```

```

%% Iteraciones con steepest ascent para L Normalizada sin vector unitario

% ver ref.
load PetMatriz A
load PetMatriz1 XSimM XSim YSim
s=1.*sum(YSim)/NumPix^2;
%s=-1;
X1=ones(NumPix^2,1);
save PetMatriz2 X1
LLKSALV=zeros(1);
HSALV=zeros(1);
NumEv=sum(YSim);
niter=0;

% Calculo de L0 y H0
Y=A*XSim;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
L0=L;
H0=H;
% Calculo de LIni y HIni
Y=A*X1;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
LIni=L;
HIni=H;
for i=1:NumIter

load PetMatriz2 X1
niter=niter+1;
Y1=A*X1;
C1=log(Y1./YSim)+.5*ones(NumTubos,1)./(Y1);
C=-A'*C1;
C(~isfinite(C))=0;
Gunit1=C*(C'*C)^(-.5);
D=(A*Gunit1)./(A*X1);
G=(A*Gunit1)./(A*X1)-.5*(A*Gunit1)./((A*X1).^2);
G(~isfinite(G))=0;
Gprima=-A'*G;
Gprima(~isfinite(Gprima))=0;
LF0=-(C'*C)/(C'*Gprima)/s;

```

```

E=(A*Gunit1).^2./(A*X1).^2-(A*Gunit1).^2./((A*X1).^3);
Gbiprima=A'*E;
Gbiprima(~isfinite(Gbiprima))=0;
F0=(C'*C);
F1=C'*Gprima;
F2=.5*C'*Gbiprima;
LF1=roots([F2 F1 F0]);
LF=LF1(2)/s
if niter==1
    LF=NumPix^2;
end
niter
LF
LF0
%X2=X1+C*(C'*C)^(-.5)*LF;
X2=X1+C*(C'*C)^(-.5)*LF*s;
X2((X2<0))=0;

X2=X2*NumEv/sum(X2);
Y2=A*X2;
C2=log(Y2./YSim)+.5*ones(NumTubos,1)./(Y2);
C2N=-A'*C2;
C2N(~isfinite(C2N))=0;
Gunit2=C2N*(C2N'*C2N)^(-.5);
CosDSA(niter)=Gunit1'*Gunit2;
CosDSAUNOR(niter,1)=C'*C2N;
StepDSA(niter,1)=LF;
CovDSA(niter,1)=std(X2)/std(XSim);
%convert vector X2 to square matrix
X2D=cell2mat(transpose(mat2cell(X2,NumPix*ones(NumPix,1),[1])));

Y=A*X2;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end

LLKSALV(niter,1)=L/abs(L0);
HSALV(niter,1)=H/abs(H0);
glcm = graycomatrix(full(X2D));
stats = graycoprops(glcm,'contrast','correlation','Homogeneity')

X1=X2;
save PetMatriz2 X1
end
save LHSALV LLKSALV HSALV StepDSA CovDSA
colormap jet(255)
subplot(2,2,4);
image(255/4000*X2D);
title(['L Max-m Max 2do. Orden Itrn. # ',num2str(NumIter)])
%text(120,120,' \leftarrow sin(\pi)', 'FontSize',18)
%colorbar
subplot(2,2,1);
image(255/4000*XSimM);

```

```

title(['Fantoma 5'])
subplot(2,2,3);
plot(sum(XSimM(:, :)), '-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
title([' Proyección Vertical'])
hold on
plot(sum(X2D(:, :)), '-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
hold off
subplot(2,2,2);
plot(sum(transpose(XSimM(:, :))), '-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
hold on
plot(sum(transpose(X2D(:, :))), '-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
title([' Proyección Horizontal'])
hold off
sum(X2)

```

'Fin Iteracion'

```
%% Iteraciones con ML-EM
```

```

%load PetMatriz1 XSimM XSim YSim
load PetMatriz A
X1=ones(NumPix^2,1)*sum(YSim)/NumPix^2;

s=1*sum(YSim)/NumPix^2;
save PetMatriz2 X1
LLKKT=zeros(1);
HKT=zeros(1);
niter=0;

% Calculo de L0 y H0
Y=A*XSim;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
L0=L
H0=H
% Inicio del ciclo sobre iteraciones
for i=1:NumIter
load PetMatriz2 X1
niter=niter+1;
X2=((transpose(A))*(YSim./(A*X1))).*(X1./(transpose(A)*ones(NumTubos,1)));
%X2=((transpose(A))*(YSim./(A*X1))).*(X1);
    Delta=(X2-X1)/s;
    niter
LFl=sqrt(Delta'*Delta)
StepKT(niter)=LFl;
Y=A*X2;
%convert vector X2 to square matrix
X2D=cell2mat(transpose(mat2cell(X2,NumPix*ones(NumPix,1),[1])));

L=0;

```

```

H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
LLKKT(niter,1)=L/abs(L0);
HKT(niter,1)=H/abs(H0);
CovKT(niter)=std(X2)/std(XSim);
sum(YSim);
sum(X2);
glcm = graycomatrix(full(X2D));
stats = graycoprops(glcm,'contrast','correlation','Homogeneity')

