

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA DE MATERIALES



**SISTEMA PET-COMPTON EN IMAGEN  
BIOMÉDICA**

**TESIS DOCTORAL**

ANGELINA DÍAZ GARCÍA  
MADRID, JUNIO 2009



FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA DE MATERIALES

**SISTEMA PET-COMPTON EN IMAGEN  
BIOMÉDICA**

TESIS DOCTORAL

ANGELINA DÍAZ GARCÍA

MADRID, JUNIO 2009



FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA DE MATERIALES

**SISTEMA PET-COMPTON EN IMAGEN  
BIOMÉDICA**

Memoria para optar al grado de  
Doctor en Ciencias Físicas, que  
presenta la "Master of Science"  
en ingeniería ANGELINA DÍAZ  
GARCÍA

Madrid, Junio 2009

## **ÍTACA**

***Cuando emprendas el viaje a Ítaca  
pide que el camino sea largo,  
lleno de aventuras, lleno de experiencias.  
No temas ni a lestrigones ni a cíclopes,  
ni al iracundo Poseidón.  
Jamás hallarás tales seres en el camino  
si tu pensamiento es elevado y sublime  
la emoción que impregna tu espíritu y tu cuerpo.  
Ni a lestrigones ni a cíclopes  
ni al feroz Poseidón encontrarás,  
si no los llevas en tu alma,  
si esta no los conjura ante ti.***

***Pide que el camino sea largo.  
Que sean muchas las mañanas estivales  
en que arribes, con gozo y alegría,  
a puertos nunca vistos.  
Que puedas detenerte en los emporios de Fenicia  
para adquirir bellas mercancías:  
nácar y coral, ámbar y ébano  
y toda suerte de perfumes deliciosos,  
muchos perfumes deliciosos.  
Acude a cuantas ciudades egipcias puedas  
Y aprende con avidez de sus sabias gentes.***

***Ten siempre a Ítaca en tu memoria:  
llegar allí es tu destino.  
Mas nunca apresures el viaje.  
Mejor que dure largos años,  
y viejo, cuando ancles en esa islita  
colmado de cuanto ganaste en el camino,  
no aguardes nada más de Ítaca.***

***Ítaca ya te ha brindado un hermoso viaje.  
Sin ella jamás habrías partido  
y ya nada tiene que darte.***

***Y si la hallas pobre, Ítaca no te ha engañado.  
Pues, sabio como llegaste y con tantas vivencias,  
ya sabrás que significan las Ítacas.***

*A Guille, Aly y Betty*

*A mis padres y a mi hermano*

Al llegar al final de mi tesis me gustaría expresar mi agradecimiento:

A mi director de tesis Dr. Juan Antonio Rubio Rodríguez iniciador y principal motivador del proyecto Ítaca, cuyo talante, apoyo y constante exigencia hizo posible que llegara al final de esta tesis.

A mi codirector de tesis Dr. José Morín Zorrilla quien me transmitió su amor por los radiofármacos y su uso en investigaciones médicas y cuya revisión y consejos fueron muy valiosos.

Al colectivo de la Unidad de Física Medica del CIEMAT que desde los inicios de este trabajo me admitió como uno más y con quienes compartí de cerca los logros y dificultades del proyecto.

Al Dr. Jesús Salicio Diez por su ánimo constante, soporte informático y revisión de los textos.

A todos los integrantes del proyecto ÍTACA del CIEMAT, CEADEN y CENTIS, que con su ejecución exitosa ha permitido el desarrollo de este trabajo y la obtención de los resultados.

A mis compañeros de la AENTA y el CITMA que siempre me apoyaron en la realización de este trabajo y estando lejos siguieron muy de cerca mi desempeño.

A los compañeros de la Embajada de Cuba en España por su constante preocupación y apoyo.

Finalmente a todos los amigos del CIEMAT que con su cariño incondicional hicieron que me sintiera en casa durante todo el tiempo de estancia en el centro.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. IMAGEN BIOMÉDICA</b>	<b>6</b>
2.1. Imagen Médica.....	7
2.1.1. Radiología.....	8
2.1.2. Ecografía.....	9
2.1.3. Imagen por Resonancia Magnética (IRM).....	10
2.1.4. Imagen Nuclear.....	12
2.1.5. Evolución de los sistemas PET.....	17
2.1.6. Historia de los sistemas de imagen Compton.....	22
2.2. Imagen Molecular.....	29
2.2.1. Sistemas duales de imágenes.....	31
2.3. Escalado hacia abajo.....	33
Bibliografía Capítulo 2.....	37
<b>3. SISTEMA PET-COMPTON.</b>	<b>52</b>
3.1. PET-Compton: PET+Compton.....	52
3.1.1. Intersección LoR-PET y CoR-Compton.....	54
3.1.2. Selección de radionucleidos.....	57
3.2. Caracterización de los sistemas PET y Compton.....	64
3.2.1. Sistema PET-Aniquilación positrónica.....	64
3.2.2. Sistema Compton.....	68
3.2.3. Fotoabsorción.....	75
3.3. Campo de probabilidad de emisión y la probabilidad de coincidencias $e^+\gamma$ del sistema PET-Compton.....	76
3.3.1. Campo de probabilidad de emisión $e^+\gamma$ .....	76
3.3.2. Probabilidad de coincidencias $e^+\gamma$ .....	80
3.4. Sistema experimental PET-Compton.....	85
3.4.1. Detector de CZT.....	85
3.4.2. ClearPET.....	94
3.5. Estimación teórica del comportamiento del sistema PET-Compton “ClearPET-CZT” .....	103
3.5.1. Resolución espacial del ClearPET.....	103
3.5.2. Resolución angular en el CZT para radionucleidos de interés.....	105

3.5.3. Valoración de la resolución espacial en el sistema PET-Compton.....	115
3.5.4. Estimación de la probabilidad de coincidencias $e^+ \gamma$ en el sistema ClearPET-CZT.....	116
Bibliografía Capítulo 3.....	123
<b>4. MODELACIÓN POR MONTE CARLO DEL SISTEMA PET-COMPTON “CLEARPET-CZT”.</b>	<b>127</b>
4.1. Geometría ideal.....	128
4.1.1. Modelo ideal: condiciones de simulación.....	130
4.1.2. Geometría ideal: resultados.....	132
4.2. Geometría experimental.....	142
4.2.1. Coincidencia Compton.....	143
4.2.2. Simulación PET-Compton.....	150
Bibliografía Capítulo 4.....	153
<b>5. DETERMINACIONES EXPERIMENTALES.</b>	<b>154</b>
5.1. Coincidencia Compton.....	154
5.2. Coincidencia PET-Compton.....	178
Bibliografía Capítulo 5.....	191
<b>6. RESULTADOS. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN. CONSECUENCIAS Y PROSPECTIVA.</b>	<b>192</b>
<b>A MODO DE CONCLUSIÓN.</b>	<b>197</b>
<b>ANEXOS.</b>	
1. Radionúclidos emisores de positrón y al menos un cuanto $\gamma$ .....	199
2. Código de programación de fórmulas teóricas.....	207
3. GAMOS- Geant4 Architecture for Medical Oriented Simulations.....	222
4. Reconstrucción de la imagen.....	226



## 1. INTRODUCCIÓN.

La amplitud y continuo desarrollo de la obtención de imágenes del cuerpo humano o de partes de este con fines médicos, ha originado disciplinas conocidas indistintamente como Imagen Médica, Imagen Biomédica o Imagen Molecular, reflejo en cada momento del estado del arte en la aplicación de diferentes tecnologías en el estudio de la anatomía y fisiología humanas, en condiciones normales y en los procesos patológicos.

La transición del microscopio óptico al microscopio electrónico reveló estructuras insospechadas. El paso de la placa radiográfica simple a la tomográfica, permitió distinguir anomalías de tamaño cada vez menor y la aparición de los átomos marcados, el llevar a cabo estudios que aportaban información no sólo anatómica sino también funcional.

El conocimiento y utilización de las propiedades de las radiaciones ionizantes y no ionizantes, la producción y manejo de medios de contraste y moléculas marcadas con átomos emisores de radiación, el desarrollo alcanzado por la biología, la electrónica y la informática, entre otras disciplinas, han posibilitado el diseño y fabricación de eficaces sistemas de obtención de imágenes a distintos niveles de organización de la materia viva. El reto: distinguir estructuras cada vez más pequeñas, visualizar procesos moleculares en la célula. El propósito: contribuir al diagnóstico, estadiamiento y control del tratamiento de distintas enfermedades de manera cada vez más eficaz.

Con excepción de la Resonancia Magnética Nuclear-RMN, los dispositivos que utilizan la radiación externa como fuente primaria para el diagnóstico (Tomografía Axial Computarizada-TAC, y Ultrasonografía-US) proporcionan una imagen anatómica suficientemente precisa, pero aportan información más limitada sobre el comportamiento funcional. Sin embargo, los sistemas que detectan la radiación emitida desde el interior del cuerpo humano como resultado del empleo de trazadores radiactivos (Tomografía de Emisión de Fotón Simple y Tomografía de Emisión de Positrones, conocidos por las siglas SPECT y PET respectivamente de sus nombres en inglés) o de otras sondas específicas (métodos ópticos, RMN funcional), permiten evaluar la función de tejidos, órganos y sistemas de órganos o, de forma cuantitativa, la medición de procesos bioquímicos y fisiológicos de importancia en las aplicaciones

clínicas y en la investigación biomédica.

La RMN, la TAC y la US han logrado resoluciones espaciales de decenas de micras, mucho menores que la de 1 mm alcanzados en PET y SPECT. En cuanto a la sensibilidad, es decir los límites mínimos de cantidad detectable de sustancia de interés, las imágenes ópticas bioluminescentes alcanzan  $10^{-17}$  mol/L (con la desventaja de que no es posible obtenerlas tomográficas y que la profundidad de penetración de la radiación que le sirve de base, es baja), le siguen las imágenes ópticas fluorescentes y el PET que han logrado  $10^{-12}$  mol/L, a diferencia, como comparación, de la RMN que solo ha alcanzado una sensibilidad de  $10^{-5}$  mol/L.

Como puede apreciarse, los diferentes métodos de visualización y los equipos de diagnóstico, basados en ellos, tienen ventajas y desventajas en dependencia de la información que se precisa obtener y en consecuencia, un rango de aplicación bastante definido. En cierta medida como consecuencia de lo anterior, en los estudios más avanzados se han venido imponiendo los sistemas híbridos o duales como el PET/TAC y el SPECT/TAC, ya que combinan la mayor resolución anatómica de un sistema con la mayor sensibilidad y posibilidad de evaluación funcional del otro. Hay que destacar el continuo perfeccionamiento de los dispositivos de obtención de imágenes, uno de los más recientes quizás en imagen funcional, la incorporación a la práctica de la Cardiología Nuclear del SPECT dinámico, con el doble de resolución, 10 veces mayor sensibilidad y 10 veces menor tiempo de adquisición de las imágenes, gracias a la combinación de un sistema novedoso de colimación asociado a detectores de nueva generación. Es presumible que se disponga en breve de un equipo dual que ampliará el horizonte y alcance de este importante campo de la Medicina Nuclear.

Teniendo sus raíces justamente en esta disciplina y en muchos aspectos extensión directa de esta, ha surgido la Imagen Molecular, cuyos principios pueden ser adaptados a otras modalidades de imagen como la imagen óptica y la resonancia magnética nuclear.

La Imagen Molecular puede definirse como la representación visual, caracterización y cuantificación de procesos biológicos a nivel celular y subcelular en organismos vivos, a los cuales se extienden los ensayos experimentales en cultivo de células bien establecidos in vitro. Las imágenes obtenidas reflejan los caminos moleculares y

celulares y los mecanismos de las enfermedades “in-vivo” dentro del contexto de auténticos ambientes fisiológicos.

En contraste con las tecnologías actuales de imagen, basadas en cambios que diferencian de manera en buena medida inespecífica, el tejido normal del patológico, la Imagen Molecular se basa en la identificación de eventos moleculares (por ejemplo la expresión de genes) responsables de la enfermedad. Utiliza para ello, sondas reveladoras de procesos moleculares específicos y a partir de este cambio de paradigma, se encamina a una mejor comprensión de los procesos biológicos, a la detección y caracterización tempranas de la enfermedad y a la evaluación mas precisa de su tratamiento.

Con la utilización de la imagen molecular en la realización de ensayos en animales vivos se potencia la solución de las interrogantes biológicas de la industria farmacéutica. Los animales transgénicos son muy útiles en el descubrimiento temprano de fármacos por medio de la validación de la proteína blanco, la evaluación de los diferentes compuestos de ensayo, la determinación de los efectos toxicológicos de su uso y la prueba de su eficacia para asegurar su posterior utilización en humanos. Una gran ventaja es que se puede estudiar ampliamente un fármaco potencial “in vivo” en modelos de animales antes de que los cambios fenotípicos sean obvios. Se logra, además, identificar y excluir de los estudios con mayor antelación, los fármacos que presentan una biodistribución y farmacocinética desfavorable. Ello permite acelerar los estudios preclínicos y un inicio más rápido de los estudios en humanos.

Entre los factores que han impulsado el desarrollo acelerado de la Imagen Molecular están los avances en las técnicas de la biología molecular y celular, el uso de modelos de animales transgénicos, la disponibilidad de nuevas sondas cada vez más específicas y el desarrollo de instrumentación para la obtención de imagen en pequeños animales.

Teniendo en cuenta que los avances mas significativos en esta dirección se han alcanzado con trazadores marcados con positrones, recuérdese que la [<sup>18</sup>F]-FDG fue calificada como la molécula del siglo XX, la tecnología PET es un punto de referencia esencial, de ahí que en este contexto, mejorar la resolución anatómica de los sistemas PET preservando su sensibilidad funcional constituye un problema científico de la mayor importancia. Comoquiera que se han descrito emisores de positrones con cuantos

gamma adicionales, puede considerarse la hipótesis de que es posible mejorar la resolución anatómica de los sistemas PET, con el uso de trazadores de emisores de positrones con emisión gamma adicional, por medio de la detección y registro simultáneos de los dos fotones de aniquilación y un tercer fotón acompañante y la subsiguiente reconstrucción de imágenes.

La presente tesis se ha orientado precisamente por ese camino, con el fin de contribuir a alcanzar parámetros en la instrumentación para obtención de imágenes que permitan un mayor desarrollo de la medicina clínica en sus dos niveles, el orgánico-tisular y en el celular-molecular. De ahí que se haya planteado como Objetivo General la concepción, diseño y ensayo de un dispositivo experimental encaminado a mejorar la resolución espacial de los sistemas PET, de acuerdo a los siguientes objetivos específicos:

- Seleccionar los radionúclidos de mejores características (emisores de positrones con radiación gamma acompañante).
- Validar mediante modelación matemática y experimentos, un sistema de detección basado en detectores de CdZnTe y detectores centellantes de LYSO-LuYAP. – Sistema PET-Compton
- Obtener evidencias experimentales de las coincidencias Compton y PET-Compton.

El trabajo realizado se basó en consideraciones teóricas, uso de instrumentos de modelación, ensayo y comprobación experimental y en su desarrollo se ejecutaron las siguientes actividades:

- Estimación teórica de los parámetros relacionados con la dispersión Compton del tercer cuanto gamma de los radionúclidos seleccionados, de los factores limitantes de la resolución espacial en los sistemas PET y Compton, del campo total de probabilidad de emisión de la línea de respuesta PET-cono de dispersión Compton y la densidad de probabilidad en el espacio de intersección para las condiciones experimentales de interés, en particular del CdZnTe utilizado como detector.
- Modelación matemática de un sistema ideal PET-Compton por medio del programa GAMOS, una versión específica de aplicaciones médicas del

código Monte Carlo GEANT4 y evaluación y comparación de sus características con la misma geometría del sistema PET.

- Diseño, montaje, puesta a punto y medición de parámetros de sistema de coincidencias Compton con detector matricial de CdZnTe y electrónica específica y de un sistema PET-Compton a partir de detector de dispersión Compton de CdZnTe y detectores centellantes del sistema comercial Clear-PET.
- Diseño y puesta a punto de la electrónica y la programación para la interfase de comunicación entre el detector Compton y el ClearPET.
- Desarrollo de un programa de reconstrucción de imágenes con idéntico formato de salida para procesamiento de los datos de PET-Compton y PET que permite en consecuencia el análisis comparativo de ambas imágenes.
- Valoración comparativa de los parámetros de resolución espacial y eficiencia global obtenidos en el análisis teórico, por medio de la modelación matemática y del montaje experimental del sistema PET-Compton.

## 2. IMAGEN BIOMEDICA.

Se entiende por imagen, la representación visual de un objeto o proceso. Si esta representación se relaciona con el cuerpo humano o sus partes, se conoce como Imagen Médica, si abarca otros seres vivos, o se encamina a esclarecer procesos biológicos fundamentales, Imagen Biomédica. Si da mas detalles de las estructuras que de las funciones, imagen morfológica, en el caso contrario, imagen funcional. Si visualiza procesos moleculares, Imagen Molecular. Si representa en un plano la proyección de todas las estructuras existentes de una parte del cuerpo, imagen proyectiva o si por el contrario representa un corte de sólo una sección de esas estructuras, imagen tomográfica. Si se toma como base la forma en que es obtenida la imagen, imagen óptica, imagen de rayos X o imagen ultrasónica. Los términos reflejan la especialización que continuamente se produce, el estado del arte en cada momento, la necesidad de sistematizar los conocimientos. Hay que indicar que la práctica médica contemporánea se basa cada vez más en los principios de la biología molecular, lo que requiere tecnologías de terapias precisas, selectivas, orientadas a determinados blancos moleculares. La secuenciación del genoma humano, el desarrollo de metodologías de investigación biológica in vitro, las técnicas de alto rendimiento de tamizaje de drogas y la imagen biomédica han contribuido a la comprensión de las bases moleculares de la enfermedad. En imagen biomédica se opera por ello un cambio significativo debido a la fusión del equipamiento de imagen con los métodos de la Química y la Biología Molecular con objeto de obtener imágenes de procesos moleculares in vivo.

A los efectos del tema que nos ocupa procede precisar algunas características de la imagen como: el contraste, que determina lo que en ella se ve y que no es otra cosa que la diferencia de intensidad entre dos áreas, la resolución espacial, que caracteriza la capacidad para discernir detalles y que se define como la distancia mínima (como regla en unidades de longitud) que la imagen es capaz de resolver o separar. La resolución temporal que es la frecuencia a la que puede ser registrada e interpretada correctamente una imagen una vez iniciado el proceso de obtención de la misma. La sensibilidad, que es la capacidad de detectar un medio de contraste, una sonda molecular inyectada o ingerida en comparación con el fondo, cuya unidad de medida es moles por litro [1]. Si se tiene en cuenta que compuestos de bajo peso molecular (< 1000 Da) tienen un radio molecular del

orden de  $10^{-10}$  m y el radio celular es de  $10^{-5}$  m, que un escáner clínico tipo de Resonancia Magnética Nuclear tiene una resolución espacial de alrededor de  $10^{-3}$  m, un equipo de espectroscopia de RMN a intensidades usadas en la clínica una sensibilidad de  $10^{-4}$  mol/L, un escáner clínico tipo PET una resolución espacial de 4-6 mm, un escáner PET para pequeños animales una resolución espacial de 1-2 mm y una sensibilidad de ( $10^{-11}$ - $10^{-12}$ ) mol/L, resulta comprensible las tendencias actuales de disponer de tecnologías de imagen sensibles, rápidas y de alta resolución, así como de sondas de alta afinidad y especificidad entre otros factores [2,3]. Comoquiera que el objetivo es incorporar cada adelanto a la práctica clínica, conviene considerar en qué medida son utilizadas las diferentes técnicas de imagen y examinar sus perspectivas futuras.

### 2.1. Imagen Médica.

La obtención de una imagen de los huesos de la mano con ayuda de los rayos X, descubiertos por Roentgen en 1895, dio origen a la Radiología, cuyos aportes a la clínica han sido y continúan siendo invaluable, sobre todo a partir de los trabajos del sudafricano Cormack y del inglés Hounsfield, a inicios de los años 70, que dieron lugar a la Tomografía Computadorizada (CT). En base a los principios de la resonancia magnética nuclear (RMN) establecidos por Bloch y Purcel en 1946, Damadian prueba en 1971 que los tiempos de relajación magnética de los tejidos normales difieren del de los tumores, Lauterbur obtiene en 1973 la primera imagen en muestras de tubos de ensayo y Mansfield desarrolla, en 1977, la imagen ecoplanar, resultados que dieron lugar entre otros, a la Imagen de Resonancia Magnética (IRM). La puesta en marcha del primer ciclotrón por Lawrence en 1931, los descubrimientos de la radiactividad artificial por Irene y Federico Jolliot-Curie en 1934, el de la fisión nuclear por Hans y Strassman en 1938 y la construcción de la primera pila atómica por Fermi en 1942, abrieron el camino a la obtención de una gama cada vez mayor de radionucleidos. El perfeccionamiento posterior de reactores nucleares y ciclotrones, puso en manos de los investigadores cantidades utilizables en la práctica, en particular la médica, del método de los trazadores radiactivos descubierto por Hevessy y Paneth en 1913.

Estos adelantos propiciaron a su vez el desarrollo de la cámara gamma, por Anger en 1952, base de los sistemas de Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), y de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) a inicios de los 90, la adquisición de

las primeras imágenes con sistemas duales PET/CT a finales de esa misma década y su introducción en la práctica clínica a inicios del 2000 [4-7].

Examinaremos en primer lugar las modalidades de imagen de aplicación mas conocida y extendidas en la práctica clínica como son la Radiología (convencional, digital, CT), la Ecografía, la IRM y la Imagen Nuclear. Pudiera añadirse la imagen óptica, relacionada con los avances de la microscopía y las técnicas actuales de endoscopía, pero solo nos referiremos a ellas muy brevemente, por considerar que no tienen relación de suficiente interés para el trabajo que nos ocupa.

### 2.1.1. Radiología.

Hay dos categorías de imagen obtenidas con los fotones producidos por los tubos de rayos X: la imagen proyectiva plana (de placa o digital) y la imagen tomográfica. La fuente (el tubo) emite impulsos de rayos X, que atraviesan la región de estudio e inciden en una película fotográfica, que es luego revelada. Es una imagen proyectiva plana y el contraste, es decir lo que podemos ver en la imagen, se debe a la atenuación diferente de los rayos por los materiales del cuerpo de distinta densidad, grosor o composición química (número atómico), siendo máxima para hueso, de ahí su utilidad en traumatología y mínima para aire, esencial en su tiempo para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. En imagen plana, la combinación de pantallas fluorescentes e intensificadores de imagen con monitor de televisión y el uso de paneles de matrices sensibles que obtienen en tiempo real una imagen digital son, en ese orden, las dos principales modalidades en la actualidad. En el último caso se trata de cientos a millones de minúsculos detectores a semiconductores independientes, sensibles a fotones de media y alta energía o a la luz de una capa fina adyacente de material fluorescente [8,9] con procesamiento informático ulterior. Esto permite reducir la dosis de radiación al paciente y facilitar el almacenamiento, procesamiento y transmisión de la imagen. Es la radiología digital, que se va imponiendo en la práctica. El uso de agentes de contraste, las técnicas de sustracción digital y la tomografía digital permiten eliminar información no relevante o interferencias. Tanto la placa simple, la radiología computarizada y digital, la mamografía de placa y digital, como la fluoroscopia es presumible se mantengan durante cierto tiempo, suministrando imágenes de calidad de dientes, tórax, huesos, tracto gastrointestinal, mama [10,11].



La tomografía de rayos X, al eliminar la superposición de objetos en la imagen proyectiva, facilitó la interpretación de los resultados. Los sistemas han evolucionado desde un haz en forma de pincel y un detector único hasta dispositivos circulares rotatorios en los que en una parte se instalan los detectores y en la opuesta las fuentes de rayos X. La dificultad de procesar todos los datos para una reconstrucción espacial de los tejidos, teniendo en cuenta los coeficientes de atenuación apropiados, impidió su progreso hasta que se desarrollaron códigos potentes de cálculo, que permitieron la tomografía computadorizada (CT), capaz de proporcionar imágenes anatómicas con precisiones milimétricas y de uso, además, relativamente sencillo. Adolece, sin embargo, al igual que la radiología convencional, de falta de contraste en tejidos blandos. Un avance importante en CT es la CT helicoidal, en la que el movimiento del tubo de rayos X y del detector se sincronizan con el de la camilla del paciente con lo que los estudios toman menos tiempo a la vez que se mejora la resolución espacial en el plano transversal. La segunda innovación significativa fue el paso de la imagen simple a la de múltiples cortes [11-13] en la que se utiliza un haz cónico de rayos X y se reemplaza cada detector por una hilera de 4 a 64 o más detectores separados, alineados alrededor del eje del paciente, lo que permite obtener 64 o más cortes al mismo tiempo, según el número de detectores alineados. La resolución espacial en los equipos de 64 cortes es de 0,3 mm en las 3 direcciones, con lo que se obtienen representaciones volumétricas detalladas, que sirven de guía en las intervenciones o llevar a cabo endoscopias virtuales, semejantes a las obtenidas con la introducción de instrumentos ópticos. Una técnica muy útil en la práctica ha sido la angiografía CT, alternativa no invasiva a la angiografía de contraste. A pesar de estas posibilidades, la CT es la técnica de imagen médica que suministra mayores dosis de radiación ionizante al paciente, por lo que siempre se intenta realizar el menor número de cortes y de optimizar los estudios a estos efectos [14, 15].