X1=X2;
save PetMatriz2 X1 niter
end
save LHKT LLKKT HKT StepKT CovKT
%pcolor (X2D);
shading faceted
colormap jet(255)
subplot(2,2,1);
image(255/4000*XSimM);
title(['Fantoma 5'])
%colorbar
subplot(2,2,4);
image(255/4000*X2D);
title(['Método Clásico. Iteración # ',num2str(NumIter)])
%text(120,120,' \leftarrow sin(\pi)', 'FontSize',18)
subplot(2,2,3);
plot(sum(XSimM(:,:)),'-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
title(['Proyección Vertical'])
hold on
plot(sum(X2D(:,:)),'-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
hold off
subplot(2,2,2);
plot(sum(transpose(XSimM(:,:))),'-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
hold on
plot(sum(transpose(X2D(:,:))),'-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
title(['Proyección Horizontal'])
hold off
'Fin Iteracion'

```

```

%% Calculo de la matriz de transición
%clear

% A(i,j) es la prob. de que un pixel j produzca señal en el tubo i
% la dim de A es (No. de tubos x No. de pixeles)
% o sea (NumDet*(NumDet-1)/2, NumPix^2)
A=sparse(NumDet*(NumDet-1)/2, NumPix^2);
for i=1:1:NumPix
    for j=1:1:NumPix
        for k=1:1:NumRectasPerPixelInMatriz
            y=-(i-NumPix/2-1+rand);
            x=j-NumPix/2-1+rand;
            m=tan(pi*rand);
            p = [1+m^2 2*m*(y-m*x) y^2-2*m*x*y+m^2*x^2-R^2];
            r = roots(p);
            x1=r(1);
            y1=m*(x1-x)+y;
            ang1=180*atan(y1/x1)/pi;
            if ((x1>0) & (y1>0))
                angulo1=ang1;
            elseif ((x1<0) & (y1>0))
                angulo1=180+ang1;
            elseif ((x1<0) & (y1<0))
                angulo1=ang1+180;
            elseif ((x1>0) & (y1<0))
                angulo1=360+ang1;
            end

            x2=r(2);
            y2=m*(x2-x)+y;
            ang2=180*atan(y2/x2)/pi;
            if ((x2>0) & (y2>0))
                angulo2=ang2;
            elseif ((x2<0) & (y2>0))
                angulo2=180+ang2;
            elseif ((x2<0) & (y2<0))
                angulo2=ang2+180;
            elseif ((x2>0) & (y2<0))
                angulo2=360+ang2;
            end

            NDet1=floor(angulo1/360*NumDet)+1;
            NDet2=floor(angulo2/360*NumDet)+1;
            if NDet1>NDet2
                IDet=1+(NDet1-1)*(NDet1-2)/2+NDet2-1;
            elseif NDet1<NDet2
                IDet=1+(NDet2-1)*(NDet2-2)/2+NDet1-1;
            end
            JPix=NumPix*(j-1)+i;
            A(IDet,JPix)=A(IDet,JPix)+1/NumRectasPerPixelInMatriz;

        end
    end
end
end

```

```

save PetMatriz A
image(A*100)
colormap bone
colorbar
'end'

%% Simulacion de la Imagen para el Fantoma dado

XSimM=zeros(NumPix,NumPix);
YSim=sparse(zeros(NumDet*(NumDet-1)/2,1));

for i=1:1:NumPix
    i
    for j=1:1:NumPix

        %origen en el centro del fantoma, i representa fila (y) j col (x)

        intensity=0;

        for k=1:1:NumRectasPerPixelInFantoma
            y=-(i-NumPix/2-1+rand);
            x=j-NumPix/2-1+rand;
        if ((x/50)^2+((y)/40)^2<1)
            intensity=1;
        end
        if (((x+15)/15)^2+((y+15)/10)^2<1)
            intensity=2;
        end
        if (((x-20)/10)^2+((y+10)/15)^2<1)
            intensity=0;
        end
        if (((x+10)/10)^2+((y-20)/15)^2<1)
            intensity=4;
        end

        if (((x-15)/10)^2+((y-20)/10)^2<1)
            intensity=3;
        end
        for l=1:intensity

            XSimM(i,j)=XSimM(i,j)+1;
            m=tan(pi*rand);

            p = [1+m^2 2*m*(y-m*x) y^2-2*m*x*y+m^2*x^2-R^2];
            r = roots(p);
            x1=r(1);
            y1=m*(x1-x)+y;
            angl=180*atan(y1/x1)/pi;
            if ((x1>=0) & (y1>=0))
                angulo1=angl;
            elseif ((x1<0) & (y1>0))
                angulo1=180+angl;
            elseif ((x1<0) & (y1<0))
                angulo1=angl+180;
            elseif ((x1>0) & (y1<0))
                angulo1=360+angl;
            end
        end
    end
end

```

```

x2=r(2);
y2=m*(x2-x)+y;
ang2=180*atan(y2/x2)/pi;
if ((x2>=0) & (y2>=0))
    angulo2=ang2;
elseif ((x2<0) & (y2>0))
    angulo2=180+ang2;
    elseif ((x2<0) & (y2<0))
        angulo2=ang2+180;
        elseif ((x2>0) & (y2<0))
            angulo2=360+ang2;
end
NDet1=floor(angulo1/(360/NumDet))+1;
NDet2=floor(angulo2/(360/NumDet))+1;
if NDet1>NDet2
    JDet=1+(NDet1-1)*(NDet1-2)/2+NDet2-1;
elseif NDet1<NDet2
    JDet=1+(NDet2-1)*(NDet2-2)/2+NDet1-1;
end
YSim(JDet)=YSim(JDet)+1;
end
end
end

image(XSimM);
% pcolor (XSimM)
% shading interp
    colormap jet(200)
    colorbar
% XSim=[];
% for j=1:1:NumPix
%     XSim=[XSim;XSimM(:,j)];
%     end
    XSim=XSimM(:);
save PetMatriz1 XSimM XSim YSim
'FIN Simulacion de Imagen'

```

Apéndice II

Programas Código de Matlab en 3-D

```
%% Primer Paso de Reconstruccion

load PetMatriz A
load PetMatriz1 XSimM XSim YSim
NumEv=sum(XSimM(:));
X1=ones(NumPix^3,1);
for i1=1:1:NumPix^3
    k1=mod(i1,NumPix);
    k2=mod(i1,NumPix^2);
    if k1==0
        k1=NumPix;
    end
    if k2==0
        k2=NumPix^2;
    end
    X3D(k1,floor((k2-1)/NumPix)+1,floor((i1-1)/NumPix^2)+1)=X1(i1,1);
end
subplot(1,1,1)
colormap jet(255)
%colorbar('YTickLabel', ...
%    {'400','800','1200','1600','2000','2400','2800','3200','3600','4000'})
surface(XSimM(:,:,16));
%lighting gouraud;
lighting phong;
shading interp
view(300,30);
%camlight head;
%camlight head;
title(['Fantoma 1 3D, k=31, No. Evts = ',num2str(NumEv)])
%colorbar('YTickLabel', ...
%    {'200','400','600','800','1000','1200','1400','1600','1800','2000'})
%colorbar('YTickLabel',...
%    {'Freezing','Cold','Cool','Neutral','Warm','Hot','Burning'})
save PetMatriz2 X1
'No. total de rectas'
sum(YSim)
'Fin Primer Paso de Reconstruccion'
```

```

%% Inicializacion de Variables
% No. de Iteraciones
NumIter=20
% Radio del anillo de detectores: 200 mm
R=200
% Longitud del cilindro L mm, cada detector mide 12.5664 x 12.5664 mm2
% Hay 5 anillos
L=62.832
% No. de detectores 100 por anillo
NumDet=100
NumAnillos=5
%No. de tubos
global NumTubos
NumTubos=NumDet*NumAnillos*(NumDet*NumAnillos-1)/2
% No. de pixeles 32*32*32
NumPix=32
% Tamaño de pixel 1 mm3
NumRectasPerPixelInMatriz=1000
NumRectasPerPixelInFantoma=1000

%% Iteraciones con steepest ascent para L Normalizada sin vector unitario
% ver ref.
load PetMatriz A
load PetMatriz1 XSimM XSim YSim
s=1.*sum(YSim)/NumPix^3;
%s=-1;
X1=ones(NumPix^3,1);
save PetMatriz2 X1
LLKSALV=zeros(1);
HSALV=zeros(1);
NumEv=sum(YSim);
niter=0;

% Calculo de L0 y H0
Y=A*XSim;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
L0=L;
H0=H;
% Calculo de LIni y HIni
Y=A*X1;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);

```

```

        H=H-pois*log(pois);
    end
end
LIni=L;
HIni=H;
for i=1:NumIter

load PetMatriz2 X1
niter=niter+1;
Y1=A*X1;
C1=log(Y1./YSim)+.5*ones(NumTubos,1)./(Y1);
C=-A'*C1;
C(~isfinite(C))=0;
Gunit1=C*(C'*C)^(-.5);
D=(A*Gunit1)./(A*X1);
G=(A*Gunit1)./(A*X1)-.5*(A*Gunit1)./((A*X1).^2);
G(~isfinite(G))=0;
Gprima=-A'*G;
Gprima(~isfinite(Gprima))=0;
LF0=-(C'*C)/(C'*Gprima)/s;
E=(A*Gunit1).^2./(A*X1).^2-(A*Gunit1).^2./((A*X1).^3);
Gbiprima=A'*E;
Gbiprima(~isfinite(Gbiprima))=0;
F0=(C'*C);
F1=C'*Gprima;
F2=.5*C'*Gbiprima;
LF1=roots([F2 F1 F0]);
LF=LF1(2)/s
if niter==1
    LF=NumPix^2;
end
niter
LF
LF0
%X2=X1+C*(C'*C)^(-.5)*LF;
X2=X1+C*(C'*C)^(-.5)*LF*s;
X2((X2<0))=0;

X2=real(X2*NumEv/sum(X2));
Y2=A*X2;
C2=log(Y2./YSim)+.5*ones(NumTubos,1)./(Y2);
C2N=-A'*C2;
C2N(~isfinite(C2N))=0;
Gunit2=C2N*(C2N'*C2N)^(-.5);
CosDSA(niter)=Gunit1'*Gunit2;
CosDSAUNOR(niter,1)=C'*C2N;
StepDSA(niter,1)=LF;
CovDSA(niter,1)=std(X2)/std(XSim);
%convert vector X2 to square matrix
%X2D=cell2mat(transpose(mat2cell(X2,NumPix*ones(NumPix,1),[1])));
for il=1:1:NumPix^3
    k1=mod(il,NumPix);
    k2=mod(il,NumPix^2);
    if k1==0
        k1=NumPix;
    end
    if k2==0
        k2=NumPix^2;
    end
end

```

```

        X3D(k1,floor((k2-1)/NumPix)+1,floor((i1-1)/NumPix^2)+1)=X2(i1,1);
    end

Y=A*X2;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(real(Y(i,1))),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end