### 2.1.2. Ecografía.

La Ecografía o Ultrasonografía utiliza ondas ultrasónicas que se propagan por los tejidos, reflejándose de manera diferente según la densidad de estos, lo que se registra en forma de una imagen. La radiación utilizada es no ionizante. No obstante la inicialmente baja resolución y poco contraste, su inocuidad, sencillez de aplicación y reducido precio, son ventajas que explican la amplia difusión que ha tenido en imagen cardiaca, obstétrica,

vascular y abdominal así como su rápida evolución [16, 17]. Más eficientes transductores (dispositivo que transforma la señal ultrasónica en señal eléctrica) piezoeléctricos en disposición bidimensional, procedimientos mejorados de procesamiento de imágenes, entre otros avances, han permitido obtener en tiempo real imágenes de apariencia tridimensional con alta resolución espacial, resolución temporal y contraste [18, 19]. El uso de transductores internos, transrectales para estudios de próstata, muy recientemente intravasculares, asociados al avance tecnológico en miniaturización de componentes, así como la introducción de medios de contrastes son las áreas en las que se orientan los avances de esta tecnología. Estas variantes son invasivas, en particular las intravasculares [20]. El uso de frecuencias mayores ha sido objeto de estudio con vistas a nuevos campos diagnósticos para evaluar el efecto biológico de las ondas ultrasónicas, así como su posible uso terapéutico [21, 22].

### 2.1.3. Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

La IRM se utiliza para obtener imágenes de alta calidad y se basa en los principios de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Los núcleos en los que al menos un protón o un neutrón no están pareados, en correspondencia con la propiedad de espín, actúan como pequeños magnetos. Bajo la acción de un campo magnético exterior estos dipolos realizan un movimiento de precesión alrededor de la dirección del campo, en sentido paralelo o antiparalelo. La proporción de estos últimos es muy pequeña, del orden de 10 entre 1 millón de dipolos en un campo de 1,5 T a temperatura ambiente [1]. Si se aplica un campo de ondas de radio, cuya frecuencia coincida con la frecuencia de precesión, se absorbe energía de estas ondas, y los núcleos que precesionan en sentido paralelo (menor estado energético) pasan al de mayor estado energético, fenómeno conocido como RMN. Al cesar el pulso de radiofrecuencia, los dipolos regresan a su estado original lo que se detecta como un cambio en el flujo electromagnético, que tiene lugar a diferentes tiempos, en dependencia del entorno en que se encuentran los núcleos. Los dipolos de hidrógeno en un ambiente graso o rico en hidrocarburos van a tener tiempos de relajación mucho más cortos, que los que se encuentran en un entorno acuoso [23] y emitirán diferentes señales de Resonancia Magnética, lo que permite distinguirlos y obtener cortes tomográficos del cuerpo, base de la IRM.

En un escáner de RMN, un fuerte magneto produce un campo alrededor del sujeto en estudio, con dispositivos que permiten obtener un gradiente de ese campo en las 3 direcciones del espacio y un transductor que puede producir pulsos temporales de radiofrecuencia. Los parámetros de tiempo de excitación de pulso y registro pueden ser seleccionados por una computadora central, dando lugar a imágenes con diferentes tipos de contraste magnético [1]. Los parámetros de tiempos ponderados más usados en IRM se conocen como T1 relacionado con la relajación longitudinal a lo largo del campo magnético polarizador y dependiente del equilibrio térmico entre el sistema de espines y el entorno y T2, que está relacionado con la relajación debida a interacciones entre espines. La IRM es de valor diagnóstico porque puede usarse para obtener imágenes bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D), que reflejan la distribución espacial de los valores de T1 y T2.

La IRM ha devenido una técnica usual y precisa de imagen anatómica utilizada en imagen médica y su amplia difusión se debe a su buena resolución espacial y a la capacidad de diferenciar tejidos blandos, ya que tiene un excelente contraste. Sirva de ejemplo la angiografía por IRM [24,25], que compite con la angiografía CT. De gran importancia es también la posibilidad de obtener imágenes funcionales de diversos tipos, por ejemplo de activación cerebral [26,27].

La resolución se incrementa día a día y la principal limitación actual de la IRM, en cuanto a la calidad de imagen, se deriva de su baja relación señal/ruido, que establece un límite para la sensibilidad alcanzable. La vía utilizada en los últimos años para enfrentar este problema ha sido el aumento de intensidad del campo magnético estático, de la radiofrecuencia aplicada y de los gradientes de campo. Hay varios enfoques técnicos capaces de dar solución a este problema [28,29]. Investigadores del centro médico de la Universidad de Ohio han llevado a cabo experiencias en visualización de tumores cerebrales con campos de 7 a 9,4 T, en lugar de los más usados de 1,5 y 3 T [30]. La velocidad de adquisición de imagen (resolución temporal) ha crecido hasta el punto de obtenerse imágenes de los movimientos cardíacos [11].

Tal vez los avances más interesantes en IRM se deban a la introducción de sondas de contraste. Cuando hay poco contraste entre tejido sano y patológico, se utilizan compuestos capaces de alterar de manera significativa los tiempos de relajación de los protones del agua en los tejidos. Si el efecto dominante de la sustancia de contraste es sobre T1 se conoce como agente positivo, representados por complejos paramagnéticos de Gd (III), si es sobre T2, agentes negativos representados por partículas de óxido de hierro [31]. Sin embargo, la sensibilidad de la IRM es varios órdenes de magnitud menor que PET o la imagen óptica, debido justamente a la pequeña población de dipolos en el estado de mayor energía a los que hicimos referencia. Esto obliga a inyectar mayor cantidad de sustancia de contraste para elevar la retención en el sitio diana, con las inconveniencias que de ello se derivan [1].

La IRM de difusión se aplica en la evaluación del derrame cerebral al revelar la dirección del flujo sanguíneo [32,33]. La espectroscopia de RMN se combina con la IRM de alta resolución para mejorar la sensibilidad y especificidad en la identificación de cáncer y otras anomalías [11]. Desde un punto de vista práctico, las limitaciones actuales más importantes de la IRM, derivan de su elevado tamaño, peso y precio de la instrumentación, así como de las dificultades para la realización de exploraciones, por su prolongada duración.

#### 2.1.4. Imagen Nuclear.

La imagen nuclear se fundamenta en la detección de fotones emitidos desde los sistemas biológicos, en particular los tejidos del cuerpo humano, luego de introducir en ellos trazadores radiactivos. En Medicina Nuclear, estos trazadores reciben el nombre de Radiofármacos, este término incluye también emisores de radiación beta ya que su fin no es sólo el diagnóstico, estadiamiento o monitoreo, sino también el tratamiento de enfermedades. El fundamento de la Medicina Nuclear radica, por tanto, en inyectar un preparado de moléculas marcadas con algún radionucleido, cuyo comportamiento biológico se sigue localizando la radiación emitida que nos informa de una situación clínica determinada, o bien de administrarlo con el fin principal de modificar esta. Los Radiofármacos tienen también aplicación veterinaria [34].

En Medicina Nuclear diagnóstica se utilizan Radiofármacos cuyos fotones pueden ser emitidos directamente por el radionucleido o como consecuencia de la aniquilación de un

positrón, en la que se emiten dos fotones en la misma dirección, con igual energía, pero en sentidos opuestos. Ello da lugar a dos tecnologías de imagen diferentes: La Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Las imágenes de Medicina Nuclear se caracterizan, en comparación con la CT y IRM, por su baja resolución espacial, pero son capaces de visualizar las funciones corporales, por lo que favorecen la comprensión de las bases bioquímicas de estas. En este sentido son de suma importancia los estudios cuantitativos dinámicos de procesos fisiológicos mediante PET o SPECT, que requieren un alto flujo de cuantos  $\gamma$  de radionucleidos de vida media corta, con objeto de asegurar una buena estadística de conteo, una menor dosis radiacional al paciente y la posibilidad de repetir los estudios a intervalos cortos de tiempo. Revisemos ambas técnicas a continuación con cierto detalle, en particular la PET.

#### Imagen SPECT.

Para detectar la emisión de los radionucleidos  $\gamma$  el dispositivo empleado en la actualidad es la cámara gamma, que utiliza un cristal de centelleo de gran superficie, sobre el que se ubican numerosos fotomultiplicadores. La radiación  $\gamma$  incide sobre determinadas zonas del cristal gracias a la utilización de un colimador, provoca centelleos de fotones de luz visible que por fotoefecto en los fotomultiplicadores, generan señales cuyo procesamiento ulterior da lugar a una imagen que informa sobre la distribución espacial del radiofármaco. Si el sistema detector de la cámara (el cabezal) permanece estático se obtiene una imagen proyectiva plana. A diferencia de la imagen planar el sistema SPECT, también con cámara gamma, permite obtener información tridimensional mediante la obtención de cortes bidimensionales a diferentes ángulos (proyecciones) de la región en estudio del paciente, en la que se ha acumulado selectivamente durante cierto tiempo posterior a la inyección, un radiofármaco emisor de cuantos  $\gamma$ . Para ello, la cámara gamma rota alrededor del paciente y cada 3-6 grados toma una vista, realiza un corte durante 15-20 segundos, de manera que el estudio demora unos 15-20 minutos. Estas proyecciones bidimensionales (2D) son procesadas por algoritmos de reconstrucción para dar un conjunto de datos de distribución en 3 dimensiones (3D) a partir de cortes en dos dimensiones. De esa manera la cámara gamma en esta modalidad, ofrece una imagen en dos dimensiones de la distribución

tridimensional del radiofármaco. El uso de cámaras rotatorias de doble y triple cabezal, de colimadores convergentes de geometría de barrido ha aumentado la sensibilidad de los sistemas SPECT y favorecido su amplio uso clínico [35].

Como una alternativa para aumentar la sensibilidad de los SPECT convencionales a partir de la eliminación de los colimadores, se han desarrollado los llamados sistemas de imagen Compton, en los cuales el cuanto  $\gamma$  inicial emitido por el radionucleido sufre la dispersión Compton en un primer detector sensible a posición y el cuanto  $\gamma$  dispersado se absorbe totalmente en un segundo detector también sensible a posición por medio del efecto fotoeléctrico, de esta manera, conociendo las pérdidas energéticas y las posiciones de las dos interacciones a través de la fórmula de la cinemática Compton es posible conocer el ángulo de dispersión que forma un cono. La dirección del cuanto  $\gamma$  estará restringida a la superficie cónica con el vértice en el punto de la primera interacción y el eje a lo largo de la línea que conecta las dos interacciones. En estos sistemas colimados “electrónicamente” se emplea una mayor fracción de los cuantos  $\gamma$  emitidos para la reconstrucción 3D de la imagen augurando la posibilidad de realizar los estudios con dosis más bajas. Los sistemas de imagen Compton serán analizados con amplitud pues constituyen uno de los componentes esenciales de este trabajo de tesis.

Aunque bien establecido en la práctica sobre la base de la Radiofarmacia del  $^{99m}\text{Tc}$ , del  $^{123}\text{I}$  y el  $^{111}\text{In}$  entre otros radionucleidos, el SPECT está en continuo desarrollo tanto en tecnología de equipamiento como en los algoritmos de procesamiento de imágenes. Se han producido avances en los centelleantes utilizados y en los transductores de fotones, en particular con la utilización de la tecnología a semiconductores. Ello ha permitido disponer de sistemas más compactos y pequeños como los SPECT cardíacos de alta sensibilidad con colimación no convencional e igual o mejor calidad de imagen [36]. Se ha probado que la imagen de perfusión miocárdica por métodos nucleares, asociada a ejercicio o estrés farmacológico, brinda información clínica superior a otros métodos [37-39]. La IRM ha mostrado en años recientes su posibilidad para evaluar la perfusión miocárdica, pero su uso es más difícil en pacientes con marcapasos y desfibriladores [40, 41] y como la PET resulta mas cara y menos accesible, puede asegurarse que el SPECT continúa siendo la técnica más importante para evaluar la perfusión miocárdica. Las investigaciones se encaminan a

mejorar su relativamente baja eficiencia de detección, debido a la utilización de colimadores de hoyos paralelos, que prolonga el tiempo de estudio con la dificultad asociada del uso racional de los equipos y el número de estudios a realizar por día. Se han dedicado esfuerzos investigativos para obtener imágenes con sistemas de hoyos paralelos múltiple, que prometen un aumento de cinco veces en la eficiencia lo que a su vez disminuye de manera significativa el tiempo de adquisición pero con una calidad de la imagen comparable al sistema rotatorio convencional [42]. Ejemplo reciente de los avances en la tecnología SPECT es la incorporación a la práctica de Cardiología Nuclear del sistema SPECT dinámico (SPECT-D), una cámara de colimadores de tungsteno y 10 detectores pequeños de Teluro de Cadmio y Zinc (CdZnTe) en columnas únicas móviles, que barren continuamente coleccionando a miles de ángulos diferentes los cuantos  $\gamma$ , lo que permite el rastreo diferencial del volumen de interés. El aumento en 10 veces de la sensibilidad y la mejora en dos veces de la resolución espacial resultantes, abre la puerta a modelos cinéticos de perfusión para una variedad de aplicaciones, incluidas mediciones de la perfusión miocárdica absoluta y el flujo de reserva coronario ya que el tiempo de un estudio de perfusión se reduce a unos 2 minutos en lugar de los 16 con los equipos tradicionales. Esto permite al mismo tiempo aprovechar una de las ventajas del SPECT sobre el PET, que es la realización de estudios con radiofármacos de radionucleidos de diferente energía [43, 44].

### Imagen PET.

Cierto tiempo después de inyectado un radiofármaco emisor de positrones, este se acumula en una zona del cuerpo por la que tiene afinidad. Los positrones emitidos por el trazador pierden su energía en colisiones con los átomos del medio hasta que interaccionan con un electrón en un proceso llamado aniquilación. La energía de 1,022 MeV, asociada a las masas del positrón y el electrón se divide por igual en dos cuantos  $\gamma$  que salen en la misma dirección pero en sentidos opuestos a un ángulo de  $180^\circ$ . Esta singular característica de emisión simultánea de los dos cuantos  $\gamma$  de aniquilación, es la base de la localización y detección de los emisores de positrones por medio de la técnica de coincidencias [45], utilizando para ello detectores de centelleo, tubos fotomultiplicadores o fotodiodos de silicio de avalancha (APD), amplificadores y circuitos de discriminación de energía. El proceso resulta en el registro de un acto de coincidencia temporal, que localiza un evento de

aniquilación en algún punto a lo largo de la línea que une los dos detectores contrapuestos, la llamada línea de respuesta (LoR) por sus siglas en inglés. En un escáner PET convencional un anillo de numerosos detectores rodea al paciente, resultando en la detección de millones de actos de coincidencia, que brindan información sobre la concentración y la ubicación espacial del emisor positrónico. Los datos se almacenan como una matriz bidimensional llamada sinograma, a partir de la cual se reconstruye la imagen usando técnicas de retroproyección o iterativas.

Los radionucleidos emisores de positrones comúnmente usados en PET incorporados a sales, quelatos, anticuerpos monoclonales y péptidos según la patología a estudiar (tanto en clínica como en investigación), son todos de vida media corta:  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{76}\text{Br}$  y  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  [46]. Debe significarse que la tecnología PET permite estudiar el camino metabólico de cualquier molécula, si esta puede marcarse adecuadamente con un radionucleido emisor de positrones, es por ello que un número importante de trazadores PET se encuentran continuamente en estudio. La vida media del  $^{18}\text{F}$ , la utilización de ciclotrones compactos a iones negativos de alta corriente y productividad que permiten su envío a distancia y el impacto en la clínica de la FDG (2-[F-18]Fluor-2-Deoxi-D-Glucosa), donde el OH en la segunda posición de la molécula de glucosa es sustituido por  $^{18}\text{F}$ , han dado lugar a producciones cada vez mayores y extendidas en muchas partes del mundo. Este análogo marcado de la glucosa se acumula selectivamente en las células que la consumen como las del cerebro, corazón y tumores cancerosos, de ahí su importancia en oncología, cardiología y neurología.

Debemos significar que la detección por coincidencias elimina la colimación mecánica, lo que implica un ángulo mayor de aceptación en cada posición del detector, registrándose ~1 % de los eventos emitidos. La ganancia en sensibilidad incrementa la calidad de la imagen mediante la mejora de la relación señal/ruido, permite disminuir el tiempo de los estudios, favorece los estudios dinámicos y mejora la resolución temporal [47].

Hay varios efectos que limitan la resolución de los sistemas PET bien porque involucran al propio proceso físico, debidos a la geometría utilizada o a las características tecnológicas del sistema. Todos ellos serán analizados en detalle en el capítulo 3 de esta memoria.



El ruido de fondo ocasionado en los sistemas PET por la detección de fotones en coincidencia que no proceden de la misma aniquilación del positrón (coincidencias aleatorias), al no brindar información útil con relación a la ubicación del emisor, debe ser corregido [48]. El uso de centellantes rápidos y una cuidadosa estimación de las coincidencias aleatorias y su inclusión apropiada en los algoritmos de reconstrucción de imágenes, resultan exitosos en la remoción de sesgos en la imagen minimizando a su vez la degradación de la relación señal/ruido de los datos PET [49].

Además de los eventos aleatorios, los dos fotones aniquilados pueden desviarse de su dirección original como resultado de las interacciones Compton y alcanzar el detector en coincidencias fuera de posición, lo que afecta el contraste global de la imagen PET. Estos eventos pueden ser discriminados sobre la base de la energía de los fotones dispersados y eliminados, colocando plomo o tungsteno entre los cortes de la imagen [45].

#### 2.1.5. Evolución de los sistemas PET.

La evolución de la tecnología PET ha estado orientada a la obtención de mejores resoluciones espaciales y sensibilidad, maximizando el registro de las coincidencias verdaderas con respecto al ruido ocasionado por los efectos estadísticos del conteo de fotones, las coincidencias aleatorias y de dispersión, factores que afectan la precisión de cuantificación de las imágenes reconstruidas. Los avances se han dirigido a mejorar los equipos para disminuir la detección de esos eventos y los códigos, para disminuir su número en las imágenes reconstruidas.

Aunque, desde sus inicios en los años 50, el PET fue concebido como imagen de modalidad 3D, en la práctica han predominado los escáneres PET bidimensionales (2D) de múltiples anillos con separadores de plomo (septas) intercalados entre ellos en el campo visual de la imagen. Se reduce así el ángulo sólido de aceptación y con ello, el número de coincidencias aleatorias y de dispersión y los efectos de tiempo muerto. El hecho es que los escáneres 3D (sin septas) aumentan en 8 veces el número de coincidencias detectadas, pero en 3 y 5 veces el de las coincidencias aleatorias y de dispersión [3]. Otro factor influyente fue la ausencia de un algoritmo de reconstrucción totalmente 3D. Debido a ello, hasta fecha

reciente, el PET 3D se reducía a estudios cerebrales en los que el objeto en el campo de visión es pequeño y por tanto menor la fracción de dispersión.

La detección eficiente de los fotones de 511 keV resultado de aniquilación del positrón es generalmente alcanzada mediante la combinación de un cristal que convierte los fotones de alta energía en fotones de luz visible y un tubo fotomultiplicador que produce un pulso de corriente proporcional al número de fotones de luz que interactúan con el fotocátodo. El hecho de que la sensibilidad del sistema de imagen sea proporcional al cuadrado de la eficiencia del detector [50] conlleva al uso de detectores de muy alta eficiencia (cercana al 100 %).

Las características del cristal de centelleo usado en el detector influyen grandemente en las posibilidades de un escáner PET [51]. Alta densidad y número atómico favorecen la detección de los fotones, alta salida de fotones mejora la resolución espacial y energética, bajo tiempo de decaimiento luminoso favorece la resolución temporal y con ello la disminución de la detección de coincidencias aleatorias. En suma los cristales condicionan en gran medida la sensibilidad del sistema y la detección de eventos erróneos [3].

Los primeros diseños de PET escáneres estuvieron basados en detectores con cristales de NaI de mayor grosor que los usados en SPECT. Ideales para la conversión en luz de los fotones de 140 keV de la desintegración del  $^{99m}\text{Tc}$  presentan baja eficiencia de detección para los fotones más energéticos de 511 keV [52]. Un importante avance fue la introducción, en la segunda mitad de la década del 70, de los primeros PET escáneres con centellantes de Germanato de Bismuto (BGO) [53]. El elevado número atómico efectivo y la mayor densidad de estos materiales hacen que aumente la capacidad de frenado de los fotones y también el número de ellos que son detectados (cerca del 95 % de los fotones de aniquilación en un bloque de 3 cm de BGO). Por esa razón durante unos 20 años los escáneres PET más usados en clínica fueron en base al BGO aunque su salida lumínica es solo un 15 % de la de la del NaI. Sólo una pequeña proporción correspondió a escáneres de NaI [54, 55]. Debe indicarse que con la excepción de la cámara gamma de doble cabezal rotatoria para detectar eventos de coincidencia [56, 57] y las cámaras de avalancha de alta densidad (HIDAC) [58, 59] de escasa aplicación en la clínica, la mayoría de diseños de

escáneres PET fueron, a inicios de los años 80, de anillos de cristales, duales o únicos, que cubrían axialmente de 1 a 2 cm [60]. Una cobertura axial tan pequeña fue una de las limitaciones fundamentales para los estudios PET en neurociencias ya que se necesita visualizar la imagen del cerebro completo de una sola vez.

El acople individual de los cristales a los fotomultiplicadores permite alta resolución y buena salida de datos, pero requiere de mas tubos fotomultiplicadores y ajustar tubos redondos a cristales rectangulares de dimensiones pequeñas lo que no asegura la formación de un anillo sólido [50]. La idea posterior de asociar 1 bloque de detectores (5 x 5 cm de BGO) a 4 tubos fotomultiplicadores [61] redujo significativamente el coste de los equipos PET. Asimismo, estos primeros bloques de cristales estaban divididos en 8 x 4 cristales pequeños. Por lo tanto, 4 fotomultiplicadores quedaban acoplados a 32 unidades de detección y el fotón incidente era localizado por la luz compartida entre ellos. En consecuencia cada anillo quedaba subdividido en 4 bloques de detectores cubriendo axialmente 5 cm. Ya en 1987 los escáneres incorporaron dos anillos de estos bloques cubriendo axialmente 10 cm con 8 anillos de cristales [62], lo que permitió la visualización del cerebro como un todo. Con la introducción del centellante de oxiortosilicato de lutecio (LSO), 7 veces más rápido y con salida de luz 5 veces mayor que el BGO incorporado a los escáneres ECAT ACCEL [63], la situación comenzó a cambiar, ya que ofrece mucho mejor posicionamiento, tiempos menores de ventana de coincidencia, mejor resolución energética y un tiempo muerto menor debido a sus superiores características físicas. Su impacto se reflejó en mejores resoluciones espaciales, una intensidad menor de eventos aleatorios y dispersos y mayor intensidad de conteo. Casi al mismo tiempo fueron introducidos los escáneres ALLEGRO basados en centellantes de oxiortosilicato de gadolinio (GSO) [64], un centellante menos sensible, con mayor tiempo de decaimiento y menor salida de luz que el LSO que, sin embargo, supera al BGO en todos los aspectos menos en la capacidad de frenado.

En el ECAT 931/08-12 a finales de los 80 se retiraron los septas y se adquirió una serie completa de sinogramas de 8x8 en modo 3D por medio del algoritmo de retroproyección filtrada a partir del filtro utilizado en las cámaras HIDAC, pero con el cumplimiento de la condición de invariabilidad espacial por medio de la subdivisión del volumen total de

reconstrucción en pequeños sub-volúmenes, y no restringiendo el ángulo de aceptación a un valor pequeño semejante a la adquisición 2D.[65, 66, 67].

El éxito de la metodología 3D sugirió el diseño de un PET escáner de bajo coste, siendo el primer prototipo el tomógrafo rotatorio de anillo parcial (PRT-1) [68]. El incremento de la sensibilidad con la adquisición de datos en 3D ofrecía la oportunidad de diseñar un escáner con menos de la mitad de los bloques de detectores (principal componente del coste) del escáner multianillo y rotando los bloques para adquirir una serie completa de proyecciones de datos en 3D. Este diseño mostró una sensibilidad clínica aceptable, incrementada en su versión rotatoria con respecto a la variante de detectores fijos para un mismo número de estos [69]. El segundo equipo de este tipo, el PRT-2, tenía el doble de sensibilidad debido a una mayor cobertura axial, un 25 % mas alta que la obtenida en la variante de anillo completo con detectores fijos y septas, aunque la sensibilidad de los PET escáneres con detectores fijos sin septas en variante 3D es 3.5 mayor que la del PRT-2 [70].

Con estos escáneres se obtuvieron buenos resultados en la visualización de cerebro y corazón utilizando  $^{18}\text{F}$ -FDG y se realizaron estudios de cuerpo entero para fines oncológicos y de flujo miocárdico con el nucleido  $^{82}\text{Rb}$ , de sólo 75 segundos de vida media, lo que indicaba sus magníficas potencialidades [68, 70]. Los escáneres ART, versión comercial de los sistemas rotatorios de anillo parcial con la incorporación de algunas ventajas de operación se vendieron por debajo del millón de dólares, y se utilizaron justamente en la visualización de cerebro, corazón y cuerpo entero con  $^{18}\text{F}$ -FDG [71], aunque con mejores resultados en cerebro, donde la captación es como regla mayor, el apantallamiento de los eventos aleatorios y dispersos fuera del campo de visión, mejor, y los efectos debidos al movimiento del paciente menores. Cabe indicar al respecto que los pacientes voluminosos, en los escáneres de transmisión y emisión provocan importante ruido y el algoritmo retroproyección filtrada en su versión 3D [72], no es óptimo, introduciendo artefactos que interfieren con la interpretación de la imagen. Con excepción de los pacientes más delgados la calidad de la imagen de cuerpo entero en 3D se muestra degradada, además, debido a la magnitud de los factores de corrección de atenuación [73].

A finales de los 90 una fracción significativa de los escáneres PET para oncología clínica eran 3D aunque para pacientes voluminosos la visualización estaba lejos del óptimo y los escáneres 2D con detectores BGO de cuerpo entero eran superiores. Por ello, muchas instituciones prefirieron utilizar para cuerpo entero la metodología 2D con septas y algoritmo rápido 2D y de este modo apantallar los detectores de eventos aleatorios y dispersos. Se concluía por tanto, que los BGO no eran los mejores centellantes para visualización de cuerpo entero en 3D, y que la retroproyección filtrada no era el mejor algoritmo de reconstrucción de imágenes. Ya nos referimos a las ventajas de los escáneres con base a LSO tipo ECAT. Con relación a los sistemas de procesamiento, como sucesor de la retroproyección filtrada, emergió un algoritmo de reconstrucción con base estadística, donde para reducir la carga computacional la serie de datos adquiridos 3D es reordenada en su serie equivalente 2D [66] y después reconstruida utilizando el algoritmo de “verosimilitud máxima de la subserie ordenada sopesada por atenuación” (AWOSEM) [74]. Actualmente, el reordenamiento de Fourier (FORE) es el utilizado en la reducción de la serie de sinogramas 3D a 2D para la reconstrucción con AWOSEM, en la cual a una línea de coincidencia se le asigna un peso relativo al factor de atenuación de la línea (a las líneas de respuesta con factores de atenuación mayores se le asigna el peso más pequeño). La combinación de FORE con AWOSEM permite la reconstrucción de la imagen en un par de minutos [75].