LLKSALV(niter,1)=L/abs(L0);
HSALV(niter,1)=H/abs(H0);
%glcm = graycomatrix(full(X2D));
%stats = graycoprops(glcm,'contrast','correlation','Homogeneity')

X1=X2;
save PetMatriz2 X1
end
X3D2Orden= X3D;
save LHSALV LLKSALV HSALV StepDSA CovDSA X3D2Orden
colormap jet(255)
subplot(2,2,4);
surface(X3D(:,:,16));
view(300,30);
shading interp
title(['L Max-m Max 2do. Orden Itrn. # ',num2str(NumIter)])
%text(120,120,' \leftarrow \sin(\pi)', 'FontSize',18)
%colorbar
subplot(2,2,1);
surface(XSimM(:,:,16));
view(300,30);
shading interp
title(['Fantoma 1, k=16'])
subplot(2,2,3);
plot(sum(XSimM(:,:,16)),'-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
title([' Proyección Vertical'])
hold on
plot(sum(X3D(:,:,16)),'-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
hold off
subplot(2,2,2);
plot(sum(transpose(XSimM(:,:,16))),'-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
hold on
plot(sum(transpose(X3D(:,:,16))),'-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
title([' Proyección Horizontal'])
hold off
sum(X2)

'Fin Iteracion'

```

```

%% Iteraciones con ML-EM
%load PetMatriz1 XSimM XSim YSim
load PetMatriz A
X1=ones(NumPix^3,1)*sum(YSim)/NumPix^3;

s=1*sum(YSim)/NumPix^3;
save PetMatriz2 X1
LLKKT=zeros(1);
HKT=zeros(1);
niter=0;

% Calculo de L0 y H0
Y=A*XSim;
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos
    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
L0=L
H0=H
% Inicio del ciclo sobre iteraciones
for i=1:NumIter
load PetMatriz2 X1
niter=niter+1;
X2=((transpose(A))*(YSim./(A*X1))).*(X1./(transpose(A)*ones(NumTubos,1)));
%X2=((transpose(A))*(YSim./(A*X1))).*(X1);
    Delta=(X2-X1)/s;
    niter
LF1=sqrt(Delta'*Delta)
StepKT(niter)=LF1;
Y=A*X2;
%convierte vector X2 en 3D matrix
%X3D=cell2mat(transpose(mat2cell(X2,NumPix*ones(NumPix,1),[1])));
for i1=1:1:NumPix^3
    k1=mod(i1,NumPix);
    k2=mod(i1,NumPix^2);
    if k1==0
        k1=NumPix;
    end
    if k2==0
        k2=NumPix^2;
    end
    X3D(k1,floor((k2-1)/NumPix)+1,floor((i1-1)/NumPix^2)+1)=X2(i1,1);
end
L=0;
H=0;
for i=1:1:NumTubos

```

```

    pois=poisspdf(round(Y(i,1)),round(YSim(i,1)));
    if pois>0
        L=L+log(pois);
        H=H-pois*log(pois);
    end
end
LLKKT(niter,1)=L/abs(L0);
HKT(niter,1)=H/abs(H0);
CovKT(niter)=std(X2)/std(XSim);
sum(YSim);
sum(X2);
%glcm = graycomatrix(full(X2D));
%stats = graycoprops(glcm,'contrast','correlation','Homogeneity')

X1=X2;
save PetMatriz2 X1 niter
end
X3DKKT= X3D;
save LHKT LLKKT HKT StepKT CovKT X3DKKT
%pcolor(X2D);
shading interp
colormap jet(255)
subplot(2,2,1);
surface(XSimM(:,:,16));
shading interp
view(300,30);
title(['Fantoma 1, k=16 '])
%colorbar
subplot(2,2,4);
surface(X3D(:,:,16));
view(300,30);
shading interp
title(['Método Clásico. Iteración # ',num2str(NumIter)])
%text(120,120,' \leftarrow \sin(\pi)', 'FontSize',18)
subplot(2,2,3);
plot(sum(XSimM(:,:,16)),'-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
title(['Proyección Vertical'])
hold on
plot(sum(X3D(:,:,16)),'-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
hold off
subplot(2,2,2);
plot(sum(transpose(XSimM(:,:,16))),'-','LineWidth',1,'Color',[1 0 0])
hold on
plot(sum(transpose(X3D(:,:,16))),'-','LineWidth',1,'Color',[0 0 1])
title(['Proyección Horizontal'])
hold off
'Fin Iteracion'

```

```

% A(i,j) es la prob. de que un pixel j produzca senial en el tubo i
% la dim de A es (No. de tubos x No. de pixeles)
% o sea (NumDet*NumAnillos*(NumDet*NumAnillos-1)/2,NumPix^3)
A=sparse(NumDet*NumAnillos*(NumDet*NumAnillos-1)/2,NumPix^3);

for k=1:1:NumPix
    k
for i=1:1:NumPix
    i
    for j=1:1:NumPix

        for l=1:1:NumRectasPerPixelInMatriz
            %
            % Visto de z a -z, empezamos por esquina superior izquierda, i corre para abajo, j
            para la
            % derecha, k corre de abajo para arriba (de -z a z).
            y=-(i-NumPix/2-1+rand);
            x=j-NumPix/2-1+rand;
            z=k-NumPix/2-1+rand;
            m=tan(pi*rand);
            p = [1+m^2 2*m*(y-m*x) y^2-2*m*x*y+m^2*x^2-R^2];
            r = roots(p);
            x1=r(1);
            y1=m*(x1-x)+y;

            ang1=180*atan(y1/x1)/pi;
            if ((x1>0) & (y1>0))
                angulo1=ang1;
            elseif ((x1<0) & (y1>0))
                angulo1=180+ang1;
                elseif ((x1<0) & (y1<0))
                    angulo1=ang1+180;
                    elseif ((x1>0) & (y1<0))
                        angulo1=360+ang1;
            end

            x2=r(2);
            y2=m*(x2-x)+y;
            ang2=180*atan(y2/x2)/pi;
            if ((x2>0) & (y2>0))
                angulo2=ang2;
            elseif ((x2<0) & (y2>0))
                angulo2=180+ang2;
                elseif ((x2<0) & (y2<0))
                    angulo2=ang2+180;
                    elseif ((x2>0) & (y2<0))
                        angulo2=360+ang2;
            end
            %Aqui calculamos ro que es la distancia sobre el plano xy
            % entre el punto de aniquilacion y el punto de interseccion cercano (en xy)
con el
            % cilindro
            ro=sqrt((x)^2 + (y)^2);

            % Aqui nos aseguramos que los dos gammas intersectan el cilindro

            teta1_Limitel=180/pi*atan((R-ro)/(L/2-z));

```

```

        teta1_Limite2=180/pi*atan((R+ro)/(L/2+z));
if teta1_Limite1 > teta1_Limite2
    teta1_Limite=teta1_Limite1;
else
    teta1_Limite=teta1_Limite2;
end

        teta2_Limite1=180/pi*atan((R-ro)/(L/2+z));
        teta2_Limite2=180/pi*atan((R+ro)/(L/2-z));
if teta2_Limite1 > teta2_Limite2
    teta2_Limite=teta2_Limite1;
else
    teta2_Limite=teta2_Limite2;
end

    teta2_Limite=180-teta2_Limite;
    teta1 = rand*(teta2_Limite-teta1_Limite) + teta1_Limite;
    teta2 = 180-teta1;
    % Formula: (R-ro)/(z1_cruce-z)=tan(teta1)
    z_cruce1= (R-ro)*cot(pi/180*teta1)+z;
    z_cruce2= (R+ro)*cot(pi/180*teta2)+z;

    NDetenAnillo1=floor(angulo1/360*NumDet)+1;
    NDetenAnillo2=floor(angulo2/360*NumDet)+1;
    NAnillo1=floor((z_cruce1+L/2)/L*NumAnillos)+1;
    NAnillo2=floor((z_cruce2+L/2)/L*NumAnillos)+1;
    NDet1=(NAnillo1-1)*NumDet+NDetenAnillo1;
    NDet2=(NAnillo2-1)*NumDet+NDetenAnillo2;
    if NDet1>NDet2
        IDet=1+(NDet1-1)*(NDet1-2)/2+NDet2-1;
    elseif NDet1<NDet2
        IDet=1+(NDet2-1)*(NDet2-2)/2+NDet1-1;
    end
    JPix=(k-1)*NumPix^2+ NumPix*(j-1)+i;
    %Corresponde a enumerar los pixeles de arriba a abajo iniciando en la
esquina superior izquierda
    % en el plano xy y de abajo a arriba en z
    A(IDet,JPix)=A(IDet,JPix)+1/NumRectasPerPixelInMatriz;

    end
end
end
save PetMatriz A
'end'

```

```

%% Simulacion de la Imagen para el Fantoma dado

XSimM=zeros(NumPix,NumPix,NumPix);
YSim=sparse(zeros(NumDet*NumAnillos*(NumDet*NumAnillos-1)/2,1));
for k=1:1:NumPix
    k
for i=1:1:NumPix
    i
    for j=1:1:NumPix

        %origen en el centro del fantoma, i representa fila (y) j col (x)

intensity=0;

        for l=1:1:NumRectasPerPixelInFantoma
            y=-(i-NumPix/2-1+rand);
            x=j-NumPix/2-1+rand;
            z=k-NumPix/2-1+rand;
% Cilindro de radio 14 mm, de z=-14mm a z=14 mm centrado en el origen con nivel de
actividad 1
            if ((x/14)^2+((y)/14)^2<1)
                if abs(z)<14
                    intensity=1;
                end
            end
% Cilindro de radio 5 mm de z= -2 a z= 12 con centro en x=6, y=6 con
% nivel de actividad 4
            if (((x-6)/5)^2+((y-6)/5)^2<1)
                if abs(z-5)<7
                    intensity=4;
                end
            end
% Cilindro de radio 5 mm de z= -12 a z= -2 con centro en x=-7, y=-7 con
% nivel de actividad 0
            if (((x+6)/5)^2+((y+6)/5)^2<1)
                if abs(z+5)<7
                    intensity=0;
                end
            end
end

for n=1:intensity

        XSimM(i,j,k)=XSimM(i,j,k)+1;
        m=tan(pi*rand);

        p = [1+m^2 2*m*(y-m*x) y^2-2*m*x*y+m^2*x^2-R^2];
        r = roots(p);
        x1=r(1);
        y1=m*(x1-x)+y;
        ang1=180*atan(y1/x1)/pi;
        if ((x1>=0) & (y1>=0))
            angulo1=ang1;
        elseif ((x1<0) & (y1>0))
            angulo1=180+ang1;
        elseif ((x1<0) & (y1<0))
            angulo1=ang1+180;
        end
    end
end

```