Entre los desarrollos recientes que merecen interés está el de los escáneres PET por tiempo de vuelo. El concepto de tiempo de vuelo (TDV) significa que para cada evento de aniquilación se registra el tiempo preciso en que cada fotón en coincidencia es detectado y se calcula la diferencia. Como el fotón más próximo llega antes, la diferencia en los tiempos de llegada permite fijar la localización del evento de aniquilación a lo largo de la línea entre los dos detectores. En PET convencional, como hemos visto, se colectan datos sobre líneas de pares a muchos ángulos y se crean imágenes tomográficas bien por la retroproyección filtrada tradicional o por medio de una serie iterativa de pasos de retro y post-proyección. La reconstrucción tomográfica da un contraste superior a la imagen planar, pero mayor ruido, aunque la reconstrucción iterativa ayuda a reducir este efecto. En teoría, si se tiene una información de TDV perfecta no se requiere reconstruir la imagen, se puede identificar la ubicación de cada evento de aniquilación basado en la información de

TDV y la identificación del cristal y crear la imagen añadiendo eventos a una matriz de imagen. Aunque obtener la información del todo perfecta no es posible, se han desarrollado escáneres PET basados en este principio y se ha retomado el tema con mayor énfasis con el desarrollo de nuevos cristales centelleantes, electrónica rápida estable y algoritmos de reconstrucción. Es potencialmente útil en la investigación de pacientes gruesos en los que la atenuación y dispersión es mayor así como para incorporar a sistemas multimodales [76-79].

#### 2.1.6. Historia de los sistemas de imagen Compton.

Una parte importante del desarrollo de esta tesis involucra los sistemas de detección en base a la dispersión Compton (también llamados cámaras o telescopios Compton) en los cuales, no obstante que su incipiente aplicación en el campo de la medicina ha sido en lo fundamental de conjunto con los sistemas de imagen nuclear antes mencionados SPECT y PET, se ha investigado por más de 30 años. Durante este período han sido evaluados diferentes detectores (centelleantes, cámaras de ionización, semiconductores) y diversas configuraciones geométricas. La mayoría de ellas están constituidas por un primer detector (frontal) donde se produce la dispersión Compton y un segundo detector (posterior) que absorbe total (por medio del fotoefecto) o parcialmente (segunda dispersión Compton) la energía de los cuantos  $\gamma$ . También ha sido propuesta su utilización en diferentes campos entre los que se encuentran la astrofísica, la medicina nuclear y más recientemente la detección de material nuclear.

El primer dispositivo fue propuesto en 1973 en el Instituto Max-Planck para el estudio de la naturaleza de las fuentes astronómicas de cuantos  $\gamma$  con energías en el rango de los MeV [80]. Estos primeros reportes de telescopios Compton aún no pretendían la obtención de imágenes y fueron diseñados en base a tanques centelleantes de grandes dimensiones [80, 81]. La resolución energética obtenida fue de alrededor de 20 % y los mejores valores de cálculo de eficiencia fueron de 3 % a 3 MeV, mientras que la resolución angular estimada fue de alrededor de 8 ° para un máximo de campo de visión de aproximadamente  $\pi$  radianes.

En 1974 y como una alternativa a los sistemas de imagen colimados mecánicamente fue propuesto el primer dispositivo de imagen Compton [82] en el cual, por medio de la cinemática de la dispersión Compton, se localizaba la dirección de la fuente de los cuantos  $\gamma$  dentro de la superficie del cono Compton conociendo la posición y la energía depositada en cada una de las dos interacciones. En 1977 se mostró a través de la simulación, que el detector de imagen Compton compuesto de planos de detectores de bandas de silicio puede localizar la dirección de una fuente puntual y se puede también reconstruir la imagen de un objeto de prueba [83].

El primer prototipo funcional fue reportado en 1983 [84]. Imágenes tridimensionales tomográficas y planares 2-D fueron reconstruidas usando un detector de germanio de alta pureza cilíndrico de 6 mm de diámetro y 6 mm de grosor como detector frontal separado 5 cm de un detector centellante de NaI en el plano posterior. La energía inicial de los cuantos  $\gamma$  era conocida y fue utilizada para desechar los eventos con deposición parcial de energía. En este diseño se infirió una resolución angular de  $9^\circ$ . En 1988, por medio de la simulación fue comparado este método de colimación electrónica con el método usual de colimación mecánica en las cámaras gamma [85]. Esta investigación reportó un factor 20 de ganancia en sensibilidad con respecto a la obtenida en una cámara gamma colimada mecánicamente de emisión cónica (que posee mejor sensibilidad que las cámaras tradicionales de agujeros paralelos).

El éxito de los sistemas de imagen Compton motivó el desarrollo del telescopio COMPTEL, seleccionado para volar en el Observatorio de cuantos  $\gamma$  de la NASA (conocido después como el Observatorio Compton de Rayos Gamma Arthur Holly o simplemente CGRO [86]. El detector frontal fue una matriz de 7 celdas de centellante líquido (28 cm de diámetro y 8,5 cm de grosor) acoplados a tubos fotomultiplicadores. El detector posterior estaba constituido por 14 centellantes de NaI(Tl) (28 cm de diámetro y 7,5 de grosor) también acoplado a fotomultiplicadores. La resolución energética observada fue de 12 % a 511 keV y de 6 % a 2,75 MeV. Debido a la gran distancia de separación entre los detectores (más de 2 metros) la resolución angular del sistema fue  $\leq 4,7^\circ$  para energías  $\gamma$  entre 1 y 10 MeV. En su tiempo COMPTEL fue el detector de cuantos  $\gamma$  astronómico de mayor sensibilidad en el rango de 1 a 30 MeV. La eficiencia y resolución angular obtenida estaba

aún muy lejos de los estándares médicos de imagen y por tanto se continuaron investigando diferentes diseños para maximizar la eficiencia de esos sistemas al mismo tiempo que se mejoraba la resolución de la imagen.

El desarrollo y construcción de estos primeros detectores Compton y la comprobación de su aporte en la obtención de mejores imágenes a través de una mejor localización de las fuentes de radiación estimularon las investigaciones en este campo. Desde entonces varias configuraciones han sido aplicadas en los diseños de cámaras Compton con diferentes resultados y un resumen de las más relevantes se expone a continuación.

Debido a la eficiencia, absorción y resolución espacial de los detectores semiconductores de silicio y germanio, a partir de 1988 se comienzan a utilizar mayoritariamente como detector frontal en los sistemas Compton [87, 88] mientras que como detector posterior continuaron empleándose centellantes de alto número atómico. Al final de los años 80 las estructuras de ánodos de píxel aun no se aplicaban a los detectores semiconductores, por tanto los semiconductores con pobre transporte de portadores de carga no se consideraron viables para estos dispositivos. Sin embargo, en los 90 con el desarrollo de la tecnología planar, que permitió la mejora considerable en la fabricación de estos dispositivos y la producción de detectores matriciales pixelados, varios grupos de investigación comenzaron a considerar, además de los detectores de silicio y germanio, los de CdZnTe con posibilidades para la imagen Compton.

La combinación detector semiconductor-detector centellante fue ampliamente investigada. En 1990, en un diseño con detectores de silicio, acoplados consecutivamente, y rodeados por un centellante de CsI(Tl) [89] por primera vez se demostró el posible uso de la dispersión múltiple de cuantos  $\gamma$  para imagen Compton, y fue estimada una eficiencia a 511 keV de 7 % con la resolución angular entre  $3^\circ$  y  $7^\circ$  dependiendo del nivel de ruido electrónico[90]. En 1993, por medio de una cámara Compton anular, que constaba de una matriz de 4x4 de detectores de germanio de 5mm x 5mm x 6mm como detector frontal seguido por una anillo cilíndrico de detectores posteriores de NaI(Tl) de 19,1 mm de diámetro y 50,8 mm de longitud se obtuvo una resolución angular de  $9^\circ$  y la eficiencia intrínseca de  $1,5 \times 10^{-4}$  a un ángulo de dispersión de  $45^\circ$ . El detector de germanio podía



moverse a lo largo del eje del anillo de NaI(Tl) para variar los ángulos de dispersión Compton. Se demostró que este dispositivo tenía mejores características que la cámara pinhole colimada para energías por encima de 400 keV [91].

En un experimento de rastreo y de imagen de cuantos  $\gamma$  (TIGRE) diseñado para imágenes astronómicas en el rango de 0,3 a 100 MeV [92] en 1995, se propuso seguir la trayectoria del electrón de retroceso a través del detector de silicio. El sistema constaba de 7 detectores de silicio de bandas de 3,2 cm x 3,2 cm x 300  $\mu\text{m}$ , acoplados para ganar en grosor, y 36 centellantes de CsI(Tl) con dimensiones de 1 cm x 1 cm x 1,7 cm. Conociendo el ángulo de dispersión Compton y la dirección del electrón de retroceso, la incertidumbre azimutal en la imagen retroproyectada resultó no en un cono sino en un rayo. Utilizando la determinación del momento “hacia arriba” versus el momento “hacia abajo” del electrón, fue medida una resolución angular aproximada de  $10^\circ$  a 900 keV y de  $11^\circ$  a 511 keV.

En 1998 la cámara C-SPRINT [93], consistente en una matriz de 22 x 22 de 1,2 mm x 1,2 mm x 1,0 mm de detectores de silicio para el detector frontal seguido de un anillo de detector de NaI(Tl) de 50 cm de diámetro y 10 cm de longitud, tuvo una resolución angular de  $4,1^\circ$  para  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $2,2^\circ$  para  $^{131}\text{I}$  (una resolución espacial de 7,2 mm y 3,8 mm a 10 cm respectivamente) dependiendo del método de reconstrucción y del número de detectores posteriores que se utilizaron. Aún teniendo en cuenta los efectos negativos del ensanchamiento Doppler esta cámara demostró las ventajas de la colimación electrónica frente a la mecánica para las energías del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{131}\text{I}$ .

Más recientemente en el 2005, se desarrolló y probó un prototipo nuevo telescopio (MEGA) que visualizó imágenes de cuantos  $\gamma$  de energía entre 0,4 a 50 MeV por medio del seguimiento de los eventos Compton y de creación de pares en un bloque de detectores de banda de doble cara de silicio rodeados por un calorímetro centellante pixelado de CsI [94]. El telescopio, sucesor de COMPTTEL y TIGRE se construyó con el objetivo de mejorar la sensibilidad de detección de las fuentes astronómicas al menos en un orden de magnitud. La calibración de este sistema demostró la posibilidad de detectar cuantos  $\gamma$  en el espacio en dicho rango energético para un amplio campo de visión y aunque la resolución angular de los eventos Compton no fue aún la esperada las simulaciones demostraron que con un

calorímetro más compacto y una mejor geometría del satélite se podía obtener una resolución angular de  $2^\circ$  a 2 MeV.

Los diseños de cámaras Compton también incluyeron los detectores de xenón. En 1997, fueron reportadas las características de un detector de imagen Compton de xenón gaseoso, compuesto de una cámara de presión cilíndrica con una región de deriva de bajo campo eléctrico y una región electroluminescente de alto campo [95]. Por medio de fotomultiplicadores sensibles a posición se midieron las posiciones de interacción en dos dimensiones y la tercera coordenada fue determinada del tiempo de retardo entre las señales generadas por el centelleo original y la electroluminiscencia, obteniéndose una resolución angular de  $13,6^\circ$  a 140 keV. El primer detector de imagen Compton de xenón líquido fue propuesto en 1998. Dicho sistema estaba compuesto de una cámara de proyección temporal (TPC) de 20 cm x 20 cm x 7 cm (de volumen activo) incluida en una cámara cilíndrica de presión [96]. Fue propuesto, además, otro diseño que contenía dos cámaras de proyección temporal de gran área ( $2500 \text{ cm}^2$ ) en una vasija de presión simple [97]. En él los cables ortogonales de las cámaras de proyección temporal fueron utilizados para medir la posición de interacción en dos dimensiones y la tercera dimensión se determinó por el tiempo de colección del electrón. Con una resolución energética de 2,5 % a 1 MeV y una resolución espacial de 1 mm la resolución angular varió de  $0,4^\circ$  a  $2,4^\circ$  sobre  $120^\circ$  de campo de visión. En 2003 se propuso el diseño de una cámara de proyección temporal (TPC) de xenón líquido como detector frontal y centellante circundante para detectar la absorción de cuantos  $\gamma$  [98]. Los electrodos de píxel de dicha cámara fueron de 400  $\mu\text{m}$  haciendo posible el seguimiento del electrón de retroceso de la dispersión Compton, La eficiencia intrínseca se estimó de 1 % y 0,1 % para 100 keV y 2 MeV y la resolución angular del orden de  $15^\circ$ .

Otra vertiente explorada con éxito en los diseños de cámaras Compton fue la de utilizar solo semiconductores como detector frontal y posterior. En 1996 se midieron las características de un telescopio Compton utilizando detectores planares de germanio de 5 cm x 5 cm como frontal y posterior [99]. El segundo detector fue rotado  $90^\circ$  con respecto al primero, de manera tal que los planos de los detectores fueran ortogonales. Con una eficiencia intrínseca de aproximadamente 3 % el diseño fue capaz de obtener una resolución angular de  $1^\circ$ . En 2001 se desarrolló un prototipo de imagen Compton

compuesto de dos detectores de CdZnTe de  $1 \text{ cm}^3$  con sensibilidad a posición en tres dimensiones [100]. Los detectores estaban separados por 5 cm, y el campo de visión limitado a ángulos de dispersión entre  $20^\circ$  y  $80^\circ$ . Solos los cuantos  $\gamma$  dispersados en el primer detector y absorbidos en el segundo fueron usados para la imagen. La eficiencia intrínseca a 662 keV fue solo de  $1,5 \times 10^{-4}$  debido al pequeño tamaño del detector posterior comparado con la distancia entre los detectores. La resolución angular fue de aproximadamente  $5^\circ$  esa misma energía [101]. A partir de un detector con un campo de visión 6 veces mayor que el detector COMPTEL, en 2003, se propuso realizar la imagen de todo el cielo [102]. La novedad de esta idea consistió en el diseño de un cubo Compton de aproximadamente 15 cm, con lados compuestos por detectores planares de CdTe o CdZnTe (4 mm x 4 mm), dispuestos en seis matrices de 32 x 32 y la electrónica asociada fuera de este. La resolución angular estimada fue de  $4-2,5^\circ$  para energías  $\gamma$  de 100 keV a 1 MeV. Más recientemente, en 2007, fueron evaluados diseños que contemplaron detectores de bandas de silicio [103] combinados con detectores de CdTe [104] y detectores de doble cara de silicio como detector frontal con detectores de germanio como segundo detector [105, 106].

La posibilidad de construir cámaras Compton empleando un único detector semiconductor también fue estudiada. En el 2001 fue propuesto el diseño de un gran detector coaxial de germanio para imagen Compton [107]. Este combinaba la excelente resolución energética de los detectores de germanio de alta pureza con el incremento de eficiencia al usar un detector único para la imagen Compton y se obtuvo una resolución espacial cercana a 1 mm en cada dirección. En 2002 fueron publicados datos experimentales del primer intento exitoso de obtener una imagen Compton con un único detector esta vez a partir de la reconstrucción de imágenes planares [108]. Las mediciones realizadas en el detector de bandas de doble cara de germanio de alta pureza de 5 cm x 5 cm x 1,1 cm demostraron su capacidad para determinar la posición de dos fuentes puntuales de 662 y 511 keV separadas de 20 a 41 cm del detector. La resolución angular reportada fue de  $7^\circ$ . Al año siguiente empleando 2 detectores similares se demostró la técnica de 3 interacciones Compton, donde, debido a la ocurrencia de tres interacciones, los cuantos  $\gamma$  no necesitaron depositar totalmente su energía en los detectores [109].

Varios reportes de investigación de las cámaras Compton incluyen propuestas específicas para su uso en imagen médica [84, 93, 110-113]. Ello se debe a que en teoría pueden ofrecer una alta sensibilidad y mejor resolución espacial que las cámaras gamma convencionales. Las posibles ventajas sobre la colimación mecánica de los sistemas convencionales se acrecientan a mayor energía por lo que resulta muy atractivo para obtener imágenes de radionucleidos con cuantos  $\gamma$  de energía  $> 300$  keV y en particular los cuantos  $\gamma$  de 511 keV de la aniquilación positrónica (como los estudios con  $^{18}\text{F}$ -FDG). Con el fin de demostrar su factibilidad en la detección de las coincidencias en los sistemas PET se construyó en el 2002 un pequeño prototipo de laboratorio [110] con detector de silicio consistente en un bloque de 4 detectores de microbandas de doble cara de 128 canales por cada lado con dimensión de 6 cm x 6 cm y 500  $\mu\text{m}$  de grosor acoplados por corriente alterna. El punto de emisión de los cuantos  $\gamma$  fue identificado por medio de la detección de la posición y energía de la interacción Compton en dos detectores de microbandas del bloque. Un detector de germanio colocado detrás generó el disparo para la lectura y medición de la energía depositada permitiendo tener la certeza de la correspondencia de la energía depositada en la cámara con la energía de la fuente (511 keV). En base a la medición del ruido en dicho prototipo se infirió una resolución angular de  $5^\circ$  (9 mm resolución espacial a 10 cm de distancia de la fuente).

Otras dos aplicaciones de la técnica Compton en medicina fueron reportadas en 2004. La primera un prototipo de un sistema SPECT colimado electrónicamente por medio de un detector de Silicio con posible uso en el despistaje de cuello uterino [111]. Dicho sistema combinaba un detector de silicio de 500  $\mu\text{m}$  de grosor y 256 píxeles de 1,4 mm x 1,4 mm con un cristal centellante de 15 cm x 15 cm x 1 cm de NaI acoplado a 20 fotomultiplicadores. Un especial énfasis se dedicó a las características del detector y la electrónica asociada compuesta por un circuito electrónico de aplicaciones específicas (ASIC) de bajo ruido de 128 canales de lectura. Este sistema fue capaz de captar sucesos de dispersión Compton coincidentes en ambos detectores para cuantos  $\gamma$  de energías 122 y 136 keV de una fuente de  $^{57}\text{Co}$ . La segunda fue una cámara de doble cabezal para centellomamografía[113] con un detector compuesto por dos planos de matrices gruesas de silicio de 10 cm x 10 cm colocados directamente arriba y debajo del seno y seguidos por

detectores gruesos de NaI(Tl) de 40 cm x 40 cm x 2 cm. Usando un fantoma antropomórfico realista simulado, se estimó una eficiencia absoluta de unidades de % y una resolución espacial de varios milímetros para energías de cuantos  $\gamma$  por encima de 511 keV en dependencia de la profundidad del tumor en el seno. Se demostró mejor fiabilidad en detectar tumores de 5 mm usando la imagen Compton comparada con la centellomamografía tradicional.

Recientemente, en 2008, se reportó la utilización de la colimación electrónica en base a la dispersión Compton de conjunto con la aniquilación positrónica de los sistemas PET a partir de dos detectores planares pixelados de doble cara de germanio de alta pureza “SmartPET” [114]. En ellos se propone, mediante el uso de estos detectores coplanares sensibles a posición y a energía, la identificación de interacciones múltiples provocadas por la dispersión Compton en el volumen del detector y la construcción del cono Compton, determinando con mayor precisión del origen de la radiación  $\gamma$  por medio de la reconstrucción tanto de las líneas de respuesta de la aniquilación positrónica (LoR), como del cono de de la dispersión Compton (CoR). Por medio de la simulación se ha inferido la obtención de resoluciones espaciales de alrededor de 1 mm.

En este mismo año se construyó un prototipo de sonda prostática basada en una cámara Compton con un detector frontal de silicio de 4cm x 1cm y 1 mm de grosor con píxeles de 1,4 mm x 1,4 mm y tres detectores posteriores de NaI(Tl) a su alrededor [115]. Por medio de la reconstrucción de la imagen de una fuente puntual de  $^{133}\text{Ba}$  a 11 cm de distancia del detector frontal se obtuvo una resolución espacial de 5 mm, la cual se espera mejore a mayores energías de la fuente y mayor distancia entre el detector frontal y el posterior.

Como se observa en este breve resumen, la investigación de cámaras Compton ha sido extensa y continúa en la actualidad. A ella se suma la propuesta contenida en esta memoria de tesis que pretende evaluar la factibilidad de un sistema PET- Compton de tres fotones.

## 2.2. Imagen Molecular.

La Imagen Biomédica permite la visualización de estructuras, procesos fisiológicos, vías bioquímicas metabólicas, interacción de moléculas biológicamente activas con sus

receptores, procediendo en su desarrollo desde la estructura a la función, y desde la función a los procesos biológicos fundamentales que caracterizan el estado normal y patológico del hombre. La Imagen Molecular es la visualización de estos eventos básicos. Como las enfermedades resultan de la introducción de defectos en los sistemas bioquímicos del organismo por medio de virus, bacterias, anormalidades genéticas y drogas o por efecto del envejecimiento, de los patrones de conducta o del medio ambiente [116], la detección de señales biológicas a nivel tisular y celular asociadas a una molécula específica explican el interés de los avances en Imagen Médica, en particular en Imagen Nuclear, dada su elevada sensibilidad para visualizar procesos moleculares en comparación con CT, Ecografía e IRM, aunque la IRM y la Imagen Óptica son hoy parte esencial de la Imagen Molecular. Comoquiera que la obtención de imágenes moleculares tiene lugar no sólo in vivo sino también ex vivo e in vitro [117] se han dado varias definiciones del término [118, 119] incluida una consensuada [120], siendo quizás la mas amplia.

*Las técnicas de Imagen Molecular monitorean y registran directa o indirectamente la distribución espaciotemporal de procesos celulares o moleculares para aplicaciones bioquímicas y biológicas tanto diagnósticas como terapéuticas.*

La obtención de información de anormalidades antes de la expresión clínica y su corrección al nivel más básico, inicial, sustenta la Medicina Molecular. La Imagen Molecular juega así un importante papel en la evaluación de dianas celulares y su respuesta a terapia, en diagnóstico diferencial, en la selección de pacientes que pueden beneficiarse de un determinado tratamiento y en la dosimetría para terapia de diana [121]. Es decir, al diagnóstico temprano que conduce a terapia molecular individualizada y orientada también por la imagen.

Procede señalar, como se ha expuesto mas arriba, que las técnicas de Imagen Nuclear tienen relativamente pobre resolución espacial lo que no posibilita hacer uso del todo de la información funcional y molecular que brindan, donde los detalles anatómicos pueden ser claves en la localización y estadiamiento de la enfermedad. Por otra parte la CT y la IRM tienen excelente resolución espacial, son ricas en información anatómica, pero un limitado o considerablemente menor contenido funcional o molecular. Para favorecer el proceso de

correlacionar la información funcional (en su sentido mas amplio incluida la correlación molecular y anatómica) con la información estructural, se ha desarrollado una nueva clase de instrumentos de diagnóstico por imágenes, que combina CT, IRM con SPECT o PET principalmente. Estos sistemas duales usan detectores separados, integrados en un pivote común para facilitar el manejo del paciente y el corregistro de los datos de ambas modalidades con el paciente en la misma posición. Esto permite obtener una imagen fusionada en la que la distribución del radionucleido puede ser expresada en color sobre una escala de grises correspondiente a CT o IRM. Los datos de CT en el caso de la modalidad más utilizada pueden usarse para obtener un mapa de los coeficientes de atenuación en el paciente con objeto de corregir la imagen radionucleidica en este sentido. De esta manera la imagen dual puede mejorar tanto la localización anatómica como la precisión cuantitativa de la imagen nuclear, razones por la que aumenta su aceptación en todo el mundo.

A los efectos de completar la valoración de las tecnologías de imagen estimamos conveniente tratar en este acápite los sistemas duales de imagen, la investigación de drogas y modelos de enfermedades con imágenes en animales así como una breve caracterización de otras tecnologías de imagen mas cercanas hoy a la investigación que a la clínica.

#### 2.2.1. Sistemas duales de imágenes.

Los sistemas duales se desarrollaron en los años 90, primero el SPECT/CT [122, 123], luego el PET/CT [5,124]. Este último comenzó a comercializarse como sistema de rutina, sobre todo en la práctica oncológica, al mejorar la localización de la lesión y correlacionar los datos anatómicos del CT con los funcionales del PET. Siendo estos últimos altamente sensitivos, un estudio PET puede detectar la señal de células cancerosas en rápida multiplicación y el CT dar un cuadro detallado de la anatomía, que revela la localización, tamaño y forma del crecimiento canceroso anormal, lo que favorece el planeamiento del tratamiento con radioterapia [125].

En los años 80 se diseñaron escáneres PET experimentales con cámaras de avalancha de alta densidad (HIDAC), que utilizaban como detector una cámara proporcional multihilos con convertidores de plomo perforados en su interior. Los cuantos  $\gamma$ , al actuar sobre el

plomo, generan fotoelectrones que al penetrar por los agujeros ionizan el gas dentro de la cámara, permitiendo la detección y localización precisa de estos eventos. Su escasa sensibilidad intrínseca, no superior al 10 % para los fotones de 511 keV, obligaron a la operación en modo de adquisición 3D y con ello estimularon el desarrollo de algoritmos de reconstrucción íntegramente 3D, por retroproyección filtrada, en la reconstrucción de los datos adquiridos desde posiciones discretas de las cámaras HIDAC [58, 59, 124-129]. Posteriormente hemos visto cómo se aplicó y perfeccionó esta metodología en los PET sin septas y en los PET de septas retractables y la incorporación en el concepto del tomógrafo de anillos parcialmente rotatorio PRT. Estos tres hitos son considerados básicos por D. Townsend creador de los sistemas PET/CT. [4].