```

        elseif ((x1>0) & (y1<0))
            angulo1=360+ang1;
        end

x2=r(2);
y2=m*(x2-x)+y;
ang2=180*atan(y2/x2)/pi;
if ((x2>=0) & (y2>=0))
    angulo2=ang2;
elseif ((x2<0) & (y2>0))
    angulo2=180+ang2;
    elseif ((x2<0) & (y2<0))
        angulo2=ang2+180;
    elseif ((x2>0) & (y2<0))
        angulo2=360+ang2;
end
%Aquí calculamos ro que es la distancia sobre el plano xy
% entre el punto de aniquilacion y el punto de interseccion cercano (en xy)
con el
    % cilindro
    ro=sqrt((x)^2 + (y)^2);
    z1_cruce= 1000;
    z2_cruce= 1000;
    % Aquí nos aseguramos que los dos gammas intersectan el cilindro

    teta1_Limite1=180/pi*atan((R-ro)/(L/2-z));
    teta1_Limite2=180/pi*atan((R+ro)/(L/2+z));
if teta1_Limite1 > teta1_Limite2
    teta1_Limite=teta1_Limite1;
else
    teta1_Limite=teta1_Limite2;
end

    teta2_Limite1=180/pi*atan((R-ro)/(L/2+z));
    teta2_Limite2=180/pi*atan((R+ro)/(L/2-z));
if teta2_Limite1 > teta2_Limite2
    teta2_Limite=teta2_Limite1;
else
    teta2_Limite=teta2_Limite2;
end

    teta2_Limite=180-teta2_Limite;
    teta1 = rand*(teta2_Limite-teta1_Limite) + teta1_Limite;
    teta2 = 180-teta1;
    % Formula: (R-ro)/(z1_cruce-z)=tan(teta1)
    z_cruce1= (R-ro)*cot(pi/180*teta1)+z;
    z_cruce2= (R+ro)*cot(pi/180*teta2)+z;

    NDetenAnillo1=floor(angulo1/360*NumDet)+1;
    NDetenAnillo2=floor(angulo2/360*NumDet)+1;
    NAnillo1=floor((z_cruce1+L/2)/L*NumAnillos)+1;
    NAnillo2=floor((z_cruce2+L/2)/L*NumAnillos)+1;
    NDet1=(NAnillo1-1)*NumDet+NDetenAnillo1;
    NDet2=(NAnillo2-1)*NumDet+NDetenAnillo2;
    if NDet1>NDet2
        JDet=1+(NDet1-1)*(NDet1-2)/2+NDet2-1;
    elseif NDet1<NDet2
        JDet=1+(NDet2-1)*(NDet2-2)/2+NDet1-1;
    end
end

```

```

        %Corresponde a enumerar los pixeles de izq. a derecha iniciando en la
esquinq superior izquierda
        % en el plano xy y de abajo a
        %arriba en z

        YSim(JDet)=YSim(JDet)+1;
        end
end
end
end
image(XSimM(:,:,16));
% pcolor (XSimM)
% shading interp
    colormap jet(200)
    colorbar
% XSim=[];
% for j=1:1:NumPix
%     XSim=[XSim;XSimM(:,j)];
%     end
    XSim=XSimM(:);
save PetMatriz1 XSimM XSim YSim
'FIN Simulacion de Imagen'

```

%% Primer Paso de Reconstruccion

```

load PetMatriz A
load LHKT LLKKT HKT StepKT CovKT X3DKKT
NumEv=sum(X3DKKT(:));
X1=ones(NumPix^3,1);
for i1=1:1:NumPix^3
    k1=mod(i1,NumPix);
    k2=mod(i1,NumPix^2);
    if k1==0
        k1=NumPix;
    end
    if k2==0
        k2=NumPix^2;
    end
    X3D(k1,floor((k2-1)/NumPix)+1,floor((i1-1)/NumPix^2)+1)=X1(i1,1);
end
subplot(1,1,1)
colormap jet(255)
%colorbar('YTickLabel', ...
%     {'400','800','1200','1600','2000','2400','2800','3200','3600','4000'})
surface(X3DKKT(:,:,1));
%lighting gouraud;
lighting phong;
shading interp
view(300,30);
%camlight head;
%camlight head;
title(['Reconstrucción Clásico 3D, k=1, No. Evts = ',num2str(NumEv)])
%colorbar('YTickLabel', ...
%     {'200','400','600','800','1000','2400','2800','3200','3600','4000'})
%colorbar('YTickLabel',...

```