En un inicio las imágenes CT eran importadas al ambiente PET y utilizadas para generar los factores de corrección de atenuación a aplicar en los datos de emisión del PET. Las imágenes fusionadas del CT y el PET se visualizaban en la consola PET para su revisión e interpretación. Con este prototipo fueron evaluados en tres años más de 300 pacientes con cáncer [130-133]. Posteriormente las dos modalidades se incorporaron a un solo equipo y se produjo una acelerada prevalencia en el mercado comenzando su masiva incorporación al mismo desde 2001, al punto de que alrededor del 90 % de las ventas de equipos PET corresponden ya a unidades PET/CT [121, 124, 134].

Las características de la componente PET de los equipos comerciales varía de acuerdo al vendedor [135]: el Biograph HI-REZ TruePoint de Siemens (cristales de LSO) y con CT de 6, 40 y 64 cortes. El Discovery STE de GE Healthcare (detectores BGO) y CT de 8 y 16 cortes, el VCT que es un STE con escáner CT de 64 cortes. El Gemini GXL de Philips (detectores GSO) con escáneres CT de 6 o 64 cortes. Uno de los sistemas mas recientes es el Gemini TF, el primer PET comercial por tiempo de vuelo [79] con detectores LYSO (LSO con un pequeño porcentaje de Y) combinado con escáneres CT de 16 o 64 cortes. Los equipos Gemini y Biograph adquieren los datos PET en 3D, mientras la serie Discovery usa septa retractables y puede adquirir los datos tanto en 2D como en 3D.

Los PET/CT mejoraron la calidad de la imagen e incrementaron el rendimiento, eliminando el tiempo para el rastreo de transmisión. De los equipos iniciales donde el tiempo de CT era



de 5 minutos y el de PET de 45 minutos se ha avanzado hasta los 30 segundos para la obtención de imágenes en el CT y 10 minutos para el PET.

En cuanto a los escáneres de SPECT/CT se destaca el Symbia TruePoint con escáner Emotion CT de 2, 6 y 16 cortes [135]. Se han ensayado también prototipos de PET/IRM [101] y aunque es una tecnología con mayores retos que SPECT y PET/CT, ha podido probarse con éxito el primer sistema para investigación clínica de cerebro [136]. Se ha indicado también la aplicación potencial de imagen molecular combinando imagen óptica con SPECT/PET [137].

Las ventajas clínicas del PET/CT con relación al PET o CT por separado están muy bien documentadas sobre todo en estadiamiento de cáncer y en detección temprana de recurrencia de este [138, 139]. Con relación al SPECT/CT las evidencias son menores, ya que recién comienza su incorporación al mercado, pero se espera un buen impacto sobre todo teniendo en cuenta la disponibilidad de trazadores más específicos. En imagen de huesos por ejemplo, el SPECT/CT puede mejorar la precisión diagnóstica en comparación con SPECT solo, distinguiendo entre osteomielitis, necrosis aséptica y enfermedad metastásica [140]. Es indudable que las modalidades duales PET/CT y SPECT/CT son herramientas importantes en imagen molecular.

### 2.3. Escalado hacia abajo.

Como puede apreciarse, no hay solución de continuidad entre Imagen Médica e Imagen Molecular. Esta, además de aplicarse a obtener imagen de procesos moleculares dentro y fuera del organismo, utiliza todas las herramientas de la Imagen Médica y condiciona esta de alguna manera. Así se produce lo que se ha denominado escalado hacia abajo [141], el desarrollo de equipamiento de imagen en miniatura y sondas moleculares para el estudio de modelos animales de enfermedad como son los ratones transgénicos y knock-out, con el propósito final de aplicarlos en clínica.

El papel del ADN en el almacenamiento y transmisión de la información genética luego del descubrimiento de Watson y Crack en 1958 de la estructura de doble hélice de esta biomolécula, los trabajos de esclarecimiento del genoma humano, la intensa exploración de

los patrones de expresión de genes que codifican los procesos biológicos normales y la identificación de que muchas de las enfermedades son el resultado de patrones alterados de expresión de genes, revolucionaron el conocimiento que tenemos de fenotipos de diferentes enfermedades. A ello contribuyó el desarrollo de técnicas ópticas de visualización de procesos biológicos in-vitro y ex-vivo como la interacción proteína-proteína, la degradación de proteínas, la actividad de proteasas entre otras, con la utilización de múltiples tipos de sondas. Las modalidades más significativas son la Tomografía de Óptica Difusa (DOT) [142-147], la Imagen de Fluorescencia del infrarrojo cercano (NIR) [148-154], la Imagen de Proteína Fluorescente en Verde (GFP) [155-159] y la Imagen Bioluminescente (BLI) [160-164]. Se ha indicado el potencial efecto en la clínica de estas modalidades [165]. Su impacto en Imagen Molecular se debe a que el equipamiento es relativamente mas barato, tiene una resolución espacial entre 2-5 mm y sensibilidad de picomolar, llegando la BLI a los  $10^{-17}$  mol/L. Se fundamenta en los avances, entre otros, de la tecnología de detección de fotones [166, 167]. Equipos de IRM preclínicos (micro-IRM) se utilizan en estudios de animales transgénicos y en transporte de células, en microscopia por resonancia magnética con resoluciones espaciales isotrópicas de 110  $\mu\text{m}$  y de 25  $\mu\text{m}$  en órganos aislados, de importancia en establecer fenotipos de ratones transgénicos y Knock out [1].

Los sistemas microSPECT preclínicos reciben la mayor atención y han llevado los límites del SPECT al rango submilimétrico de resolución espacial y a alta eficiencia de detección [168, 169]. De esa manera promete convertirse, en comparación con otras, en una invaluable modalidad de imagen molecular. Ya hemos indicado, que se ha dedicado esfuerzo investigativo a obtener imágenes con sistemas de pinhole múltiple, que prometen un aumento de cinco veces en la eficiencia y en correspondencia disminuir el tiempo de adquisición de manera significativa y con calidad de imagen comparable al sistema rotatorio convencional [42]. Se basa en los avances de los sistemas SPECT.

La PET en pequeños animales como ratas y ratones ha resultado muy útil no solo para las investigaciones biomédicas del metabolismo y los mecanismos de las enfermedades, sino también para el desarrollo de nuevos fármacos. Por ello han sido diseñados escáneres PET para pequeños animales como ratas y ratones [170-173], basados en detectores centellantes,

con resolución espacial volumétrica aproximada de  $2^3 \text{ mm}^3$  [174] y algunos con resolución cercana a  $1^3 \text{ mm}^3$  [175], mediante el empleo de centellantes de LSO acoplados a tubos fotomultiplicadores multicanales. El uso de detectores a semiconductores cuyas dimensiones pueden ser llevadas a escalas milimétricas, permite alcanzar resoluciones espaciales por debajo del mm. Se han evaluado Si, Ge, GaAs, CdTe, CdZnTe (CZT) y se llevan a cabo proyectos que utilizan Si [176, 177], Ge [178] y CZT [179]. Resoluciones espaciales de 0,7 mm se han obtenido con una cámara HIDAC [180]. En el 2007 se han reportado resultados obtenidos en un prototipo de escáner PET para animales con detectores pixelados de Silicio [181] y con la utilización de anillos de detectores de CdTe de diámetro total de 64 mm y 26 mm en dirección axial. En este último se obtuvieron resoluciones espaciales de 0,8 mm dentro del campo de visión central de 20 mm [182]. Por otra parte el PET es cuantitativo y permite caracterizar ligandos a concentraciones moleculares [183]. En preclínica es útil para seguir el rastro de la expresión extracelular de receptores y la eficacia de vectores de terapia génica [1, 184]. Equipos MicroCT con resoluciones del orden de  $50\mu\text{m}$ , con penetración ilimitada y un tiempo del estudio de varios minutos se han aplicado en determinar fenotipos en ratones knock-out [141]. Ello ha motivado el uso de CT combinado con SPECT, PET e IRM en investigación animal lo que ha extendido las posibilidades de Imagen molecular [185, 186].

En reseña reciente se indica la obtención de imágenes de tumores injertados en ratón por medio de SPECT/CT, de cerebro de ratón con PET e IRM, entre otros estudios [187].

En la tabla 2.1 resumimos algunas de las características, incluyendo las bondades (potencialidades principales) de las diferentes modalidades.

<b>Modalidad</b>	<b>Principio</b>	<b>Usos Principales</b>	<b>Sondas</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Ecografía	Ultrasonido o efecto Doppler	Mediciones de estructura y función	Microburbujas	Clínica establecida, alta resolución temporal y espacial, bajo coste	Profundidad de penetración, dependiente del operador,
CT	Cortes con rayos X	Estructura, algunas posibilidades en función	Agentes yodados	Clínica establecida, alta resolución espacial	Alta dosis radiacional, bajo contraste en tejido blando
IRM	Medición de tiempos de relajación de espines nucleares	Estructura y función (perfusión de órganos), Imagen Molecular	Agua, quelatos de gadolinio, óxidos de hierro	Bien establecido en clínica, alta resolución espacial y contraste en tejido blando	Baja sensibilidad, alto coste, tiempo del estudio, alta dosis de contraste
SPECT	Detección de cuantos $\gamma$ emitidos por radiotrazadores	Rastreo de huesos, perfusión miocárdica	Emisores $\gamma$ de corta vida: $^{99m}\text{Tc}$ , $^{123}\text{I}$ , acoplados a ligandos con alta afinidad	Clínica establecida. Alta sensibilidad, especificidad (molecular)	Resolución espacial moderada, pobre resolución temporal.
PET	Detección de cuantos $\gamma$ emitidos por radiotrazadores positrónicos	Fisiología, Imagen Molecular, farmacocinética	$^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{18}\text{F}$ , incorporados a trazadores	Clínica establecida, versatilidad, alta sensibilidad y especificidad, cuantificación. Posible imagen de cuerpo entero	Trazadores de vida muy corta, resolución espacial moderada, coste
Óptica	Bioluminiscencia, fluorescencia, refractancia	Imagen molecular, incluida activación génica, rastreo celular	Luciferasas, proteínas u otras moléculas fluorescentes	Alta sensibilidad y especificidad, adaptabilidad a muchos procesos celulares y moleculares.	Modalidad clínica aun no establecida, baja profundidad de penetración, pobre resolución espacial, cuantificación

Tabla 2.1: Resumen de las características de las diferentes modalidades de imagen.

La tecnología de imagen evoluciona constantemente y también se busca aplicar nuevos principios con los cuales mejorar sus posibilidades, razón principal de este trabajo.

Conviene a esos efectos referirnos a las de las características esenciales ya mencionadas del PET, la moderada resolución espacial y la alta sensibilidad. Mejorar la resolución espacial

con una eficiencia global que posibilite su utilización en imagen biomédica es una tarea de primer orden, a la que se orienta la presente tesis.

### **Bibliografía.**

1. Massoud, T.F. ; Gambhir, S.S.; Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light, *Genes & Dev.* (2003) 17: 545-580.
2. Dzik-Jurasz, A.S.K. Molecular imaging in vivo: an introduction, *The British Journal of Radiology*, 76 (2003), S98–S109.
3. Visvikis, D.; Cheze-Le Res, C.; Jarrit, P. PET technology: current trends and future developments *The British Journal of Radiology*, 77 (2004) 906–910.
4. Townsend, D.W. From 3D positron emission tomography to 3d positron emission tomography/ Computed tomography: What did we learn? *Molecular Imaging and Biology*. V 6. No 5 (2004) 275-290.
5. Beyer, T.; Townsend, D.W. ; Brun, T. et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med* 41 (2000) 1369-1379.
6. Makhija, S.; Howden, N.; Edwards, R. et al. Positron emission tomography/ computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol. Oncol.* (2002) 85, 53-58.
7. Lardinois, D. ; Weber, W. ; Hany, T.F. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron emission tomography: *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 2500-2507.
8. Antonuk, L.E. a-Si:H TFT-based active matrix flat-panel imagers for medical x-ray applications. In: Kuo K, ed. *Materials and processes: amorphous silicon thin film transistors*. Vol 1. Boston, Mass: Kluwer Academic (2004), 395–484.
9. Zhao, B.; Zhao, W. Temporal performance of amorphous selenium mammography detectors, *Med Phys* (2005), 32:128–136.
10. Pisano, E.D.; Yaffe, M.J. Digital mammography, *Radiology* (2005), 234(2):353–362.
11. Wolbarst, A.B.; Hendee, W.R. Evolving and Experimental technologies in Medical Imaging, *Radiology*, 238 (2006) No 1-January.
12. Cademartiri, F.; Luccichenti, G. van Der Lugt, A. et al. Sixteen-row multislice computed tomography: basic concepts, protocols, and enhanced clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* (2004) 25:2–16.

13. Saini, S. Advances in multidetector CT. *J Comput Assist Tomogr* (2004) 28(suppl 1):S1.
14. Kalra, M.K.; Maher, M.M.; Toth, T.L. et al. Strategies for CT radiation dose optimization. *Radiology* (2004) 230(3):619–628.
15. Vetter, R.J. Medical health physics: a review. *Health Phys* (2005) 88:653–664.
16. Harvey, C.J.; Pilcher, J.M.; Eckersley, R.J. et al. Advances in ultrasound. *Clin Radiol* (2002) 57:157–177.
17. Wang, X.F.; Deng, Y.B.; Nanda, N.C. et al. Live three-dimensional echocardiography: imaging principles and clinical application. *Echocardiography* (2003) 20:593–604.
18. Hohmann, J.; Albrecht, T.; Hoffmann, C.W. et al. Feasibility study: realtime 3-D ultrasound imaging of the brain. *Ultrasound Med Biol* (2004) 30:1365–1371.
19. Duric, N.; Littrup, P.; Babkin, A. Development of ultrasound tomography for breast imaging: technical assessment. *Med Phys* (2005) 32:1375–1386.
20. Davies, J.R.; Rudd, J.H.; Weissberg, P.L. Molecular and Metabolic Imaging of Atherosclerosis. *J Nucl Med* (2004) 45:1898–1907
21. AIUM Bioeffects Committee. Evaluation of research reports: ultrasound bioeffects literature reviews (1992-2003). Laurel, Md: American Institute of Ultrasound in Medicine, 2003.
22. Curra, F.P.; Crum, L.A. Therapeutic ultrasound: surgery and drug delivery. *Acoust Sci Technol* (2003) 24:343–348.,
23. Hornack, J.P. (2002). The basics of MRI. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>.
24. Slavin, G.S.; Bluemke, D.A. Spatial and temporal resolution in cardiovascular MR imaging: review and recommendations. *Radiology* (2005) 234(2):330–338.
25. Higgins, D.M.; Ridgway, J.P.; Radjenovic, A.; et al. T1 measurement using a short acquisition period for quantitative cardiac applications. *Med Phys* (2005) 32:1738–1746.
26. Price, R.R.; Allison, J.; Massoth, R.J. et al. NMR Task Group #8. Practical aspects of functional MRI (NMR Task Group #8). *Med Phys* (2002) 29:1892–1912.
27. Elas, M.; Williams, B.B.; Parasca, A. et al. Quantitative tumor oxymetric images from 4D electron paramagnetic resonance imaging (EPRI): methodology and comparison with blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI. *Magn Reson Med* (2003) 49:682–691.

28. Okada, T.; Yamada, H.; Ito, H. et al. Magnetic field strength increase yields significantly greater contrast-to-noise ratio increase: measured using BOLD contrast in the primary visual area. *Acad Radiol* (2005) 12:142–147.
29. Harvey, C.J.; Pilcher, J.M.; Eckersley, R.J. et al. Advances in ultrasound. *Clin Radiol* (2002) 57:157–177.
30. Yuh, W.; MSEE T.C.; Christoforidis, G. A.; Koch, R. M. et al. Topics in Magnetic Resonance Imaging. 17(2) (2006) 53-61.
31. Allen, M.J.; Meade, T.J. Magnetic resonance contrast agents for medical and molecular imaging. *Met Ions Biol Syst* (2004) 42:1–38.44.
32. Holodny, A.I.; Gor, D.M.; Watts, R. et al. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. *Radiology* (2005) 234(3):649–653.
33. Yoshiura, T.; Mihara, F.; Tanaka, A. Age-related structural changes in the young adult brain shown by magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Acad Radiol* (2005) 12: 268–275.
34. Archer, D.C.; Boswell, J.C.; Voute, L.C. et al. Skeletal scintigraphy in the horse: current indications and validity as a diagnostic test., *Vet J.* (2007) Jan;173(1):12-3.
35. Tanaka, E. Instrumentation for PET and SPECT studies, *Proceedings of a Symposium, Vienna, 21-25 August, (1995), p.81 (IAEA-SM-337/38).*
36. Madsen, M.T. Recent Advances in SPECT Imaging, *J Nucl Med.* 48 No. 4 661-673, 2007.
37. Pollock, S.G.; Abbott, R.D.; Boucher, C.A. et al. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: validation of models based on these tests. *Circulation.* (1992) 85:237–248.
38. Underwood, S.R.; Godman, B.; Salyani, S. et al. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe: the EMPIRE Study. *Eur Heart J.* (1999) 20:157–166.
39. Hachamovitch, R.; Berman, D.S.; Kiat, H. et al. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation.* (2002) 105:823–829.

40. Luechinger, R.; Zeijlemaker, V.A.; Pedersen, E.M. et al. In vivo heating of pacemaker leads during magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* (2005) 26:325–327.
41. Rozner, M.A.; Burton, A.W.; Kumar, A. Pacemaker complication during magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* (2005) 45:161–162.
42. Funk, T.; Kirch, D.L.; Koss, Jh. D. et al. A Novel Approach to Multipinhole SPECT for Myocardial Perfusion Imaging, *J. Nucl Med.* 47, No 4, April (2006).
43. Harvey, D. D-SPECT — Looking for Cardiac Nuclear Medicine’s Next Generation *Radiology Today* Vol. 7 No. 15, July 31 (2006) 22.
44. Nuclear Medicine Communications. News and Views, 883-884 (2007).
45. Hoffman, E.J.; Phelps, M.E.; Huang, S.C. A new tomograph for quantitative positron emission tomography of the brain. *IEEE Trans Nucl Sci* (1981) 28:9911-13.
46. Handbook of Radiopharmaceuticals. Radiochemistry and Applications, Welch MJ and Redvanly CS editors, Wiley, England (2003).
47. Rahmim, A. PET vs. SPECT: in the Context of Ongoing Developments (Review Article) *Iran J Nucl Med* (2006) Vol 14 , No 25, 1-20.
48. Hoffman, E.J.; Huang, S.C.; Phelps, M.E.; Kuhl, D.E. Quantification in positron emission tomography: Effect of accidental coincidences. *J Comput Assist Tomogr* (1981) 5:391-400.
49. Rahmim, A.; Cheng, J.C.; Blinder, S. Camborde, M.L.; Sossi, V. Statistical dynamic image reconstruction in state-of-the-art high resolution PET. *Phys Med Biol.* (2005) 50:4887-4912.
50. Budinger, Th. F.; VanBrocklin, H.F. Ch 67. Positron-Emission Tomography (PET), CRC Press LLC, 2000.
51. Shukla, A.K.; Kumar, U. Positron emission tomography: An overview, *J. Phys Med,* 31, No1 (2006) 13-21.
52. Brownell, G.L.; Burnham, C.A.; Chesler, D.A.; et al. Transverse section imaging of radionuclide distributions in heart, lung and brain. In: *Reconstruction tomography in diagnostic radiology and nuclear medicine.* (Ter-Pogossian, M.M.; Phelps, M.E.; Brownell, G.L.; Eds) Baltimore: University Park Press (1977) 293–307.
53. Cho, Z.H.; Farukhi, M.R. Bismuth germanate as a potential scintillation detector in positron cameras. *J. Nucl. Med.* 18 (1977) 840–844.



54. Karp, J.S.; Muehllehner, G.; Mankoff, D.A.; et al. Continuous-slice PENN-PET: a positron tomograph with volume imaging capability. *J. Nucl. Med.* 31 (1990) 617–627.
55. Karp, J.S.; Muehllehner, G.; Geagan, M.J.; et al. Wholebody PET scanner using curve-plate NaI(Tl) detectors. *J. Nucl. Med.* 39 (1998) 50P; [Abstract].
56. Muehllehner, G.; Atkins, F.; Harper, P.V. Positron camera with longitudinal and transverse tomographic capabilities. In: *Medical radionuclide imaging, volume 1 STI/PUB/44C*. Vienna: IAEA (1977) 391–407.
57. Paans, A.M.J.; Vaalburg, W.; Woldring, M.G. A rotating double-headed positron camera. *J. Nucl. Med.* 26 (1985) 1466–1471.
58. Jeavons, A.P.; Hood, K.; Herlin, G.; et al. The high density avalanche chamber for positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 30 (1983) 640–645.
59. Townsend, D.W.; Frey, P.; Jeavons, A.P.; et al. High density avalanche chamber (HIDAC) positron camera. *J. Nucl. Med.* 28 (1987) 1554–1562.
60. Williams, C.W.; Crabtree, M.C.; Burgiss, S.G. Design and performance characteristics of a positron emission computed axial tomograph, ECAT II. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 26 (1979) 619–627.
61. Casey, M.E.; Nutt, R. A Multicrystal two-dimensional BGO detector system for positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 33 (1986) 460–463.
62. Spinks, T.J.; Jones, T.; Gilardi, M.C.; et al. Physical performance of the latest generation of commercial positron scanners. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 35 (1988) 721–725.
63. Valk, P.E.; Casey, M.E.; Bruckbauer, T.; et al. Clinical evaluation of an LSO PET system for 3-D whole-body imaging. *J. Nucl. Med.* 42 (2001) 309P [Abstract].
64. Halama, J.R.; Sajdak, R.A.; Henkin, R.E. Performance measurements utilizing the NEMA NU-2 protocol on the ALLEGRO GSO 3-D PET scanner for  $^{18}\text{F}$  and  $^{82}\text{Rb}$ . *J. Nucl. Med.* 44 (2003) 111P. [Abstract].
65. Karp JS. Against: Is LSO the future of PET?. *Eur J Nucl Med* (2002) 29:1525–8.
66. Defrise, M.; Kuijk, S.; Deconinck, F. A new three-dimensional reconstruction method for positron cameras using plane detectors. *Phys. Med. Biol.* 33 (1988) 43–51.
67. Colsher, J.G. Fully three-dimensional positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.* 25 (1980) 103–115.

68. Townsend, D.; Wensveen, M.; Byars, L.; et al. A rotating PET using BGO block detectors: design, performance and applications. *J. Nucl. Med.* 34 (1993) 1367–1376.
69. Townsend, D.W.; Byars, L.; Defrise, M.; et al. Rotating positron tomographs revisited. *Phys. Med. Biol.* 39 (1994) 401–410.
70. Townsend, D.W.; Byars, L.G.; Defrise, M.; et al. Design and performance of a rotating PET scanner PRT-2. *IEEE Medical Imaging Conference Record 2* (1994) 1058–1062.
71. deKemp, R.A.; Nahmias, C. Attenuation correction in PET using single photon transmission measurement. *Med. Phys.* 21 (1994) 771–778.
72. Kinahan, P.E.; Rogers, J.G. Analytic three-dimensional image reconstruction using all detected events. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 36 (1990) 964–968.
73. Townsend, D.W.; Isoardi, R.A.; Bendriem, B. Volume Imaging Tomographs. In: Townsend, D.W., Bendriem, B.; eds. *The Theory and Practice of 3-D PET*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. (1998) 111–132.
74. Comtat, C.; Kinahan, P.E.; Defrise, M.; Michel, C.; Townsend, D.W. Fast reconstruction of 3D PET data with accurate statistical modelling. *IEEE Trans Nucl Sci.* (1998) 45:1083–1089.
75. Defrise, M., Kinahan, P.E.; Townsend, D.W.; Michel, C.; Sibomana, M, Newport DF. Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. *IEEE Trans Med Imaging.* (1997) 16:145–158.
76. Moses, W.E.W. Time of flight in PET revisited. *IEEE Trans Nucl Sci.* (2003) 50:1325-1330.
77. Kuhn, A.; Surti, S.; Karp, J.S. et al. Design of a Lanthanum Bromide detector TOF PET, *IEEE Trans Nucl Sci.*(2004) 51:2550-2557.
78. Conti, M.; Bendriem, B.; Casey, M. et al. First experimental results of time-of-flight reconstruction on an LSO PET scanner. *Phys. Med. Biol.*(2005) 50(19):4507-4526.
79. Surti, S.; Kuhn, A.; Werner, M.; Perkins, A.E.K. et al. Conventional performance of Philips Gemini TF PET/CT Scanner with Special Consideration for Its Time-of-Flight Imaging Capabilities. *J Nucl Med*, 48 (2007) 471-480.
80. Schonfelder, V.; Hirner, A.; Schneider, K. A telescope for soft gamma ray Astronomy. *Nucl. Instr. and Meth.* vol. 107 (1973) 385-394.

81. Herzo, D.; Koga, R.; Millard, W.A.; Moon, S. et al. A large double scatter telescope for gamma rays and neutrons. *Nucl. Instr. and Meth.* vol. 123 (1975) 583-597.
82. Todd, R.W.; Nightingale, J.M.; Everett, D.B. A proposed gamma camera. *Nature*, vol. 251 (1974) 132-134.
83. Everett, D.B.; Fleming, J.S.; Todd, R.W.; Nightingale, J.M. Gamma-radiation imaging system based on the Compton effect. *Proceedings of the IEE*, vol. 124 (1977) 995-1000.
84. Singh, M.; Doria, D. An electronically collimated gamma camera for single photon emission computed tomography. Part 11: Image reconstruction and preliminary experimental measurements," *Medical Physics*, vol. 10, (1983) 428-435.
85. Brechner, R.R.; Singh, M. Comparison of an electronically collimated system and a mechanical cone-beam system for imaging single photons. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* vol. 33 (1988) 649-653.
86. Schonfelder, V.; Diehl, R.; Lichti, G.G et al. The imaging Compton telescope on the Gamma Ray Observatory. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-31(1984) 766-770.
87. Kamae, T.; Hanada, N. Prototype design of multiple Compton gamma-ray Camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* vol. 35 (1988) 352-355.
88. Solomon, C.J.; Ott, R.J. Gamma-ray imaging with silicon detectors: A Compton camera for radionuclide imaging in medicine. *Nucl. Instr. and Meth.* A273 (1988) 787-792.
89. Dogan, N.; Wehe, D.K.; Knoll, G.F. Multiple Compton scattering gamma ray imaging system. *Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research.* A299 (1990) 501-506.
90. Dogan, N.; Wehe, D.K. Optimization and angular resolution calculations for a multiple Compton scatter camera. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (1994) 269-273.
91. Gormley, J.E.; Rogers, W.L.; Clinthorne, N.H. D.K. Wehe, G.F. Knoll. Experimental comparison of mechanical and electronic gamma-ray collimation. *Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research*, A 397 (1977) 440-447.
92. O'Neill, T.J.; Bhattacharya, D.; Blair, S. et al. The TIGRE desktop prototype results for 511 and 900 keV gamma rays. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* vol. 42 (1995) 933-939.
93. LeBlanc, J.W.; Clinthorne, N.H.; Hua, C-H. et al. C-SPRINT: A prototype Compton camera system for low energy gamma ray imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 45 (1998) 943-949.

94. Kanbach, G.; Andritschke, R.; Zoglauer, A. et al. Development and calibration of the tracking Compton/Pair telescope MEGA. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A541, 310-322.
95. Bolozdynya, A.I.; Egorov, V.V.; Koutchenkov, A.V. et al. High-pressure xenon electronically collimated camera for low-energy gamma-ray imaging. IEEE Trans. Nucl. Sci. vol. 44 (1997) 2408-2414.
96. Aprile, E.; Egorov, V.; Giboni, K.-L. et al. The electronics readout and data acquisition system for a liquid xenon time projection chamber as a balloon-borne Compton telescope. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research, A412 (1998) 425-436.
97. Aprile, E.; Egorov, V.; Giboni, K.-L. et al. XENA -- A liquid xenon Compton telescope for gammaray astrophysics in the MeV regime," SPIE Proceedings, vol. 3446 (1998) 88-99.
98. Orito, R.; Kubo, H.; Miuchi, K. et al "A novel design of the MeV gamma-ray imaging detector with Micro-TPC. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research, A513 (2003) 408-412.
99. Philips, B.F.; Inderhees, S.E.; Kroeger, R.A. et al. Performance of a Compton telescope using position-sensitive germanium detectors," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 43 (1996) 1472-1475.
100. Du, Y.; He, Z.; Knoll, G.F. et al. Evaluation of a Compton scattering camera using 3-D position sensitive CdZnTe detectors, Nuc. Instr. and Meth. in Physics Research, A457 (2001) 203-211.
101. Du, Y. Development of a prototype Compton scattering Camera using 3-D position-sensitive CZT detectors. Nuclear Engineering and Radiological Sciences. Ann Arbor, MI: University of Michigan (2001) 137.
102. Lebrun, F.; Bazzano, A.; Borrel, V. et al. The Compton cube. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research. A504 (2003) 38-43.
103. Takeda, S. Development of double-sided *silicon strip* detectors (DSSD) for a Compton telescope. Nucl. Instr. Methods (2007) A 579/2, 859-865.
104. Watanabe, S.; Ishikawa S.; Takeda S. et al. New CdTe Pixel Gamma-Ray Detector with Pixelated Al Schottky Anodes. Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 46 (2007) 6043-6045.
105. Vetter, K.; Burks, M.; Cork, C. et al. High-sensitivity Compton imaging with position-sensitive Si and Ge detectors. Nucl. Instr. Meth. A 579 (2007) 363-366.

106. Mihailescu, L., Vetter, K.; Burks, M. et al. SPEIR: a Compton camera. Nucl. Instr. Meth. A 570 (2007) 89-100.
107. Schmid, G.J.; Beckedahl, D.A.; Kammeraad, J.E. et al. Gamma-ray Compton camera imaging with a segmented HPGe. Nuc. Instr. and Meth. in Physics Research, A459 (2001) 565-576.
108. Wulf, E.A.; Ampe, J.; Johnson, W.N. et al. Depth measurements in a germanium strip detector. IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 49 (2002) 1876-1880.
109. Wulf, E.A.; Philips, B.F.; Johnson, W.N. et al. Germanium strip detector Compton telescope using three-dimensional readout. IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 40 (2003) 1182-1189.
110. Scannavini, M.G.; Speller, R.D.; Royle, G.J. et al. A possible role for silicon microstrip detectors in nuclear medicine: Compton imaging of positron emitters Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A477 (2002) 514–520.
111. Studen, A.; Burdette, D.; Chesi, E. et al. First coincidences in pre-clinical Compton camera prototype for medical imaging. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A 531 (2004) 258–264.
112. Kurfess, J. D.; Philips B.F. Coincident Compton Nuclear Medical Imager. Nuclear Science Symposium Conference Record, 2001 IEEE, 4-10 Nov.(2001) vol.2 , 1166- 1170.
113. Zhang, L., Rogers, W.L.; Clinthome, N.H. Potential of a Compton camera for high performance scintimammography. Physics in Medicine and Biology, vol. 49 (2004) 617-638.
114. Gillam, J.E.; Beveridge, T.E.; Imants S. et al. Compton imaging using the SmartPET detectors. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. 624 – 628.
115. Llosa, G.; Bernabeu, J.; Burdette, D.; Chesi, E. et al. Last Results of a First Compton Probe Demonstrator. IEEE Trans. Nucl. Sci. vol. 55 Issue: 3, Part 1 (2008) 936-941.
116. Wagner HN. Disease as Dissonance. J Nucl Med 1995;35(8):13N-26N
117. Wagner HN, Horizons Near and Far: Molecular Focus, Global Involvement J. Nucl Med,46, No8 11N-44N (2005).
118. Reba RC, ed. Molecular nuclear medicine. J Nucl Med 1995; 36[suppl]:1S–30S.

119. Thrall JH. Molecular imaging and molecular biology. *Acad Radiol* 2003; 10:1213–1214.
120. Thakur M, Lentle BC, Report of a Summit on Molecular Imaging *AJR*:186, February 2006.
121. H Zaidi. The quest for the ideal anato-molecular imaging fusion tool. *Biomed Imaging Interv J* 2006; 2(4).
122. Hasegawa BH, Gingold EL, Reilly SM, et al. Description of a simultaneous emission-transmission CT system. *Proc SPIE* 1990; 1231:50-60.
123. Hasegawa BH, Iwata K, Wong KH, et al. Dual-modality imaging of function and physiology. *Acad Radiol* 2002;9(11):1305-21.
124. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, et al. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004; 45 Suppl 1:4S-14S.
125. McKee, B.T.A. Towards high-resolution positron emission tomography for small volumes. In: *Positron annihilation. Proceedings of the Sixth International Conference on Positron Annihilation, University of Texas at Arlington, 955–964; April 1982.*
126. Del Guerra, A.; Lum, G.K.; Perez-Mendez, V.; et al. The HISPET Project: state of the art. In: *Positron annihilation. Proceedings of the Seventh International Conference on Positron Annihilation, New Delhi, India: 810–812, 1985.*
127. Lanza, R.C.; Osborne, L.S.; Holman, B.L.; et al. Mesh chambers for positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-33:482–485; 1986.*
128. Ott, R.J.; Marsden, P.K.; Flower, M.; et al. Clinical PET with a large area multiwire proportional chamber PET camera. *Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research. A269:436–442; 1988.*
129. Frey, P.E.; Townsend, D.W.; Flattet, A.; et al. Tomographic Imaging of the human thyroid using <sup>124</sup>I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63:918–927; 1986.
130. Charron, M.; Beyer, T.; Bohnen, N.; et al. Image analysis in patients with cancer studies with a combined PET and CT scanner. *Clin. Nucl. Med.* 25:905–910; 2000.
131. Meltzer, C.C.; Martinelli, M.A.; Beyer, T.; et al. Whole-body FDG PET imaging in the abdomen: value of combined PET/CT. *J. Nucl. Med.* 42:35P; 2001[Abstract].

132. Meltzer, C.C.; Snyderman, C.H.; Fukui, M.B.; et al. Combined FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: impact on patient management. *J. Nucl. Med.* 42:36P; 2001[Abstract].
133. Kluetz, P.G.; Meltzer, C.C.; Villemagne, M.D.; et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clin. Posit. Imaging* 3:1–8; 2001.
134. Townsend D W Multimodality imaging of structure and function, *Phys. Med. Biol.* 53 (2008) R1–R39 [doi:10.1088/0031-9155/53/4/R01](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/R01).
135. Pichler, B.J.; Judenhofer, M.S.; Catana, C.; et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2006; 47(4):639-47.
136. Schmand, M. *et al* 2007 Brain PET: first human tomograph for simultaneous (functional) PET and MR imaging *J. Nucl. Med.* 48 45P.
137. Culver, J.; Akers, W.; Achilefu, S. Multimodality Molecular Imaging with Combined Optical and SPECT/PET Modalities, *J Nucl Med* ,49 No. 2 ,169-172 (2008).
138. Czernin, J.; Allen-AuerbachMand Schelbert, H.R. 2007 Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006 *J. Nucl. Med.* **48** (Suppl. 1) 78S–88S.
139. Israel, O.; and Kuten, A.; 2007 Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care *J. Nucl. Med.* **48** (Suppl. 1) 28S–35S
140. Horger, M.; Eschmann, S. M.; Pfannenber, C.; Storek, D.; Dammann, F.; Vonthein, R.; Claussen, C. D.; and Bares, R. 2003 The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30 1665–73.
141. Weissleder, R. Scaling down imaging molecular mapping of cancer in mice, *Nature reviews, cancer*, 2, January 2002, 1-8, [www.nature.com/reviews/cancer](http://www.nature.com/reviews/cancer).
142. Boas, D. A.; Brooks, D. H.; Miller, E. L.; DiMarzio, C. A.; Gaudette, R. J. & Zhang, Q. 2001 Imaging the body with diffuse optical tomography. *IEEE Sig Process Mag.* 18, 57–75.
143. Chance, B.; et al. 1998 A novel method for fast imaging of brain function, non-invasively, with light. *Opt. Express* 2, 411–423.
144. Franceschini, M. A.; et al. 1997 Frequency-domain techniques enhance optical mammography: initial clinical results. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 6468–6473.

145. Ntziachristos, V.; Yodh, A. G.; Schnall, M. & Chance, B. 2000 Concurrent MRI, diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 2767–2772.
146. Pogue, B. W. 1999 Focus issue: biomedical diffuse optical tomography. *Opt. Express* 4, 230.
147. Siegel, A. M.; Marota, J. J.; A. & Boas, D. A. 1999 Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system. *Opt. Express* 4, 287–298.
148. Chan, W. C. & Nie, S. 1998 Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. *Science* 281, 2016–2018.
149. Frangioni, J. V. 2003 In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 7, 626–634.
150. Kim, S.; et al. 2004 Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat. Biotechnol.* 22, 93–97.
151. Mahmood, U.; Tung, C. H.; Bogdanov Jr, A. & Weissleder, R. 1999 Near-infrared optical imaging of protease activity for tumor detection. *Radiology* 213, 866–870.
152. Michalet, X.; et al. 2005 Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. *Science* 307, 538–544.
153. Weissleder, R.; Tung, C. H.; Mahmood, U. & Bogdanov Jr, A. 1999 In vivo imaging of tumors with protease-activated near-infrared fluorescent probes. *Nat. Biotechnol.* 17, 375–378.
154. Campbell, R. E.; Tour, O.; Palmer, A. E.; Steinbach, P. A.; Baird, G. S.; Zacharias, D. A. & Tsien, R. Y. 2002 A monomeric red fluorescent protein. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 7877–7882.
155. Matz, M. V.; Lukyanov, K. A. & Lukyanov, S. A. 2002 Family of the green fluorescent protein: journey to the end of the rainbow. *Bioessays* 24, 953–959.
156. Prasher, D.C.; Eckenrode, V.K.; Ward, W.W.; Prendergast, F.G. & Cormier, M. J. 1992 Primary structure of the *Aequorea victoria* green-fluorescent protein. *Gene* 111, 229–233.
157. Weissleder, R. & Mahmood, U. 2001 Molecular imaging. *Radiology* 219, 316–333.
158. Whitaker, M. 2000 Fluorescent tags of protein function in living cells. *Bioessays* 22, 180–187.



159. Zaccolo, M. 2004 Use of chimeric fluorescent proteins and fluorescence resonance energy transfer to monitor cellular responses. *Circ. Res.* 94, 866–873.
160. Contag, C. H. & Ross, B. D. 2002 It's not just about anatomy: in vivo bioluminescence imaging as an eyepiece into biology. *J. Magn. Reson. Imaging* 16, 378–387.
161. Doyle, T. C.; Burns, S. M. & Contag, C. H. 2004 In vivo bioluminescence imaging for integrated studies of infection. *Cell. Microbiol.* 6, 303–317.
162. Jooss, K.; Yang, Y. & Wilson, J. M. 1996 Cyclophosphamide diminishes inflammation and prolongs transgene expression following delivery of adenoviral vectors to mouse liver and lung. *Hum. Gene Ther.* 7, 1555–1566.
163. Tang, Y.; Shah, K.; Messerli, S.M.; Snyder, E.; Breakefield, X. & Weissleder, R. 2003 In vivo tracking of neural progenitor cell migration to glioblastomas. *Hum. Gene Ther.* 14, 1247–1254.
164. Wu, J. C.; Sundaresan, G.; Iyer, M. ; & Gambhir S. S. 2001 Noninvasive optical imaging of firefly luciferase reporter gene expression in skeletal muscles of living mice. *Mol. Ther.* 4, 297–306.
165. Luker, G.D.; Luker, K.E. Optical Imaging: Current Applications and Future Directions, *J Nucl Med*, 49, No1, 1-4 (2008).
166. Graves, E.E.; Ripoll, J.; Weissleder, R.; Ntziachristos, V. A submillimeter resolution fluorescence molecular imaging system for small animal imaging. *Med Phys* 2003; 30:901–11.
167. Bremer, C.; Tung C.H.; Weissleder, R. In vivo molecular target assessment of matrix metalloproteinase inhibition. *Nat Med* 2001; 7:743–8.
168. Schramm, N.U.; Ebel, G.; Engeland, U.; Schurrat, T.; Behe, M.; Behr, T.M. High resolution SPECT using multipinhole collimation. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2003; 50:315–320.
169. Beekman, F.J.; Vastenhouw, B. Design and simulation of a high-resolution stationary SPECT system for small animals. *Phys Med Biol.* 2004; 49:4579–4592.
170. Cherry, R.; Shao, Y.; Silverman, R.W.; Chatziioannou, A.F.; Meadors, K.; Siegel, S.. MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-44 (1997) 1161-1166.

171. Del Guerra; Di Domenico, G. M.; Scandola, G.; Zavattini. High spatial resolution small animal YAP-PET. Nucl. Instr. and Meth. A 409 (1998) 537-541.
172. Ziemons, K. ; Auffray, E. ; et al. The ClearPET<sup>TM</sup> project : development of a 2<sup>nd</sup> generation high-performance small animal PET scanner. Nucl. Instr. and Meth. A 537 (2005) 307-311.
173. Weber, S.; Herzog, H.; et al. Evaluation of the TierPET system. IEEE Trans. Nucl. Sci. 46 (1999) 1177-1183.
174. Cherry, S.R.; and Gambhir, S.S.. Use of positron emission tomography in animal research. Ilar. 2001J. 42: 219–232.
175. Chatziioannou, A.; Tai, Y.C.; Doshi, N.; and Cherry, S.R. 2001. Detector development for microPET II: A 1 microl resolution PET scanner for small animal imaging. Phys. Med. Biol. 46: 2899–2910.
176. Zavattini, G.; Cesca, N.; Di Domenico G.; Moretti, E.; Sabba, N. (2006) SiliPET: An ultra high resolution design of a small animal PET scanner based on double sided silicon strip detector stacks. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A 568 393–397.
177. Cesca, N.; Auricchio, N.; Di Domenico, G.; Zavattini, G.; Malaguti, R.; Andritschke, R.; Kanbach, G.; Schopper F. (2007). SiliPET: Design of an ultra-high resolution small animal PET scanner based on stacks of semiconductor detectors. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A 572 225–227.
178. Spinelli, A.E.; D’Ambrosio, D.; Pettinato, C.; Trespidi, S.; Nanni, C.; Ambrosini, V.; Baldazzi, G.; Bergamini, C.; Marengo, M. Performance evaluation of a small animal PET scanner. Spatial resolution characterization using <sup>18</sup>F and <sup>11</sup>C. Nucl. Instr. And Meth. A 571 (2007) 215-218.
179. Drezet, A.; Monnet, O.; Mathy, F.; Montemont, G.; Verger, L. CdZnTe detectors for small field of view positron emission tomographic imaging. Nucl. Instr. and Meth. A 571 (2007) 465-470.
180. Jeavons, A.P.; Chandler, R.A.; Dettmar, C.A.R.. A 3D HIDAC-PET camera with sub-millimetre resolution for imaging small animals. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-46 (1999) 468-473.
181. Park, S.; Rogers, W. L.; Huh S. et al .A prototype of very high-resolution small animal PET scanner using

- silicon pad detectors Nucl. Instr. and Meth in Physics Research A 570 (2007) 543–555.
182. Ishii, K.; Kikuchi, Y.; Matsuyama, S.; et al.. First achievement of less than 1mm FWHM resolution in practical semiconductor animal PET scanner. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A 576 (2007)435–440.
183. Klimas, M.T. Positron emission tomography and drug discovery: contributions to the understanding of pharmacokinetics,mechanism of action and disease state characterization.Mol Imaging Biol 2002;4:311–37.
184. Price, P. PET as a potential tool for imaging molecular mechanisms of oncology in man. Trends Mol Med 2001; 7:442–6.
185. Hong, K.J.; Choi, Y.; Lee, S.C.; Lee, S.Y.; Song, T.Y.; Min, B.J.; Jung, J.H.; Choe, Y.S.; Lee, K. H.; Kim, B. T A Compact SPECT/CT System for Small Animal Imaging. Nuclear Science, IEEE Transactions on Volume 53, Issue 5, Oct. 2006 Page(s):2601 – 2604.
186. Vaquero, J.J.; Pascau, J.; Abella, M.; Sisniega, A.; Lage, E.; Desco, M. Field of View Alignment on a Multimodal PET/CT, 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record M13-29,p 2868-2869.
187. Henry, N.; Wagner, Jr.; Molecular Imaging: Thriving All Over the World THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE ,Vol. 48,No. 8 15N-38N, August 2007.
188. Jürgen, K.; Willmann, Nicholas van Bruggen; Ludger, M.; Dinkelborg,. Gambhir, S. S. Molecular imaging in drug development. Nature Review|Drug Discovery. Vol 7 | July 2008, Page 591.

### 3. SISTEMA PET-COMPTON.

Con la finalidad de mejorar la resolución espacial en los sistemas de imagen médica preservando su sensibilidad, se considera la posibilidad de modificar los PETs de forma que no solo detecten los dos cuantos  $\gamma$  en coincidencia procedentes de la aniquilación de un positrón ( $e^+$ ), sino al menos otro cuanto  $\gamma$  adicional. Esta opción permitiría acercarnos a la obtención de un punto en el espacio, siempre y cuando se pudiese determinar la dirección del cuanto  $\gamma$  no procedente de la aniquilación positrónica. En todo caso, el conocimiento de la dirección del cuanto  $\gamma$  de generación no positrónica puede ser relevante para la reconstrucción del proceso, mejorando presumiblemente la resolución espacial de los PET. Este desarrollo pretende evaluar la posibilidad de obtención de mejor resolución espacial que la que caracteriza a los desarrollos más avanzados de PET para pequeños animales, cercana al mm, por medio de una más exacta localización del punto de emisión del radionucleido y simplificando paralelamente el proceso de reconstrucción.

La base tecnológica sobre la que se fundamenta esta idea consta de la combinación de dos técnicas de imagen que se benefician de la superioridad de la colimación electrónica en cuanto a una mejor sensibilidad: la Tomografía por Emisión de Positrones y los sistemas de detección que utilizan la dispersión Compton (cámaras Compton) y su empleo como un único sistema de imagen, en adelante PET-Compton. Además presupone la utilización de radionucleidos que emitan casi simultáneamente un  $e^+$  y al menos un cuanto  $\gamma$  adicional.

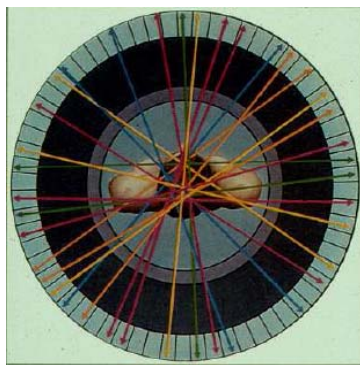
#### 3.1. PET-Compton: PET+Compton.

El principio del funcionamiento del PET, (figura 3.1 a), se basa en la detección por coincidencias de los dos cuantos  $\gamma$  de 511 keV emitidos simultáneamente en la misma dirección pero en sentidos opuestos a un ángulo de  $180^\circ$  producto de la aniquilación de un  $e^+$  al interactuar con los electrones del medio. Se puede entonces localizar el trazador emisor de positrones en algún punto de la línea que une los detectores que registran las coincidencias simultáneas, dicha línea es conocida como línea de respuesta (LoR, por sus siglas en inglés). Es importante subrayar la necesidad de acumular, mediante el registro de coincidencias, un gran número de líneas de respuestas (LoR) para llegar a conocer en estos sistemas con mayor exactitud la posición de la fuente emisora utilizando algoritmos de reconstrucción de imágenes.

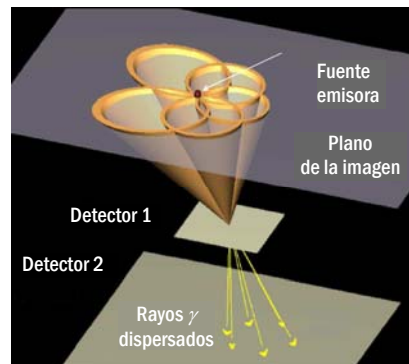
En los sistemas de imagen que utilizan la dispersión Compton (figura 3.1b) se puede también conocer la posición y actividad de la fuente emisora. Mediante la suma de las energías depositadas en dos detectores colocados a cierta distancia en el campo de visión del radionucleido emisor de cuantos  $\gamma$  se pueden seleccionar los eventos en función de la energía. En el primer detector puede medirse la energía cinética depositada por el cuanto  $\gamma$  incidente y conocerse la posición de incidencia de este y el tiempo de interacción. El cuanto  $\gamma$  resultado de la dispersión Compton incide en el segundo detector donde se absorbe su energía y se registran tanto el momento de interacción como la posición de incidencia. Con ambas informaciones temporales se registran las coincidencias que identifican el evento. Las mediciones de la posición de interacción en cada detector determinan la dirección del cuanto  $\gamma$  dispersado y con la magnitud de la energía depositada en el primer detector se calcula el ángulo de dispersión a partir de la fórmula (3.1) de la cinemática Compton.

$$E_{\gamma_2} = \frac{E_{\gamma_1}}{1 + \frac{E_{\gamma_1}}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (3.1)$$

De esta forma para cada evento se puede determinar que la emisión está confinada en la superficie de un cono de ángulo conocido ( $\theta$ ), cuyo ápice está determinado por el punto de interacción en el primer detector y su eje está definido por la línea que une los puntos de interacción en ambos detectores. La suma de la energía cinética del electrón y la del cuanto  $\gamma$  dispersado es igual a la del cuanto  $\gamma$  incidente. La superficie de cada cono da una medida de la localización de la actividad y se obtiene mediante registro electrónico. La distribución tridimensional de la actividad se obtiene por reconstrucción a partir de un gran número de conos utilizando algoritmos apropiados.



a) PET



b) Cámara Compton

Figura 3.1: Visualización de los sistemas de imagen.

Ambos sistemas de imagen nuclear permiten la visualización funcional con mayor sensibilidad pero presentan limitaciones para alcanzar resoluciones espaciales submilimétricas. Asimismo, el complejo proceso de reconstrucción de la imagen requiere un gran número de líneas de respuesta (LoR) en el caso del PET y de conos de respuesta (CoR) Compton.

### 3.1.1. Intersección LoR-PET y CoR-Compton.

Como se ha explicado anteriormente la idea consiste en añadir un detector Compton a un sistema de imagen PET, de forma que no solo se detecten los dos cuantos  $\gamma$  de 511 keV en coincidencia procedentes de la aniquilación de un  $e^+$ , sino al menos otro cuanto  $\gamma$  adicional, de energía próxima a los MeV. El principio del cálculo de la zona de emisión se basa en la estimación de la intersección de la línea de respuesta (LoR) del PET con el cono de respuesta (CoR) producido por la dispersión Compton tal como se muestra en la figura 3.2.

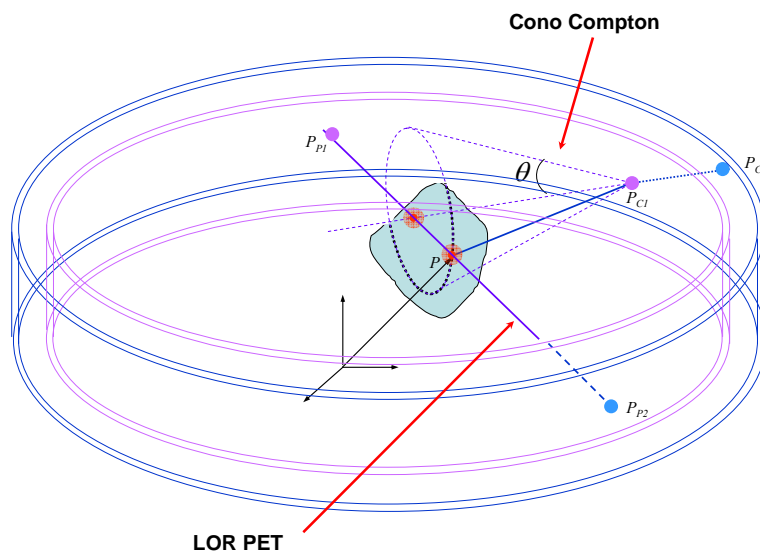


Figura 3.2: Representación de los dos puntos de intersección ( $P_{P1}, P_{P2}$ ) de la línea LOR del PET ( $P_{P1}-P_{P2}$ ) con el cono producto de las interacciones de la dispersión Compton ( $P_{C1}, P_{C2}$ ).