```
% {'Freezing','Cold','Cool','Neutral','Warm','Hot','Burning'})
save PetMatriz2 X1
'No. total de rectas'
sum(YSim)
'Fin Primer Paso de Reconstruccion'
```

Referencias

1. Wagner Jr H: A brief history of positron emission tomography (PET). *Sem Nucl Med* 1998; 28: 213-20.
2. Coleman E: What is PET. Society of nuclear medicine.
<http://www.snm.org/nuclear/what-is-PET.cfm>
3. Eigenbrodt, E., Fister, P., Reinacher, M. New perspectives in carbohydrate metabolism in tumor cells. *In: Reitner, R. (ed). Regulation of carbohydrate metabolism.* Boca Raton, Florida: CRC Press. 2:141-179,1985.
4. Semenza, G.L. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8:588-594, 1998.
5. Osthus, R.C., Shim, H., Kim, S., Li, Q., Reddy, R., Mukherjee, M., Xu, Y., Wonsey, D., Lee, L.A., and Dang, C. *J. Biol. Chem.* 275; 21797-21800, 2000.
6. Rapoport, T., Heinrich, R., Jacobasch, G. and Papoport, S. *Eur. J. Biochem.* 42: 107-120, 1974.
7. Nakashima, R., Paggi, M., Scott, L.J. and Pedersen, P. L. *Cancer Res.* 48:913-919, 1988.
8. Wilson, J.E. *J. Exp. Biol.* 206: 2049-2057, 2003.
9. Nissler, K., Petermann. H, Wenz, I., and Brox, D. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121:739-745, 1995.
10. Rodríguez Garrido M, Conde Olasagasti JL, García-Comas L, Alcaide JF. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica no neurológica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, octubre de 1997.
11. Robert G, Milne R. "Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment". *Health Technol Assess.* 1999; 3(16). NCCHTA.
12. Davina Gherzi, Kirsten Howard, Les Irwig, Glenn Salkeld, John Simes. "Commonwealth Review of Positron Emission Tomography. Final MSAC assessment report". March 2000. Medicare Services Advisory Committee's (MSAC) Supporting Committee for PET. Department of Health and Aged Care. Canberra. Australia.

13. Rodríguez Garrido M, Conde Olasagasti JL, González-Enríquez J, Alcaide JF, Miguélez-Hernández C. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en neurología. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, junio de 1999. ISBN: 84-920334-9-5.
14. Fernández-Vieito R. Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Indicación de uso apropiado. Trabajo realizado en el marco del “Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo
15. (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudios de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud”. Proyecto dirigido por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba), del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, 4 de noviembre 1999.
16. Estadísticas del Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) 19. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997-1998.
17. Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Ordenación de Prestaciones. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. ISBN: 84-7670-560-3. Sociedad Anónima de Fotocomposición. Madrid. Indicaciones de la 18FDG-PET. Páginas 88-127. Mayo 2001.
18. Adams EJ, Asua J, Conde Olasagasti JG, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. On behalf of INAHTA. Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence. Stockholm: International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 1999.
19. M.^a José Pérez Lozano, Eduardo Briones Pérez de la Blanca y Mercedes Loscertales Abril. “Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes situaciones clínicas”. AETSA, Junta de Andalucía, Consejería de Salud, Sevilla, febrero de 2000.
20. Ulrik Lassen (Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering). Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG). Juni 2001.
21. G. Sophie Mijnhout, Otto S. Hoekstra, Maurits W. van Tulder, Gerrit J.J. Teule, Walter L.J. Devillé. “Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Melanoma Patients”. Cancer Apr 15, 2001; 91 (8): 1530-42.
22. D. Tiah, E. Charpentier, A. F. Fay, S. Baffet, N. Jacobi-Rodrigues, E. Féry-Lemonnier. “Tomographie par émission de positons”, Avril 2001, CEDIT (Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques), Secrétariat Scientifique. Direction de la Politique Médicale. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 01-01/Ra1/01.

23. F. Lomeña, C. Gámez, A. Cabrera, A. Maldonado y A. Jiménez. "PET en oncología", Rev. Esp. Med. Nuclear 19, 7(510-524), 2000.
24. S. F. Barrington. "Whole body applications of positron emission tomography in oncology", Imaging, 2001, 13(3),185-196.
25. Sven N. Reske, Jörg Kotzerke. "FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000", European Journal of Nuclear Medicine. © Springer-Verlag 2001, DOI 10.1007/s002590100626. Published online: 20 september 2001.
26. «Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en Oncología Clínica (Revisión Sistemática)» - AETS - Noviembre / 2001 107
27. Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS). La Tomographie par Émission de Positrons au Québec. Rapport préparé par François-Pierre Dussault, Van H. Nguyen et Faitha Rachet (AETMIS 01-3 RF). Montréal. AETMIS, 2001, xvi-270 p.
28. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, Systematic Reviews: FDG-PET as a Diagnostic Test for Cancer and Alzheimer's Disease. Management Decision and Research Center. Health Services Research and Development Service. Office of Research and Development. Department of Veterans Affairs. MDRC Technology Assessment Program-PET Report. October 1996.