Es decir, en medir la localización del emisor “en tres dimensiones” utilizando las coincidencias  $e^+\gamma$  que se obtienen con radionucleidos específicos que emiten un positrón y un cuanto  $\gamma$  casi simultáneamente.

El sistema consta de dos anillos detectores, uno interno de menor diámetro como primer detector (frontal) de la dispersión Compton y uno externo como segundo detector

(posterior) Compton con doble función, la ya mencionada y como detector de los cuantos  $\gamma$  en coincidencia producto de la aniquilación positrónica. Para el logro de un óptimo funcionamiento de este sistema los detectores de ambos anillos deben poseer los mejores parámetros posibles en cuanto a resolución energética espacial y temporal. En teoría cada anillo puede por separado formar líneas de respuesta (LoR) PET, aunque en nuestra propuesta nos limitaremos a las LoR del anillo exterior.

Si los cuantos  $\gamma$  resultantes de la aniquilación positrónica y el cuanto  $\gamma$  no positrónico son emitidos desde el mismo lugar y de forma simultánea, la posición del radionucleido se obtiene por la intersección del CoR Compton correspondiente al tercer cuanto  $\gamma$  con la LoR definida por los dos cuantos  $\gamma$  de 511 keV.

En ausencia de errores es posible reconstruir analíticamente el punto de emisión P (figura 3.3) utilizando los puntos de interacción en el PET ( $P_{P1}, P_{P2}$ ), los puntos de interacción de los eventos Compton ( $P_{C1}, P_{C2}$ ) y el ángulo Compton  $\theta$ .

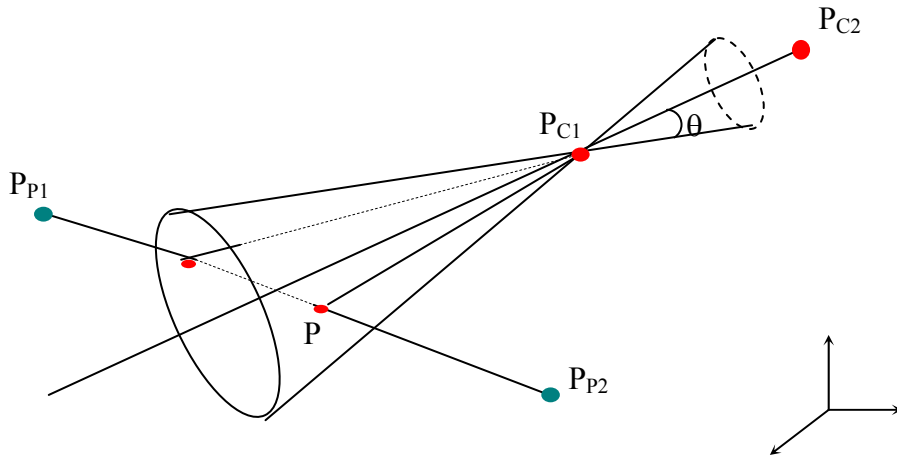


Figura 3.3: Puntos de intersección del cono de dispersión Compton con la LoR del evento PET.

El punto buscado está en la recta que une  $P_{P2}$  y  $P_{P1}$  definida por el parámetro  $\lambda$ ,

$$\vec{p} = \vec{p}_{P1} + \lambda(\vec{p}_{P2} - \vec{p}_{P1}) \quad (3.2)$$

En base a consideraciones geométricas se obtiene la expresión siguiente:

$$(\vec{p}_{C1} - \vec{p})(\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}) = |\vec{p}_{C1} - \vec{p}| |\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}| \cos \theta \quad (3.3)$$

Y por sustitución de (3.2) en (3.3):

$$[(\vec{p}_{C1} - \vec{p}_{P1}) - \lambda(\vec{p}_{P2} - \vec{p}_{P1})](\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}) = |\vec{p}_{C1} - \vec{p}| |\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}| \cos \theta \quad (3.4)$$

Lo que proporciona:

$$(\vec{p}_{C1} - \vec{p}_{P1})(\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}) - \lambda(\vec{p}_{P2} - \vec{p}_{P1})(\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}) = |(\vec{p}_{C1} - \vec{p}_{P1}) - \lambda(\vec{p}_{P2} - \vec{p}_{P1})| |\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}| \cos \theta \quad (3.5)$$

Introduciendo las definiciones siguientes:

$$(\vec{p}_{C1} - \vec{p}_{P1}) = \vec{v}_1$$

$$(\vec{p}_{C2} - \vec{p}_{C1}) = \vec{v}_2$$

$$(\vec{p}_{P2} - \vec{p}_{P1}) = \vec{v}_3$$

$$\vec{v}_1 \vec{v}_2 - \lambda \vec{v}_3 \vec{v}_2 = |\vec{v}_1 - \lambda \vec{v}_3| |\vec{v}_2| \cos \theta$$

Haciendo  $\vec{v}_i \vec{v}_j = v_{ij}$  y elevando ambas expresiones al cuadrado se obtiene:

$$(v_{12} - \lambda v_{32})^2 = (v_{11} - 2\lambda v_{13} + \lambda^2 v_{33}) v_{22} \cos^2 \theta \quad (3.6)$$

y desarrollando el binomio cuadrado

$$(v_{12}^2 - 2\lambda v_{12} v_{32} + \lambda^2 v_{32}^2) = (v_{11} v_{22} - 2\lambda v_{13} v_{22} + \lambda^2 v_{33} v_{22}) \cos^2 \theta \Rightarrow$$

$$\lambda^2 (v_{32} v_{32} - v_{33} v_{22} \cos^2 \theta) + 2\lambda (-v_{12} v_{32} + v_{13} v_{22} \cos^2 \theta) + (v_{12}^2 - v_{11} v_{22} \cos^2 \theta) = 0 \quad (3.7)$$

La expresión anterior es una ecuación de segundo grado en  $\lambda$

$$a\lambda^2 + b\lambda + c = 0,$$

$$\text{Donde } \lambda = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}, \quad (3.8)$$

Las soluciones a esta ecuación pueden ser varias:

- Discriminante  $< 0$ , no existe solución real, no puede resolverse la ecuación y consecuentemente no hay intersección.
- Discriminante  $= 0$ , existe una solución y la recta es tangente al cono.
- Discriminante  $> 0$ , la recta interseca al cono en dos puntos. Es posible identificar el origen de emisión de la fuente mediante la acumulación estadística en el punto de emisión verdadero.

El algoritmo descrito ha sido incorporado al programa de simulación por el método de Monte Carlo y al procesamiento de datos del sistema experimental, lo que permite obtener en ambos casos la intersección del CoR Compton con las LoR PET. De esta manera la posición de la fuente emisora, evento por evento, es directamente reconstruida en tres dimensiones, lo que posibilita además realizar exámenes a baja tasa de conteo y el seguimiento de la cinética del radiofármaco inyectado.



### 3.1.2. Selección de radionucleidos.

La hipótesis de que es posible obtener una mejor calidad de imagen si se registran simultáneamente 3 cuantos  $\gamma$ , emitidos por un radionucleido emisor de positrones con una radiación gamma adicional ( $e^+\gamma$ ) está condicionada a la selección de radionucleidos que cumplan esta condición. Dicha selección se ha realizado partiendo de dos criterios fundamentales:

- Características físico-nucleares del radionucleido y métodos probables de obtención.
- Química, radioquímica, conducta biológica y antecedentes de uso en Biología y Medicina de sus compuestos radiactivos.

De entre los más de 3100 radionucleidos existentes en la literatura se identificaron 304 que poseen emisión  $e^+\gamma$  mediante el uso del programa *Nuclides 2000* (*Joint Research Centre; European Comision*).

Además del tipo de emisión, se examinó la evolución de los dispositivos de registro de las energías gamma de 511 KeV resultado de la reacción de aniquilación del positrón, sobre todo en relación con las características de los detectores, con objeto de evaluar el rango energético deseable del cuanto  $\gamma$  acompañante. Teniendo en cuenta la continua evolución de los sistemas de detección, consideramos aceptables, en una primera aproximación, los radionucleidos con un cuanto  $\gamma$  de energía entre 400 y 1500 KeV. Un factor que también es importante tener en cuenta es el grado de simultaneidad con el que suceden las emisiones consideradas en el efecto a estudiar. Todo ello como referencia para descartar radionucleidos y centrar la atención en un grupo más reducido. Asociado a la sostenibilidad, a la posibilidad de realizar estudios dinámicos, a la estadística de conteo y a consideraciones de higiene de las radiaciones, se ha analizado en detalle el período de vida media que debe ser suficiente para permitir la síntesis del radiofármaco, su administración, localización biológica, y eliminación del organismo.

La selección por tanto se ha limitado a aquellos radionucleidos con las propiedades siguientes: 1) el cuanto  $\gamma$  debe emitirse casi simultáneamente con el  $e^+$  de forma que el tiempo de coincidencia esté dentro de la resolución temporal típica del detector, que es del orden de los 500 picosegundos, 2) el cuanto  $\gamma$  debe ser preferentemente emitido en solitario para evitar el ruido de fondo debido a señales espurias en el detector y 3) su energía debería de ser superior a la de los cuantos  $\gamma$  procedentes de la aniquilación del

positrón y en torno a 1 MeV, lo que permite, según analizaremos más adelante, mejor resolución angular y consecuentemente espacial en la posición de emisión.

En el Anexo 1 (Tabla A1.1) de esta memoria se muestra una primera reducción del listado de radionucleidos emisores  $e^+\gamma$  a 178 realizada teniendo en cuenta las condicionantes anteriores y con ayuda de los programas *-Radiation Decay v.4*, y la base de datos *Radionuclide decay data* de la *Health Physics Society*.

La tabla 3.1 resume los principales parámetros físicos y biológicos establecidos en el criterio de selección de radionucleidos.

Tipo y número de decaimiento.	Emisión en coincidencia de un positrón y al menos un fotón. A mayor número de decaimientos mayor ruido electrónico en la detección.
Vida media.	Corta, para evitar exposición excesiva a la radiación. Suficientemente larga para garantizar la calidad de la imagen.
Rendimiento de la emisión de los cuantos $\gamma$ .	Mejor detección con alta tasa de emisión (cercana al 100 %).
Rango de energía de la emisión gamma.	400 – 1500 keV.
Energía de decaimiento del $e^+$ .	Tan baja como sea posible, para evitar incertidumbres producto de la distancia recorrida por el $e^+$ antes de aniquilarse.
Producto.	El radionucleido hijo debe ser estable, para evitar otras emisiones.
Tasa de dosis ( $\mu\text{Sv/g.h}$ ).	Tenida en cuenta para evitar exposición a altas dosis de radiación.
Solubilidad.	Permite conocer el comportamiento del radionucleido en el organismo.
Toxicidad.	Para evaluar la relación riesgo-beneficio de la administración.
Biocinética.	Comportamiento en el organismo.

Tabla 3.1: Principales parámetros físicos y biológicos establecidos en el criterio de selección de radionucleidos.

A partir de un análisis pormenorizado de los radionucleidos que cumplen con estos parámetros y el interés actual o antecedentes sobre su empleo en investigaciones o aplicaciones médicas fueron seleccionados 5 de ellos como potenciales para su utilización en el sistema Compton-PET, cuya vida media y la del elemento a partir del cual se pueden obtener se muestran en la tabla 3.2.

No obstante su larga vida media (2,6 años), que impide el uso en el diagnóstico por imágenes, se ha incluido en la selección el  $^{22}\text{Na}$  porque este radionucleido emite un  $e^+$  y un cuanto  $\gamma$  con energías en el rango deseado y puede por tanto ser utilizado en estudios experimentales mediante fuentes patrones disponibles.

No	Radionucleido	Vida media	Obtenido a partir de	Vida media
1	$^{22}\text{Na}$	2,6 a	$^{\text{nat}}\text{Al}$	estable
2	$^{44}\text{Sc}$	3,93 h	$^{44\text{m}}\text{Sc}$	58,6 h
3	$^{48}\text{V}$	15,97 d	$^{48}\text{Ti}$	estable
4	$^{52\text{m}}\text{Mn}$	21,1 m	$^{52}\text{Fe}$	8,27 h
5	$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52,0 m	$^{94}\text{Mo}$	estable
6	$^{72}\text{As}$	26 h	$^{72}\text{Se}$	8,5 d

Tabla 3.2: Vidas medias de radionucleidos seleccionados

En los sistemas que utilizan radionucleidos emisores de  $e^+$  es importante considerar la pérdida de resolución intrínseca de las imágenes debido a que la aniquilación ocurre a cierta distancia de donde se produce la desintegración radiactiva. El recorrido del  $e^+$  antes de aniquilarse (rango del  $e^+$ ), es función de la energía emisión del  $e^+$  cuyos valores promedios y máximos se exponen en la tabla 3.3, la trayectoria seguida por este y la densidad del material circundante. Además en dicha tabla se muestra la probabilidad de emisión de los  $e^+$  y los cuantos  $\gamma$ , la energía de estos últimos y el radionucleido en que decaen.

Radionucleido	$E^+$			Cuantos $\gamma$		Decaimiento
	Energía media (keV)	Energía máxima (keV)	Probab. De emisión (%)	Energía (KeV)	Probab. De emisión (%)	
$^{22}\text{Na}$	215,54	1819,7	89,84	1274	99,94	$^{22}\text{Ne}$
$^{44}\text{Sc}$	632,6	1475,3	94,34	1157	99,95	$^{44}\text{Ca}$
$^{48}\text{V}$	290,3	694,7	49,9	1312 983	97,55 99,98	$^{48}\text{Ti}$
$^{52\text{m}}\text{Mn}$	1173,8	2633,3	96,5	1434,06	98,3	$^{52}\text{Cr}$
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	1094,2	2438	67,6	871 1868	94,0 5,7	$^{94}\text{Mo}$
$^{72}\text{As}$	1117	2500	64,2	833,99	79,5	$^{72}\text{Ge}$

Tabla 3.3. Valores de energías promedio y máxima de los  $e^+$ , energía de los cuantos  $\gamma$  y probabilidad de emisión.

Debido al alto valor de energía del  $e^+$  lo que conlleva a un mayor rango de este, hemos descartado en una primera instancia el  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{72}\text{As}$  y  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  y hemos seleccionado para su estudio en el sistema PET-Compton propuesto al  $^{44}\text{Sc}$  y el  $^{48}\text{V}$ . Ambos radionucleidos cumplen con los criterios de selección y los requerimientos que hemos establecido y además presentan los mejores valores en cuanto a las energías y tasas de emisión del  $e^+$  y del cuanto  $\gamma$  adicional. Con ellos y el  $^{22}\text{Na}$  como radionucleido para la

experimentación se realiza la valoración teórico-experimental del comportamiento del sistema propuesto.

En la figura 3.4 se muestran para fuentes puntuales de los radionucleidos seleccionados  $^{22}\text{Na}$ ,  $^{44}\text{Sc}$  y  $^{48}\text{V}$  en un fantoma de agua, los valores de los rangos del  $e^+$  en función del valor de su energía media, obtenidos por medio de la simulación por Monte Carlo con la utilización del programa Geant4 por medio de GAMOS (Geant4 Architecture for Medical Oriented Simulations) que se describe en el anexo 3. En dicho gráfico se observa el incremento del rango del  $e^+$  a medida que aumenta su energía media.

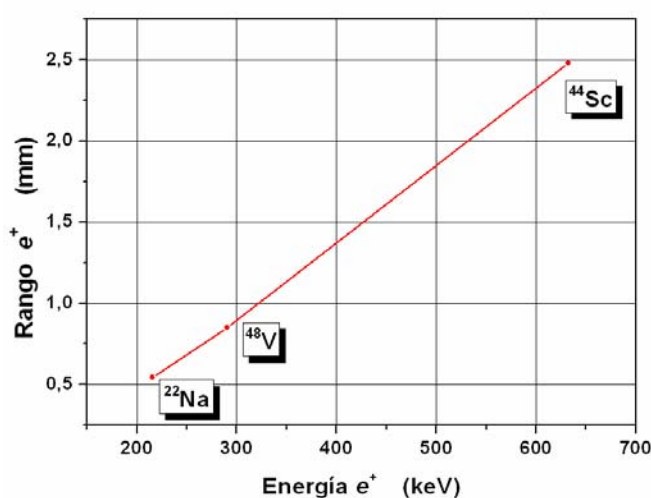


Figura 3.4: Rango de los positrones en agua de los radionucleidos seleccionados  $^{22}\text{Na}$ ,  $^{44}\text{Sc}$  y  $^{48}\text{V}$  en función de su energía media por medio de la simulación por Monte Carlo con el programa GAMOS.

Como se observa en el  $^{48}\text{V}$  y el  $^{22}\text{Na}$  los valores del rango del  $e^+$  en agua están por debajo del mm, sin embargo este es mucho mayor en el  $^{44}\text{Sc}$  lo que obstaculiza el logro de resoluciones espaciales submilimétricas.

Examinemos con mayor detalle las características, métodos de obtención y algunas experiencias de empleo en el campo de la medicina de estos 3 radionucleidos.

- $^{44}\text{Sc}$

Este radionucleido emite, a partir de un nivel básico resultado de una transición isomérica con  $T_{1/2}$  de 3,92 horas, positrones de energía media-632,6 keV y máxima-1475 keV y cuantos  $\gamma$  de 1157 KeV con intensidades relativas respectivas, de 94,34 y 99,95 % respectivamente. La transición tiene un  $T_{1/2}$  de 58,6 horas y decae en un 98,8 % al referido nivel básico, emitiendo un fotón de 271 KeV.

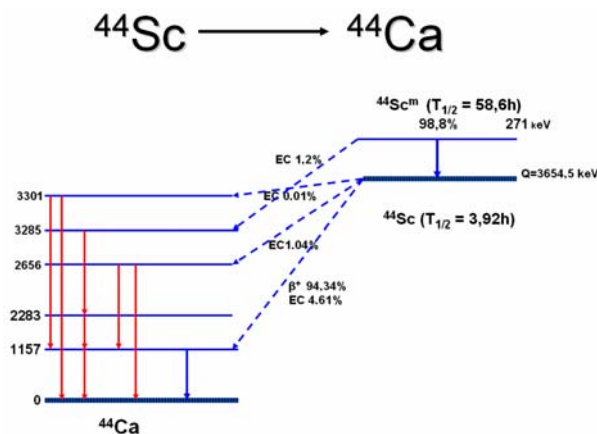


Figura 3.5: Esquema de desintegración del  $^{44}\text{Sc}$ .

Estas características hacen que el radionucleido sea de interés para su uso en un sistema Compton-PET. En trabajo previo se indica su posible utilización asociado al  $^{47}\text{Sc}$  para uso preterapéutico [1]. Se ha propuesto un sistema generador a partir de  $^{44}\text{Ti}$ , utilizando una resina de intercambio iónico con procedimientos que aseguran una razonable pureza del eluido, que le hace atractivo como fuente sostenible de  $^{44}\text{Sc}$  dado el largo período de vida media del radionucleido padre [2]. Otros autores describen también la preparación de un generador de  $^{44}\text{Sc}$  [3]. El  $^{44}\text{Ti}$  se obtiene por irradiación de  $^{45}\text{Sc}$ , por ejemplo con protones de 45 MeV en [4]. Aparece ofertado por el Laboratorio Nacional de los Álamos de EEUU, en cantidades de microcurios [5].

Dada la similitud de sus propiedades, los elementos a partir del Sc hasta el Lu, muchas veces se consideran como un solo grupo. De esa manera el Sc posee una química favorable al desarrollo de radiofármacos, mas en particular por su semejanza con el Y (se conoce un número de radiofármacos de este elemento con el radionucleido  $^{90}\text{Y}$ ) al pertenecer ambos al mismo subgrupo IIIb de la Tabla Periódica de Mendelejev y poseer en particular una rica química de coordinación [6, 7]. Se ha estudiado en cerdos el flujo sanguíneo renal con microesferas de  $^{46}\text{Sc}$  y marcado anticuerpos monoclonales con este radionucleido [8].

La energía emitida en el decaimiento (Q) del  $^{44}\text{Sc}$  es de 3,65 MeV y tiene una actividad específica de  $6,72 \cdot 10^{17}$  Bq/g. La tasa de dosis de radiación gamma a 1 m es de  $8,59 \cdot 10^{10}$   $\mu\text{Sv/g.h}$ . Tiene un coeficiente de dosis efectiva e(50) para ingestión de  $3,5 \cdot 10^{-10}$  Sv/Bq y para inhalación de  $3,0 \cdot 10^{-10}$  Sv/Bq. Los límites anuales (ALI: Annual Limit of Intake) para ingestión son de  $5,71 \cdot 10^7$  Bq y para inhalación de  $6,67 \cdot 10^7$  Bq.

- $^{48}\text{V}$

El  $T_{1/2}$  es de 15,97 días, adecuado para estudios dinámicos si se dispone del radionucleido con suficiente actividad específica. Emite positrones de energía media-290,3 keV y máxima-694,7 keV con 49,9 % de intensidad relativa y dos cuantos  $\gamma$  en cascada (1312,1 keV con 97,55 % de intensidad, seguido de 983,5 keV con 99,98 %).

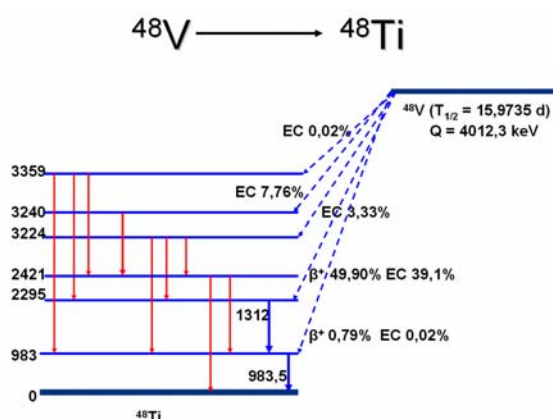


Figura 3.6: Esquema de desintegración del  $^{48}\text{V}$ .

La energía del positrón es muy favorable, pero se generan 4 fotones, a tener en cuenta en el sistema en coincidencias PET-Compton. Es necesario comprobar si son admisibles los errores de considerar los dos fotones acompañantes como una sola emisión ya que es difícil su diferenciación con los sistemas actuales de detección. Su intensidad relativa favorece la detección. El  $^{48}\text{V}$  se encuentra en la lista de radionucleidos ofertados por El Laboratorio Nacional de los Álamos y El Laboratorio Nacional de Oak Ridge de EEUU, en solución 6M de HCl en forma de V(V), con pureza radionucleídica por encima del 99 % (si se excluye la de  $^{49}\text{V}$ ) y con una concentración radiactiva  $> 1\text{mCi/ml}$ . Se obtiene por reacción de espalación de blancos de óxido de Zinc con protones, Levin reseña la obtención de  $^{48}\text{V}$  y  $^{49}\text{V}$  mediante reacciones nucleares irradiando titanio metálico u óxido de titanio y cromo con protones y deuterones [9, p 142]. R. Iwata y colaboradores [10] consideran que la reacción mas conveniente para una producción rutinaria es  $^{48}\text{Ti} (p,n) ^{48}\text{V}$ . Usan como blanco láminas comerciales de Titanio de 100  $\mu\text{m}$  e irradian con protones de 18 MeV durante una hora. El rendimiento medio de  $^{48}\text{V}$ , dos a tres días después de la irradiación es de  $5\pm 3\text{ mCi}$ . En trabajo reciente se reporta la separación radioquímica de  $^{48}\text{V}$  sin portador a partir de irradiación de Ti metálico con protones de 21 MeV. Se indica la obtención de  $^{48}\text{V}$  de alta actividad específica y el ensayo en animales y cultivos celulares de diferentes formas químicas (III, IV y V). Se

obtienen preparaciones puras desde el punto de vista radioquímico y libres de sales [11]. En un trabajo de K. Iwai y colaboradores [12] se estudia la biodistribución comparativa de  $^{48}\text{V}$  y  $^{32}\text{P}$  en ratas Wistar y ratas con desórdenes osteogénicos, así como autorradiografía de cuerpo completo. La similar conducta de ambos sugiere que el  $^{48}\text{V}$  sigue el mismo camino del  $^{32}\text{P}$ . Existe también un estudio con complejos de derivados de clorofila con determinada actividad tumoral [12] y otros de transporte de vanadio en leche y placenta de rata para recién nacidos y fetos [13] y de intercambio de vanadio entre transferrina y ferritina [14].

La energía emitida en el decaimiento (Q) del  $^{48}\text{V}$  es de 4 MeV y tiene una actividad específica de  $6,31 \cdot 10^{15}$  Bq/g. La tasa de dosis de radiación gamma a 1 m es de  $2,0 \cdot 10^9$   $\mu\text{Sv/g.h}$ . Tiene un coeficiente de dosis efectiva e(50) para ingestión de  $2,0 \cdot 10^{-9}$  Sv/Bq y para inhalación de  $2,7 \cdot 10^{-9}$  Sv/Bq. Los límites anuales (ALI: Annual Limit of Intake) del  $^{48}\text{V}$  para ingestión son de  $1,0 \cdot 10^7$  Bq y para inhalación de  $7,41 \cdot 10^6$  Bq.

- $^{22}\text{Na}$

Este radionucleido se desintegra emitiendo positrones con energía media-215,54 keV y máxima-1819,7 keV y cuantos  $\gamma$  de 1274,5 keV con intensidades relativas de 81,7 y 99,9 % respectivamente, características que lo hacen de interés.

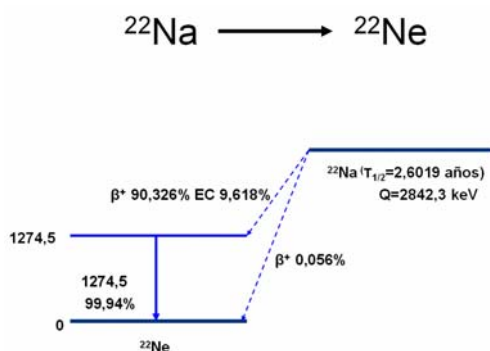


Figura 3.7: Esquema de desintegración del  $^{22}\text{Na}$ .

Libre de portador, en actividades de microcurios, se ha utilizado para estudiar la acción de agentes estimulantes sobre la captación de sodio por músculo liso aislado de íleo de cobayo [15], la inducción por sucrosa de varios tipos celulares a partir de presuntas células de epidermis de rana [16], el metabolismo del sodio en humanos [17] y la vida media del elemento en pacientes hipertensos [18], entre otras investigaciones. Se han descrito diversos procedimientos para su obtención y forma parte de los catálogos de producción de algunas firmas comerciales, en particular en forma de fuentes

encapsuladas [9, p 116], [19], por lo que es un buen candidato para ensayar la validez de los efectos objeto de este trabajo. Como hemos mencionado el  $T_{1/2}$  de 2,6 años es una seria limitación para su uso en Imaginología.

La energía emitida en el decaimiento (Q) del  $^{22}\text{Na}$  es de 2,84 MeV. Su actividad específica es de  $2,31 \cdot 10^{14}$  Bq/g. Produce una tasa de dosis de radiación gamma a 1 m de  $3,21 \cdot 10^7$   $\mu\text{Sv/g.h}$ . Tiene un coeficiente de dosis efectiva  $e(50)$  de  $3,2 \cdot 10^{-9}$  Sv/Bq para ingestión y de  $2,0 \cdot 10^{-9}$  Sv/Bq para inhalación. Los límites anuales (ALI: Annual Limit of Intake) son de  $6,25 \cdot 10^6$  Bq para ingestión y de  $1,03 \cdot 10^7$  Bq para inhalación.

Finalmente, la modelación y el experimento nos permitirán perfilar y validar la selección. No es a priori indiferente tener en consideración la química, radioquímica y conducta en animales y humanos de los compuestos posibles de los radionucleidos de interés. La práctica indica, sin embargo, que cuando se aprecia la utilidad de un fenómeno o proceso, los mecanismos de aplicación se mueven a ritmo acelerado y los caminos para lograr el fin deseado se encuentran. Por ejemplo, a inicios de los años cuarenta del siglo pasado, una vez probado que el  $^{239}\text{Pu}$  tenía mejores características de fisión que el  $^{235}\text{U}$ , sobre la base del estudio de su química-física en ultramicrocantidades, se diseñó la primera fábrica de producción a gran escala de este radionucleido. En apenas unos años, no obstante la complejidad de su comportamiento químico, el plutonio resultó ser de todos los elementos el más estudiado. Las razones son conocidas. Cercano al tema que nos ocupa, resultado de las excelentes características físico-nucleares del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  para imagen SPECT, se desarrolló, también en cantidades trazas, su radioquímica y su radiofarmacia, luego la química del tecnecio, elemento considerado “no típico”, usando la terminología del siglo XIX.

## 3.2. Caracterización de los sistemas PET y Compton.

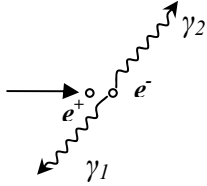
### 3.2.1. Sistema PET-Aniquilación positrónica.

Como hemos indicado se basan en el registro en coincidencia de los dos cuantos  $\gamma$  simultáneos que se emiten en el proceso de aniquilación positrónica.

Los núcleos de los isótopos radiactivos que son deficitarios en neutrones emiten un positrón que recorre una distancia dependiente de su energía inicial y del número atómico Z del medio circundante, aniquilándose con los electrones del medio cuando



prácticamente su energía cinética está próxima a cero. Las energías (E) y los impulsos (p) de estas partículas están relacionadas:



$$\begin{aligned}
 E_{\gamma_1} &= p_1 c & E_{e^+} &= \sqrt{(p_{e^+} c)^2 + (m_e c^2)^2} \\
 E_{\gamma_2} &= p_2 c & E_{e^-} &= \sqrt{(p_{e^-} c)^2 + (m_e c^2)^2}
 \end{aligned}$$

Utilizando el sistema de unidades naturales en el que  $c = 1$  y  $\hbar = 1$  y considerando que:  $m_e = 0,511 \text{ MeV}$ ,  $m_e \gg p_{e^-}$  (el electrón está en reposo),  $U_i = 0$  (electrón libre), y  $m_e \gg p_{e^+}$  (al aniquilarse el  $e^+$  ha perdido prácticamente toda su energía cinética), las ecuaciones de conservación del momento y la energía pueden escribirse como:

$$\begin{pmatrix} 0 \\ m_e \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ m_e \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{p}_{\gamma_1} \\ |\vec{p}_{\gamma_1}| \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \vec{p}_{\gamma_2} \\ |\vec{p}_{\gamma_2}| \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned}
 0 &= \vec{p}_{\gamma_1} + \vec{p}_{\gamma_2} \Rightarrow \vec{p}_{\gamma_1} = -\vec{p}_{\gamma_2} \\
 2m_e &= |\vec{p}_{\gamma_1}| + |\vec{p}_{\gamma_2}| \Rightarrow 2m_e = E_{\gamma_1} + E_{\gamma_2} = 2E_{\gamma_1} = 2E_{\gamma_2} \Rightarrow \\
 E_{\gamma_1} &= E_{\gamma_2} = 0,511 \text{ MeV}
 \end{aligned}$$

Si el  $e^-$  del medio no estuviese en reposo entonces  $\vec{p}_e \neq 0$  y el ángulo entre las direcciones de ambos fotones no sería exactamente igual a 180 grados. Además como se aprecia en la ecuación (3.9) el par electrón-positrón transfiere su energía y momento a la nueva pareja de cuantos  $\gamma$  creados. Puesto que los positrones están termalizados y el electrón se encuentra en determinado orbital con energía de enlace  $U_i$ , la energía total de los cuantos  $\gamma$  viene dada por  $2m_e c^2 - U_i$ , donde  $m_e c^2$  es la energía en reposo del electrón y  $U_i$  es la energía de enlace. Cuando el par electrón-positrón no están en reposo relativo, esto es, la velocidad del centro de masas no es cero, la energía total no se reparte por igual entre los dos cuantos  $\gamma$ . Estos estarán desplazados en energías respecto del centro del pico,  $m_e c^2 - \frac{U_i}{2}$  en un valor igual a  $\Delta E = p_{||} c / 2$ , donde  $p_{||}$  es la componente longitudinal del momento del par en la dirección de propagación de la radiación gamma emitida. Dado que la dirección de emisión de los fotones es aleatoria, un detector

<sup>1</sup> Como es habitual  $c$  y  $\hbar$  son respectivamente la velocidad de la luz y la constante reducida de Planck

localizado en una determinada dirección recogerá tanto los fotones desplazados una cantidad  $+\Delta E$ , como los desplazados  $-\Delta E$ , lo que producirá un espectro de energía completo, con el correspondiente ensanchamiento Doppler del pico de aniquilación. Los electrones de las capas internas, próximas a los núcleos atómicos, están caracterizados por un momento alto y dan lugar a un mayor ensanchamiento del espectro Doppler, mientras que aquellos de las capas externas contribuyen con un menor momento. Los espectros Doppler están formados por una parte central parabólica (contribución de las aniquilaciones con los electrones de conducción y valencia) y por una componente gaussiana (contribución de las aniquilaciones con los electrones más internos). Es decir, el espectro de energías consistirá en un pico centrado en 511 keV con cierta forma gaussiana debido a aquellos fotones cuya energía difiere de dicha cantidad según la energía transmitida por el par electrón-positrón como se muestra en la figura 3.8.

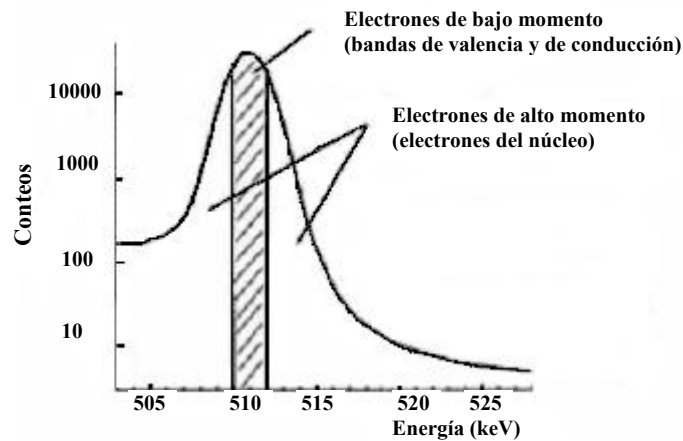


Figura 3.8: Forma típica de la línea de aniquilación

### Factores que limitan la resolución espacial.

Existen varios factores que influyen en la resolución espacial en los sistemas PET [20]. Algunos involucran el propio proceso físico descrito y otros pueden definirse como de índole tecnológico o estar relacionados con la geometría del sistema seleccionado. A continuación enunciamos los principales factores así como su influencia en la indeterminación referida.

1. Rango del positrón ( $e^+$ ): La línea de emisión de los dos fotones de la aniquilación del positrón está desplazada del punto de emisión del radionucleido debido a que el  $e^+$  recorre una distancia determinada desde que es emitido por el núcleo hasta su aniquilación con un electrón del medio. En consecuencia, los dos fotones no son generados en el sitio de la emisión positrónica y el núcleo

correspondiente solo puede ser localizado aproximadamente. Esta indefinición depende de la energía de emisión de positrón, la trayectoria seguida por este y la densidad del material circundante. La trayectoria del  $e^+$  es aleatoria y por tanto el valor integrado del rango es mucho mayor que la separación entre el punto de aniquilación y el punto de emisión del radionucleido.

2. No colinealidad: Consiste en una pequeña desviación ( $\sim 0,5^\circ$ ) en la emisión a  $180^\circ$  de los cuantos  $\gamma$  procedentes de la aniquilación debido al momento residual del par  $e^- - e^+$ , por lo que no son emitidos fielmente a lo largo de la misma línea. La incertidumbre que induce en la posición es tanto mayor cuanto mayores los radios del anillo de detección del escáner y puede expresarse como:

$$\Delta_{col} = 0,0044R \quad (3.10)$$

3. Elongación radial. Al no poder medir con exactitud la profundidad de interacción en los detectores, la penetración de los cuantos  $\gamma$  de 511 keV origina una indeterminación en la posición medida. Esta indeterminación puede disminuirse e incluso corregirse conociendo la profundidad de penetración en los cristales detectores.

$$\Delta_p = 12,5 \frac{r}{\sqrt{r^2 + R^2}}, \quad (3.11)$$

En donde r y R son

r- Distancia desde el centro del tomógrafo al punto de aniquilación.

R- Radio del anillo detector.

4. Ancho del cristal del detector  $d_{cr}$ . Siendo los cristales de base cuadrada la indeterminación vienen dada por:

$$\Delta_a = \frac{d_{cr}}{2} \quad (3.12)$$

5. Número de fotomultiplicadores (FM) por cristal en la lógica de lectura. El acoplamiento de un cristal a un solo FM y electrónica asociada no introduce incertidumbre, pero sí cuando el cristal se asocia a varios FM. Por ejemplo para el caso de la cámara Anger en el que un cristal se asocia a varios FM  $\Delta_{FM} = 2,2$  mm [20].

Añadiendo estadísticamente las indeterminaciones, se puede estimar con una precisión razonable la resolución espacial teórica (FWHM)  $\delta_i$  de la imagen reconstruida [20].

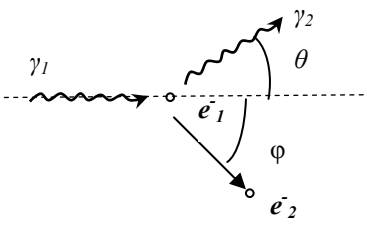
$$\delta_i \approx 1,25 \sqrt{(Rango_{e^+})^2 + (\Delta_{col})^2 + (\Delta_P)^2 + (\Delta_a)^2 + (\Delta_{FM})^2} \quad (3.13)$$

El factor 1,25 tiene en cuenta los efectos inherentes a la reconstrucción. y fue determinada empíricamente en [21].

La expresión anterior no incluye las indeterminaciones originadas por los procesos físicos de dispersión o combinación aleatoria errónea de los cuantos  $\gamma$  presentes en los PETs actuales.

### 3.2.2. Sistema Compton.

Los sistemas Compton se han ensayado en los sistemas de Tomografía por Emisión de Fotón Simple (SPECT) que utilizan colimación mecánica con el objetivo de mejorar la sensibilidad que es muy limitada (aproximadamente 200 por cada  $1 \cdot 10^6$  eventos) [22]. En la dispersión Compton un fotón de energía  $E_{\gamma_1}$  interactúa con un electrón atómico dando lugar a un fotón secundario de energía  $E_{\gamma_2}$  cuya dirección forma un ángulo  $\theta$  respecto de la dirección del fotón original. Después de la interacción, el electrón es emitido con una energía cinética  $E_{e^-} = E_{\gamma_1} - E_{\gamma_2} - U_i > 0$ , siendo  $U_i$  la energía de ionización de la órbita del electrón  $i$  quedando el átomo residual en un estado excitado con vacante en la órbita  $i$ . En este proceso:



$$\begin{aligned} E_{\gamma_1} &= p_1 c & E_{e_1^-} &= \sqrt{(p_{e_1^-} c)^2 + (m_e c^2)^2} \\ E_{\gamma_2} &= p_2 c & E_{e_2^-} &= \sqrt{(p_{e_2^-} c)^2 + (m_e c^2)^2} \end{aligned}$$

Considerando  $U_i=0$ , es decir  $e_1^-$  como un electrón libre y en reposo ( $\vec{p}_{e_1^-}=0$ ) las ecuaciones de conservación momento energía se escriben de la forma siguiente:

$$\begin{pmatrix} \vec{p}_{\gamma_1} \\ |\vec{p}_{\gamma_1}| \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ m_e \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{p}_{\gamma_2} \\ |\vec{p}_{\gamma_2}| \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \vec{p}_{e_2^-} \\ E_{e_2^-} \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

$$\begin{pmatrix} \vec{p}_{\gamma_1} \\ E_{\gamma_1} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \vec{p}_{\gamma_2} \\ E_{\gamma_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{0} \\ m_e \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{p}_{e_2^-} \\ E_{e_2^-} \end{pmatrix}$$

$$\vec{p}_{\gamma_1} - \vec{p}_{\gamma_2} = \vec{p}_{e_2^-}$$

$$E_{\gamma_1} - E_{\gamma_2} + m_e = E_{e_2^-}$$

$$(\vec{p}_{\gamma_1} - \vec{p}_{\gamma_2})^2 = \vec{p}_{e_2^-}^2$$

$$(E_{\gamma_1} - E_{\gamma_2} + m_e)^2 = E_{e_2^-}^2$$

De ahí que la relación entre las energías del cuanto incidente y dispersado y el ángulo entre las direcciones de ambos venga dada por la formula (3.1):

$$E_{\gamma_2} = \frac{E_{\gamma_1}}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)}$$

En donde  $\alpha = \frac{E_{\gamma_1}}{m_e c^2}$  es la energía del cuanto  $\gamma$  incidente en unidades de energía del electrón en reposo.

Para valores altos de energía incidente  $\alpha \gg 1$ , la energía de los fotones dispersados se acerca a  $\frac{1}{2} m_e c^2 = 0,25 \text{ MeV}$  para  $\theta = 180^\circ$  y alcanza valores máximos  $E_{\gamma_2} = E_{\gamma_1}$  en el caso de  $\theta = 0$ .

En términos de la energía cinética cedida al electrón  $E_{e_2^-} = E_{\gamma_1} - E_{\gamma_2}$  la expresión es la siguiente:

$$E_{e_2^-} = E_{\gamma_1} \frac{\alpha(1 - \cos \theta)}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)} \Rightarrow \sin^2 \frac{\theta}{2} = \frac{m_e c^2 E_{e_2^-}}{2E_{\gamma_1}(E_{\gamma_1} - E_{e_2^-})} \quad (3.15)$$

y la energía máxima transferida al electrón tiene lugar cuando  $\sin^2 \frac{\theta}{2} = 1$ , valor que es conocido como el borde Compton.

$$E_{e_2^- \text{ max}} = \frac{E_{\gamma_1}}{1 + \left( \frac{m_e c^2}{2E_{\gamma_1}} \right)} \quad (3.16)$$

El efecto Compton depende de la densidad de electrones en el material que atraviesan los cuantos  $\gamma$  y es el proceso de interacción predominante de la radiación  $\gamma$  desde 100 keV hasta varios MeV.

Para evaluar la probabilidad de interacción Compton y su dependencia con el ángulo de dispersión, la energía transferida al electrón, la energía inicial del cuanto  $\gamma$  y el material en el cual se dispersa, se utiliza la sección eficaz diferencial de interacción derivada por Klein y Nishina [23] que se obtiene mediante una descripción cuántica de la dispersión Compton. Históricamente, la derivación de dicha expresión, en 1928 constituyó una de las primeras confirmaciones de la teoría de Dirac del electrón.

La sección eficaz diferencial de la dispersión Compton para un electrón libre y en reposo, aparece en las fórmulas (3.17) y (3.18).

$$\frac{d\sigma'_c}{d\Omega} = Zr_0^2 \left[ \frac{1}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \right]^2 \left[ \frac{1 + \cos^2\theta}{2} \right] \left[ 1 + \frac{\alpha^2(1 - \cos\theta)^2}{(1 + \cos^2\theta)[1 + \alpha(1 - \cos\theta)]} \right] \quad (3.17)$$

$$\frac{d\sigma_c}{dE_{e^-}} = Z\pi_0^2 \frac{m_e c^2}{E_{\gamma_1}^2} \left[ 1 + \left( 1 - \frac{E_{e^-} m_e c^2}{E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e^-})} \right)^2 + \frac{E_{e^-}^2}{E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e^-})} \right] \quad (3.18)$$

donde,

$\Omega$  - ángulo sólido

$Z$  - el número atómico

$$r_0 = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_e c^2} = 2,82 \times 10^{-15} m \text{ - radio clásico del electrón.}$$

Integrando la ecuación (3.17) en los límites del máximo ángulo sólido posible obtenemos la sección eficaz total Compton.

$$\sigma_c = 2Z\pi_0^2 \left[ \frac{1 + \alpha}{\alpha^2} \left\{ 2 \frac{1 + \alpha}{1 + 2\alpha} - \frac{1}{\alpha} \ln(1 + 2\alpha) \right\} + \frac{1}{2\alpha} \ln(1 + 2\alpha) - \frac{1 + 3\alpha}{(1 + 2\alpha)^2} \right] \quad (3.19)$$

En las figuras 3.9 se muestran a) un diagrama polar de la sección eficaz de interacción Compton  $\sigma_c$  en función del ángulo de dispersión para distintas energías y b) el comportamiento de la sección eficaz  $\sigma_c$  en función de la energía del fotón inicial.

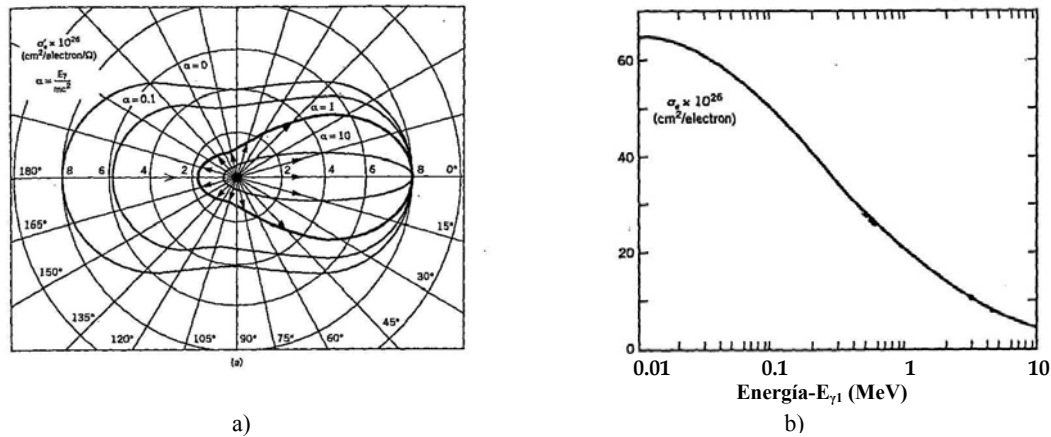


Figura 3.9: Dependencia de la sección eficaz de la interacción Compton [24]  
a) con respecto al ángulo de dispersión para diferentes energías del cuanto  $\gamma$  incidente  
b) con respecto a la energía del cuanto  $\gamma$  incidente.

En la figura 3.9a puede observarse que, para cada valor de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente, hay dos hemisferios simétricos en el límite de  $\alpha = 0$  para el cuanto  $\gamma$  saliente, uno hacia delante y otro hacia atrás, que disminuye a medida que la energía del cuanto  $\gamma$  incidente se hace mayor. La máxima probabilidad de emisión siempre tiene lugar en la dirección del cuanto  $\gamma$  incidente. En la figura 3.9b se observa la disminución de la sección eficaz con el logaritmo de la energía y que hay una región de la misma entre 100 keV y aproximadamente 2 MeV para la que dicha disminución es prácticamente constante. Por debajo de 100 keV el incremento de la sección eficaz disminuye progresivamente.

Se puede calcular la atenuación Compton de un haz de cuantos  $\gamma$  en función de la sección eficaz de interacción que sigue una distribución exponencial y que conviene expresar en función del coeficiente de atenuación lineal. Dicho coeficiente de atenuación, habitualmente conocido por  $\mu$  expresa la probabilidad de ocurrencia de la interacción por unidad de grosor atravesada por el haz de cuantos  $\gamma$  debido a la dispersión Compton. Viene dado por:

$$\mu = \frac{\rho N_A}{A} \sigma, \quad (3.20)$$

En donde  $\rho$  es la densidad del material,  $N_A = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$  - el número de Avogadro y  $A$  la masa atómica del material seleccionado.

#### Factores que limitan la resolución espacial.

La resolución espacial en los sistemas Compton procede del ensanchamiento del CoR cuya distribución de probabilidad angular es función del ángulo de dispersión.

Tomamos como resolución el ancho a la mitad de la altura –FWHM- de esta distribución angular. Las contribuciones a la resolución angular tienen su origen en:

1. El ensanchamiento Doppler. Las ecuaciones (3.1) y (3.15) asumen que el electrón está en reposo antes de la interacción y sin embargo este tiene un movimiento aleatorio dentro del átomo o del cristal. Debido a la simetría de la dispersión Compton la magnitud relevante es  $p_z$ , la componente del momento del electrón  $\vec{p}$  paralela a  $\vec{q}$ , el momento de dispersión, que es la diferencia entre los momentos del cuanto  $\gamma$  dispersado e incidente,

$$\vec{q} = \vec{k}_{\gamma_2} - \vec{k}_{\gamma_1} \quad (3.21)$$

La ecuación (4.8) se convierte en:

$$\sin^2 \frac{\theta}{2} = \frac{m_e c^2 E_{e_2^-}}{2E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-})} - \Delta_{\vec{p}} \quad (3.22)$$

$$\Delta_{\vec{p}} = \frac{p_z c q c}{2E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-})} \quad (3.23)$$

Donde  $qc$  es la magnitud del momento de dispersión

$$qc = \sqrt{E_{\gamma_1}^2 - 2E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-}) \cos \theta + (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-})^2} \quad (3.24)$$

Por tanto el valor  $p_z$  para un par dado  $(E_{e_2^-}, \theta)$  es:

$$p_z(E_{e_2^-}, \theta) = \frac{1}{qc} (E_{e_2^-} m_e c^2 - (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-}) E_{\gamma_1} (1 - \cos \theta)) \quad (3.25)$$

La probabilidad diferencial  $J(p_z)$  para cada valor de  $p_z$ , denominada como el perfil Compton se da tabulada en [25]. Cada orbital atómico tiene un perfil Compton diferente y por tanto para una evaluación precisa del efecto hay que evaluar la probabilidad de encontrar un electrón de ese orbital.

Para determinar la sección eficaz diferencial teniendo en cuenta el efecto Doppler y conociendo que la componente del momento del electrón es independiente de la energía transferida a él cuando se dispersa en un ángulo  $\theta$  en función de  $\frac{d\sigma_c}{dE_{e_2^-}}$  se puede escribir,



$$\frac{d^2\sigma_c}{dE_{e_2^-} dp_z} = \frac{d\sigma_c}{dE_{e_2^-}} J(p_z) \quad (3.26)$$

Y haciendo un cambio de variables, se obtiene:

$$\frac{d^2\sigma_c}{dE_{e_2^-} d\theta} = \frac{d^2\sigma_c}{dE_{e_2^-} dp_z} \left| \frac{dp_z}{d\theta} \right| = \frac{d\sigma_c}{dE_{e_2^-}} J(p_z) \left| \frac{dp_z}{d\theta} \right| \quad (3.27)$$

Sustituyendo los valores de la formula (3.18) obtenemos la sección eficaz Klein-Nishina doble diferencial teniendo en cuenta el efecto Doppler,

$$\frac{d^2\sigma}{dE_{e_2^-} d\theta} = \pi r_0^2 \frac{mc^2}{E_{\gamma_1}^2 (qc)^2} \left( 1 + \left( 1 - \frac{mc^2 E_{e_2^-}}{E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-})} \right) + \frac{E_{e_2^-}^2}{E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-})} \right) \left| \sin \theta \cdot E_{\gamma_1} (E_{\gamma_1} - E_{e_2^-}) (p_z c + qc) \right| J(p_z) \quad (3.28)$$

El ensanchamiento Doppler afecta a los electrones del material donde ocurre la dispersión Compton a los cuales es transferida la energía y origina que el borde Compton deje de ser la máxima energía cedida a estos y se suavice debido a que el movimiento del electrón contribuye a su momento.

De la comparación del ensanchamiento Doppler en la dispersión Compton para diferentes materiales no se puede deducir que exista una dependencia simple del número atómico  $Z$ . En los materiales de alta  $Z$ , los electrones internos están fuertemente enlazados al núcleo y pueden encontrarse altos momentos, pero ellos representan solo una pequeña porción de los electrones que sufren la dispersión Compton. Por tanto, el análisis de este efecto debe hacerse para cada material.