29. E Adams, K Flynn, E Alligood, J Cheslog. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, A Systematic Review Update of FDG-PET as a Diagnostic Test in Cancer and Alzheimer's Disease. Office of Research and Development. Health Services Research and Development Service. Management Decision and Research Center. VA Medical Center. MDRC Technology Assessment Program-PET Report n.º 10, July 1999.
30. Rodríguez-Garrido M, Conde-Olasagasti M. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones en cardiología. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, diciembre de 1995.
31. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la evaluación de la enfermedad isquémica cardíaca. ECRI Health Technology Assessment Information Service . Technology Assessment Custom Report Level 2. ECRI (Emergency Care and Research Institute). Philadelphia. Jan 1995.
32. Imágenes de Perfusión Miocárdica por Tomografía por Emisión de Positrones con

- Rubidio82. S. Stephen Hotta, M.D., Ph.D. AHCPR-OHTA (Agency for Health Care Policy and Research - Office of Health Technology Assessment), Health Technology Review, n.º 10. Rockville, MD, May 1995.
33. Research Description and Outcome/Cost Analysis for the Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project. Yale University-Veterans Affairs, Positron Emission Tomography Center, West Haven, CT. 13 oct. 1995.
34. Program Memorandum for Intermediaries/Carriers. Department of Health and Human Services. Health Care Financing Administration. Transmittal No. AB-97-27 date January 1998. Change request #362. Subject: Implementing Instructions-PET scans for Characterizing Solitary Pulmonary Nodules or Staging Lung Cancer Performed on or After January 1, 1998 HCFA-Pub. 60AB and others HCFA documents (Rev. 113/04-99 & Rev. 1633/03-98).
- 35.-Coleman, R.E., Tesar, R., Phelps M., "HCFA and Expanded Coverage of PET". Servidor de ficheros de PET, <http://filesrever.rediris.es/pet/>, recibido por correo electrónico el 10 de abril de 2001 de PET@LISTSERV.REDIRIS.ES.
- 36.-Barnes, E. "HCFA expands covered uses for PET, but hedges on coincidence cameras". April 12, 2001.
- 37.-Archivos de PET: <http://listserv.rediris.es/archives/pet.html>. Recibido por correo electrónico el 17 de abril de 2001 de PET@LISTSERV.REDIRIS.ES.
- 38.- Atkins, P. (1992) La segunda ley: prensa científica, S A. Barcelona Primera edición. Impreso en España.
- 39.- Cengel, Y; Boles, M.A. (1996) Termodinámica, Tomo I Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana de México, S.A de México.
- 40.-Margalef, R. Ecología. Ediciones Omega S. A. Barcelona, España, 1989.
- 41.- Sonntag, R; Van Wylen, G (1996). Introducción a la Termodinámica clásica y estadística. Editorial Limusa, S.A de C.V. México.
- 42.-Wark, K. (1991) Termodinámica, Mc Graw- Hill, Interamericana de México S.A De C.V 5ª Edición, México.
- 43.- Tyler, G .Jr. Ecología y Medio Ambiente. Grupo Edit. Iberoamérica, 1990.
- 44.- WALPOLE, Meyers. Probabilidad y estadística. Sexta edición.
- 45.- Enciclopedia Encarta 2001. Microsoft Corporation.
46. ANDRADE, E., PACHANO, E., PEREIRA, L. TORRES, A. (2002). El paradigma complejo. *Cinta de Moebio*, 14.
47. URL: <http://www.moebio.uchile.cl/14/frames07.htm>
48. ATKINS, P. (1991). *Fisicoquímica*. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana.
49. AUSTIN MILLÁN, T. (2000). Teoría de sistemas y sociedad. URL:
50. http://www.geocities.com/tomasaaustin_cl/index.html
51. BRUNER, J. (1984). *Acción, pensamiento y lenguaje*. Madrid: Alianza.
52. CASTELLAN, G. (1987). *Fisicoquímica*. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana.
53. CATALDI, Z., Lage, F., Pessacq, R. y García Martínez, R. (2003). *Revisión de marcos teóricos educativos para el diseño y uso de programas didácticos*.

55. CAZAU, P. (1995). La teoría del caos. URL: http://galeon.com/pcazau/artfis_caos.htm
56. GARDNER, H. (2003). *Inteligencias múltiples*. Buenos Aires: Paidós.
57. GIMENO SACRISTÁN, J. y PÉREZ GÓMEZ, A. (1995). *Comprender y Transformar la Enseñanza*. Madrid: Morata.
58. GLASSTONE, S. (1972). *Tratado de química física*. Madrid: Aguilar.
59. Lara, L. R.: [El efecto de la entropía en los softwares multimediales educativos](#)
60. [Revista Iberoamericana de Educación \(ISSN: 1681-5653\)](#)
61. 13
62. Grün, E. (1999). *Una visión sistémica y cibernética del derecho*. URL: <http://www.filosofiyderecho.com/rtfd/numero3/grun.htm>
63. <http://www.filosofiyderecho.com/rtfd/numero3/grun.htm>
64. LÓPEZ CUBINO, R. (1998). *La evaluación en el área de tecnología*. Salamanca: Amarú.
65. MARTON, P. (2003). *La concepción pedagógica de sistemas de aprendizaje multimedia interactivo: fundamentos, metodología y problemática*. URL: <http://www.fse.ulaval.ca/graim/facteru-esp.htm>
66. *fundamentos, metodología y problemática*. URL: <http://www.fse.ulaval.ca/graim/facteru-esp.htm>
67. MORIN, E. (1999). *La cabeza bien puesta*. Buenos Aires: Nueva Visión.
68. MORIN, E. (2001). *Los siete saberes necesarios para la educación del futuro*. Buenos Aires: Nueva Visión.
69. PIAGET, J. (1981). *Psicología y pedagogía*. Barcelona: Ariel.
70. SÁNCHEZ CERREZO, S. (1991). *Léxicos tecnología de la educación*. Madrid: Santillana.
71. SARABIA, A. (1995). *La teoría general de sistemas*. Madrid: Isdefe.
72. SQUIRES, D. (1999). Educational software and learning: subversive use and volatile design. *IEEE*
73. *Proceedings of the 32nd International Conference on System Sciences*, Hawaii. URL: <http://www.computer.org/proceedings/hicss/0001/00011/00011079.PDF>
74. <http://www.computer.org/proceedings/hicss/0001/00011/00011079.PDF>
75. VAN DAM, A. (2002). Next generation educational software and next generation user interfaces. Grand
76. Challenges Conference Applications. URL: <http://www.cra.org/Activities/grand.challenges/vandam.pdf>