2. La resolución energética en el detector Compton. La resolución energética del detector donde se produce la dispersión Compton también influye en la indeterminación de la posición de la fuente. De la fórmula (3.15) puede deducirse la dependencia de la indeterminación del ángulo de dispersión ( $\Delta\theta_{\Delta E}$ ) de la resolución en energía ( $\Delta E_{e_2^-}$ ):

$$\Delta\theta_{\Delta E} = \frac{\Delta E_{e_2^-}}{\sin \theta} \frac{m_e c^2}{E_{\gamma_1}^2} \left( 1 + \frac{E_{\gamma_1}}{m_e c^2} (1 - \cos \theta) \right)^2 \quad (3.29)$$

3. La contribución de la geometría. En la indeterminación de la resolución angular y por tanto de la posición de la fuente influyen varios parámetros constructivos del sistema de detección como son, el ancho y grosor de las unidades de

detección del detector Compton, la distancia entre él y el sistema PET, así como la resolución espacial del este último de acuerdo a las siguientes relaciones [26]:

$$D_{\text{det}_{1-2}} \tan(\theta + \Delta\theta_a) = a' + D_{\text{det}_{1-2}} \tan(\theta + \Phi) \quad (3.30)$$

$$D_{\text{det}_{1-2}} \tan(\theta + \Delta\theta_d) = (D_{\text{det}_{1-2}} + 0,5d) \tan \theta \quad (3.31)$$

$$D_{\text{det}_{1-2}} \tan(\theta + \Delta\theta_{FWHM_{\text{det}2}}) = D_{\text{det}_{1-2}} \tan \theta + FWHM_{\text{det}2} \quad (3.32)$$

En donde,

$D_{\text{det}_{1-2}}$  es la separación entre el detector 1 y 2

$\theta$  el ángulo de dispersión,

$a' = \frac{a}{2}$ ,  $a$  el ancho de la unidad de detección del detector 1

$\Phi$  el ángulo entre la posición de la fuente y  $a'$

$d$  el grosor del detector 1

$FWHM_{\text{det}2}$ , la resolución espacial en el detector 2 para cuantos gamma incidentes en ángulo  $\theta$ .

En general la minimización del error corresponde a la situación:  $\Delta\theta \sim 0$ ,  $\cos \Delta\theta \sim 1$  y  $\sin \Delta\theta \sim 0 \Rightarrow \Delta\theta$  lo que proporciona:

$$\Delta\theta_a = \frac{a}{2D_{\text{det}_{1-2}}} + \tan(\theta + \Phi) - \tan \theta \quad (3.33)$$

$$\Delta\theta_d = \frac{d \tan \theta}{2D_{\text{det}_{1-2}}} \quad (3.34)$$

$$\Delta\theta_{FWHM_{\text{det}2}} = \frac{FWHM_{\text{det}2}}{D_{\text{det}_{1-2}}} \quad (3.35)$$

La contribución combinada de los 3 factores a la degradación de la exactitud del cono se calcula a partir de la suma de los cuadrados de sus tangentes añadiendo la que proviene de la resolución energética del primer detector. El término  $\Delta\theta_d$  se multiplica por 4 teniendo en cuenta la alta variabilidad de la probabilidad de dispersión y escape del cuanto  $\gamma$  incidente a lo largo del grosor del primer detector [26].

$$\tan^2 \Delta\theta = \tan^2 \Delta\theta_a + 4 \tan^2 \Delta\theta_d + \tan^2 \Delta\theta_{FWHM_{\text{det}2}} + \tan^2 \Delta\theta_{\Delta E} \quad (3.36)$$

Por tanto,

$$\Delta\theta = \arctan g \sqrt{\left(\tan^2 \Delta\theta_a + 4 \tan^2 \Delta\theta_d + \tan^2 \Delta\theta_{FWHM_{det2}} + \tan^2 \Delta\theta_{\Delta E}\right)} \quad (3.37)$$

### 3.2.3. Fotoabsorción.

Para las energías entre 10 keV y 2 MeV además de la interacción Compton hay que considerar la fotoabsorción. En el sistema de detección propuesto es importante minimizar su ocurrencia en el primer detector, donde el proceso fundamental debe ser la dispersión Compton y debe constituir la interacción fundamental en el segundo detector. Esto deber ser tenido en consideración para la selección tanto en el tipo de material a emplear como en el grosor de los mismos.

En la fotoabsorción el cuanto  $\gamma$  incidente es completamente absorbido por el átomo y es liberado un electrón con energía cinética aproximadamente igual a la energía del cuanto  $\gamma$  incidente. Una parte de la energía se emplea en extraer el electrón del orbital y el subsiguiente reacondicionamiento de los electrones del átomo produce radiación secundaria (rayos X o electrones Augier). La distribución angular del fotoelectrón es isotrópica debido a la absorción por el átomo del momento del cuanto  $\gamma$  incidente. No existe una expresión analítica de la dependencia del coeficiente de atenuación  $\mu$  para todo el rango de energías del cuanto  $\gamma - E_{\gamma_i}$  - y el número atómico  $Z$  del material y de forma aproximada en [27] se plantea la expresión 3.38, donde el exponente  $n$  varía entre 4 y 5 dependiendo de  $E_{\gamma_i}$ :

$$\mu \propto \rho \frac{N_A}{A} \frac{Z^n}{E_{\gamma_i}^{3,5}} \quad (3.38)$$

En donde  $\rho$ : densidad del material del detector

$N_A$ : número de Avogadro

$A$ : la masa atómica del material del detector

En la figura 3.10a se representa la comparación de este coeficiente en un rango energético de 1 keV hasta 1 MeV para diferentes materiales semiconductores de posible utilización como primer detector de la dispersión Compton y en la figura 3.10b la probabilidad de interacción Compton respecto a la probabilidad total de interacción para dichos semiconductores en dependencia de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente [28, 29]. Como se observa en esta gráfica la porción de interacción Compton con respecto a la suma de todos los procesos de interacción es menor en el CZT en comparación con el

Silicio y Germanio. No obstante a ello la eficiencia de la simple interacción Compton es significativamente mayor en el CZT.

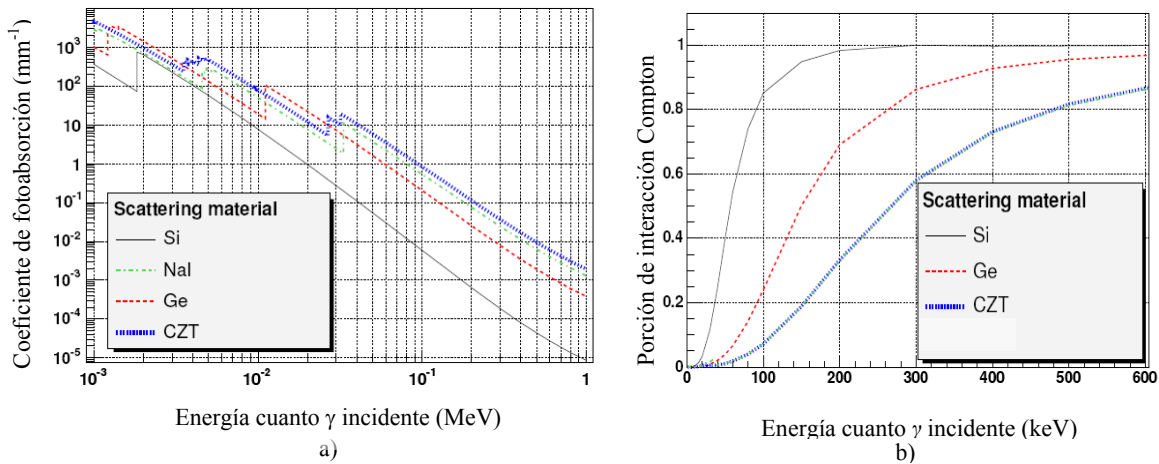


Figura 3.10: a) Coeficiente de fotoabsorción para diferentes materiales empleados como detectores [28].  
 b) Relación de probabilidad de dispersión Compton respecto a la probabilidad total de interacción [29].

Se hace necesario por tanto, en la definición de los parámetros del sistema PET-Compton realizar una cuidadosa selección del material y grosor de los detectores frontal y posterior de la dispersión Compton de manera que se maximice la probabilidad la dispersión Compton en el primero y la de fotoabsorción en el segundo.

### 3.3. Campo de probabilidad de emisión y la probabilidad de coincidencias $e^+\gamma$ del sistema PET-Compton.

Se han examinado con anterioridad los factores limitantes de la resolución espacial de los procesos de aniquilación positrónica y dispersión Compton. Con el propósito de evaluar las ventajas del funcionamiento del sistema conjunto PET-Compton en cuanto a la posibilidad de obtención de mejores valores de resolución espacial manteniendo valores aceptables de sensibilidad se presenta a continuación un análisis del campo de probabilidad de emisión y la probabilidad de coincidencias  $e^+\gamma$  que posteriormente será aplicado al sistema experimental propuesto.

#### 3.3.1. Campo de probabilidad de emisión $e^+\gamma$ .

Como se ha descrito tanto los sistemas PET como Compton presentan incertidumbres intrínsecas relacionadas con los propios procesos físicos de interacción y errores inherentes a las limitaciones tecnológicas actuales. Estas amplían el campo de

probabilidad de emisión a la intersección de un campo cilíndrico de la LoR del PET con un campo cónico ensanchado del CoR Compton, tal como se muestra en la figura 3.11.

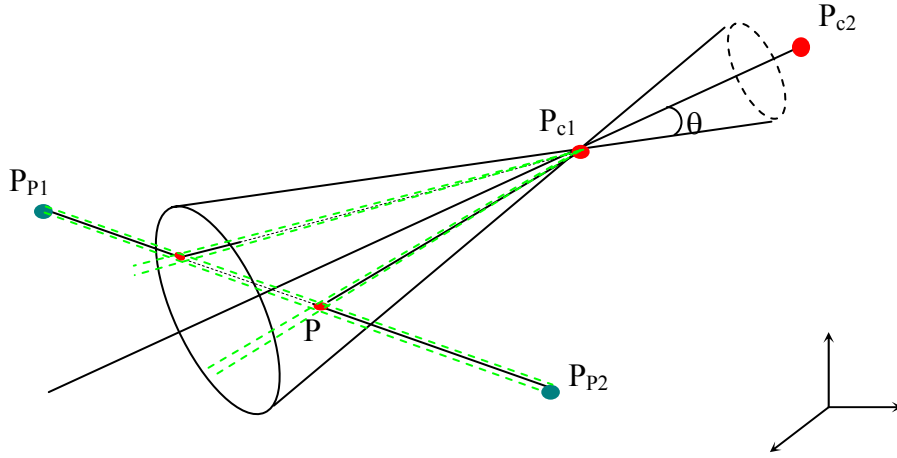


Figura 3.11: Campo total de probabilidad emisión LoR PET-cono Compton.

En función de las coordenadas \$(X\_{c1}, Y\_{c1}, Z\_{c1})\$ y \$(X\_{c2}, Y\_{c2}, Z\_{c2})\$ del punto \$P\_{c1}\$ y \$P\_{c2}\$ de y el ángulo \$\theta\$ de dispersión Compton determinado por la ecuación (3.14), la ecuación de los ejes del cono es [30],

$$\frac{X - X_{c1}}{X_{c2} - X_{c1}} = \frac{Y - Y_{c1}}{Y_{c2} - Y_{c1}} = \frac{Z - Z_{c1}}{Z_{c2} - Z_{c1}} \Rightarrow \frac{X - X_{c1}}{A} = \frac{Y - Y_{c1}}{B} = \frac{Z - Z_{c1}}{C} \quad (3.39)$$

En donde,

\$A = X\_{c2} - X\_{c1}\$, \$B = Y\_{c2} - Y\_{c1}\$, \$C = Z\_{c2} - Z\_{c1}\$, son los coeficientes que definen la dirección

La línea entre un punto \$(x, y, z)\$ de la región volumétrica adyacente de emisión probable y el punto de interacción en el detector Compton \$(X\_{c1}, Y\_{c1}, Z\_{c1})\$ viene dada por la ecuación,

$$\frac{X - X_{c1}}{x - X_{c1}} = \frac{Y - Y_{c1}}{y - Y_{c1}} = \frac{Z - Z_{c1}}{z - Z_{c1}} \Rightarrow \frac{X - X_{c1}}{A'} = \frac{Y - Y_{c1}}{B'} = \frac{Z - Z_{c1}}{C'} \quad (3.40)$$

En donde,

\$A' = x - X\_{c1}\$, \$B' = y - Y\_{c1}\$, \$C' = z - Z\_{c1}\$,

y la región volumétrica adyacente de emisión cerca de la superficie cónica del campo probable de emisión debe satisfacer la siguiente condición:

$$\cos(\theta + \Delta\theta) \leq \frac{AA' + BB' + CC'}{\sqrt{A^2 + B^2 + C^2} \sqrt{A'^2 + B'^2 + C'^2}} \leq \cos(\theta - \Delta\theta), \quad (3.41)$$

Siendo  $\pm \Delta\theta$  la incertidumbre resultante de la resolución energética finita del detector Compton, la resolución espacial del detector PET y las provocadas por la configuración geométrica del sistema (ecuación 3.37).

El análisis del campo de probabilidad de emisión cilíndrico para las coordenadas de los puntos  $P_{P1}$  ( $X_{P1}, Y_{P1}, Z_{P1}$ ) y  $P_{P2}$  ( $X_{P2}, Y_{P2}, Z_{P2}$ ) en el PET es similar. La ecuación de los ejes en un campo cilíndrico es,

$$\frac{X - X_{P1}}{X_{P2} - X_{P1}} = \frac{Y - Y_{P1}}{Y_{P2} - Y_{P1}} = \frac{Z - Z_{P1}}{Z_{P2} - Z_{P1}} \Rightarrow \frac{X - X_{P1}}{A} = \frac{Y - Y_{P1}}{B} = \frac{Z - Z_{P1}}{C} \quad (3.42)$$

La región volumétrica adyacente probable cae dentro de una distancia  $\delta \approx \delta_t$  (la incertidumbre en posición asociada al PET, calculada por medio de la fórmula (3.12)).

Definiendo

$$\begin{aligned} A'_1 &= X_{P1} - x, & A_1 &= X_{P1} - X_{P2}, \\ B'_1 &= Y_{P1} - y, & B_1 &= Y_{P1} - Y_{P2}, \\ C'_1 &= Z_{P1} - z, & C_1 &= Z_{P1} - Z_{P2} \end{aligned} \quad y$$

La distancia perpendicular desde los ejes del cilindro para una región volumétrica adyacente con coordenadas  $(x, y, z)$  es,

$$DP = \sqrt{\left( A_1'^2 + B_1'^2 + C_1'^2 \right) - \frac{\left( A_1 A_1' + B_1 B_1' + C_1 C_1' \right)^2}{A^2 + B^2 + C^2}} \quad (3.43)$$

y consecuentemente la región volumétrica de la intersección del cono y el cilindro en el sistema PET+Compton debe satisfacer dicha ecuación y la ecuación (3.41).

Por consiguiente los factores de peso para la región volumétrica adyacente de emisión probable que satisfacen las ecuaciones (3.41) y (3.43) van a depender de la distancia perpendicular  $\delta$  del cilindro y la dispersión angular del cono  $\Delta\theta$ , calculadas para un sistema en específico por las fórmulas (3.12) y (3.37) respectivamente.

El espacio posible de incertidumbres de las intersecciones PET-Compton viene dado por el área sustentada entre los conos de ángulos  $(\theta+\Delta\theta)$  y  $(\theta-\Delta\theta)$  y las posibles LoR asociables a la interacción PET.

Las distribución de probabilidades en el espacio posible de interacciones Compton depende fundamentalmente de las distribuciones de la dispersión en energías del detector Compton y del efecto Doppler. Si bien la primera se puede aproximar a una gaussiana, la dispersión Doppler difiere de ella, y por lo tanto la distribución de probabilidades en el espacio posible de interacciones Compton solo se aproximará a una función gaussiana en el caso de que la dispersión en energías del detector sea mucho más significativa que la dispersión Doppler. Esta función de distribución estará referida a la variable definida por la distancia al punto correspondiente a  $\Delta\theta=0$  en un eje normal a la dirección definida por el cono Compton más probable (eje  $y'$  en la figura 3.12).

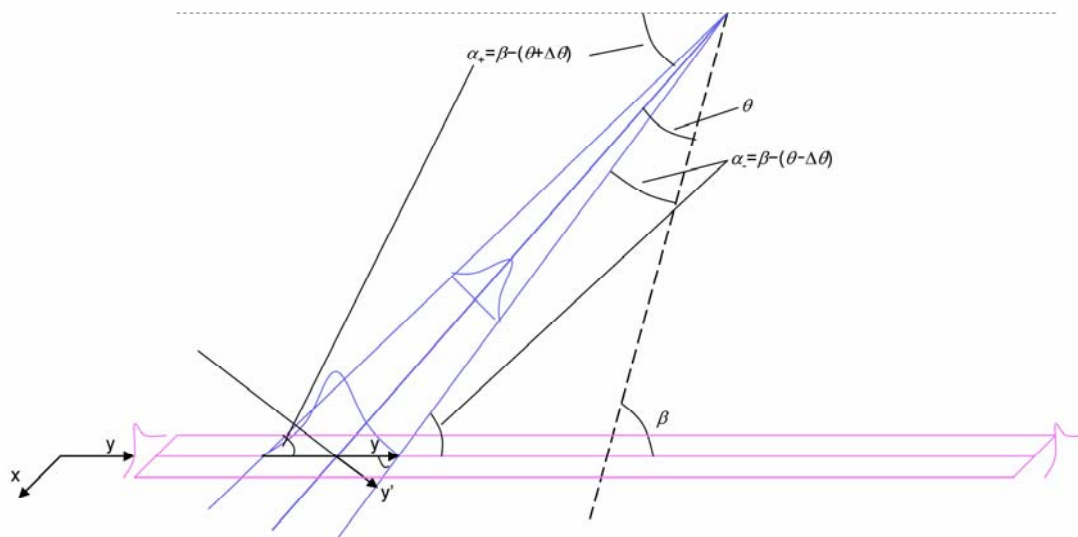


Figura 3.12: Representación espacial de las funciones de distribución de incertidumbres con aproximación gaussiana del sistema PET-Compton.

La función de distribución de incertidumbres en la LoR de la interacción PET es difícil de estimar (ver epígrafe 3.2.1). Supongamos que es una función gaussiana y que las posibles LoR son paralelas a la más probable, aquella que une los centros de los detectores PET activados.

La probabilidad de la intersección PET-Compton asociada a un determinado ángulo Compton y una determinada LoR vendrá entonces dada por el producto de probabilidades en los espacios Compton y PET, puesto que ambos sucesos no están

correlacionados. Así, la función bidimensional de densidad de probabilidad de intersecciones PET-Compton se puede tratar como producto de dos funciones de una dimensión.

Consideramos un sistema de ejes ortogonal en el que el eje  $x$  define el espacio posible PET y el eje  $y$  es perpendicular al mismo. Si el ángulo sustentado entre la LoR más probable y el eje del cono Compton lo nombramos como  $\beta$ , el ángulo que forma el eje  $y$  y la dirección  $y'$  (la que define la dirección ortogonal a la dirección Compton más probable) será:  $\alpha_{\pm} = \beta - (\theta \pm \Delta\theta)$ , según estemos a la izquierda (-) de la posición de intersección más probable, o a la derecha (+). La relación entre las magnitudes en los ejes  $y$  e  $y'$  será:

$$y' \approx y \cos\left(\pi - \frac{\pi}{2} - \alpha\right) = y \sin \alpha \quad (3.44)$$

(Dicha expresión es aproximada ya que el triángulo que se puede ver en la imagen no es exactamente rectángulo).

Si  $\sigma_c$  y  $\sigma_p$  definen respectivamente las funciones de distribución de probabilidades Compton y PET dadas por nuestras aproximaciones, la densidad de probabilidad en el espacio de intersecciones será:

$$P(x, y) = P_p(x) \cdot P_c(y) \approx \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma_p^2}\right) \cdot \exp\left(-\frac{(y')^2}{2\sigma_c^2}\right) = \exp\left(-\left(\frac{x^2}{2\sigma_p^2} + \frac{y^2 \sin^2 \alpha_{\pm}}{2\sigma_c^2}\right)\right) \quad (3.45)$$

### 3.3.2. Probabilidad de coincidencias $e^+\gamma$ .

El requerimiento de que los eventos detectados tengan una componente PET al tiempo que el cuanto  $\gamma$  adicional se observe, reduce la sensibilidad (relativa a la simple observación PET) de la detección debido principalmente a razones de aceptación geométrica.

Existen varios factores que reducen la sensibilidad de la detección de un cuanto  $\gamma$  aislado. Entre ellos se encuentran [30]:

- La absorción en el tejido.
- El ángulo sólido, la penetración y la doble dispersión en el detector Compton.



- La compatibilidad geométrica: detector Compton-detector PET.
- La penetración en el detector PET.

Absorción en el tejido-  $P_{Noabs.tej.}$

La atenuación de un haz de cuantos gamma monoenergético colimado  $n$  es: [31]

$$n = n_0 e^{-\mu x} \quad (3.46)$$

En donde  $\mu$  es el coeficiente de absorción lineal ( $\text{cm}^{-1}$ ) y  $x$  el espesor de materia.

En la figura 3.13 podemos observar la disminución del coeficiente de atenuación  $\mu$  con el aumento de la energía incidente para diferentes materiales.

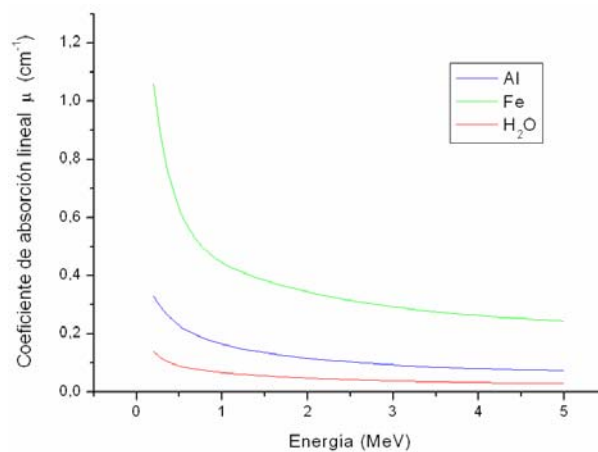


Figura 3.13: Coeficiente de absorción lineal  $\mu$  para diferentes energías gamma en diferentes materiales.

Las energías del cuanto  $\gamma$  que acompaña al positrón en el sistema PET-Compton son cercanas al MeV y por tanto la incidencia del factor de absorción en el tejido en la reducción de la sensibilidad es menor a la que resulta de los cuantos  $\gamma$  de 511 keV de la aniquilación positrónica. La relación de las probabilidades promedios con respecto a 511 keV de que no exista absorción en el tejido será:

$$\frac{e^{-\mu x}}{e^{-\mu_{511} x}} = e^{-(\mu - \mu_{511})x} \quad (3.47)$$

Ángulo sólido en el detector Compton-  $P_{angsoldet.}$

La figura 3.14 ilustra la posible geometría del detector Compton en forma de anillo que cubre totalmente el campo de visión y para la cual se expresa la probabilidad de detección de acuerdo a la fórmula (3.48):

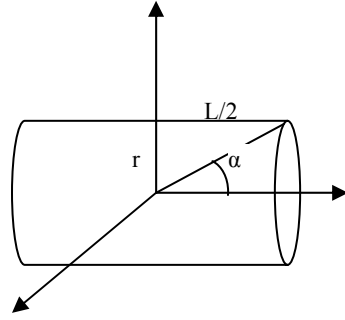


Figura 3.14: Representación geométrica del anillo de detectores Compton.

$$P_{\text{det}} = \frac{4\pi r^2 \int_{-\cos \alpha}^{+\cos \alpha} d \cos \alpha \int_0^{2\pi} d\phi}{4\pi r^2 \int_{-1}^1 d \cos \alpha \int_0^{2\pi} d\phi} = \frac{2 \cos \alpha}{2} = \cos \alpha \quad (3.48)$$

Sustituyendo los valores del  $\cos \alpha$  para la geometría de la figura 3.14

$$\cos \alpha = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{2r}{L}\right)^2}} \quad (3.49)$$

Penetración en el detector Compton-  $P_{\text{Comp}}$ .

Para disminuir la probabilidad de la doble dispersión Compton en el detector frontal de la dispersión Compton es conveniente limitar la probabilidad de dispersión Compton a valores menores del 20 %. Para ello es ventajoso trabajar con materiales de menor  $Z$  y en caso contrario disminuir en lo posible su grosor.

Doble dispersión en el detector Compton-  $P_{\text{NDobCompt}}$ .

La probabilidad de doble dispersión Compton tendrá en cuenta el espesor del material que recorre el cuanto  $\gamma$  después de la primera dispersión, el cual a su vez depende del ángulo de dispersión y del punto de ocurrencia de esta. El proceso se ilustra en la figura 3.15. En la misma suponemos que el cuanto  $\gamma$  incide en un ángulo  $\theta_1=30^\circ$  y que la primera dispersión ocurre en la mitad del espesor del detector a un ángulo  $\theta_2= 30^\circ$ .

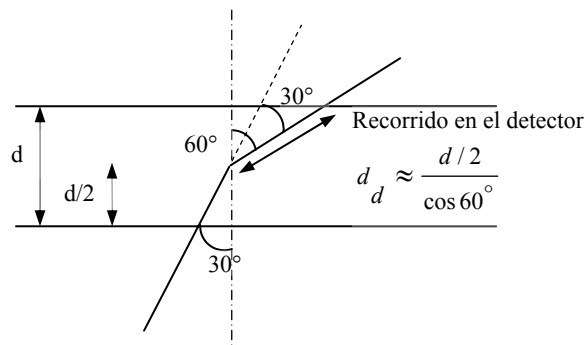


Figura 3.15: Geometría asociada a la posible doble dispersión en el detector Compton.

Para el recorrido  $d_d$  después de la dispersión tendremos una probabilidad aproximada de evitar la doble dispersión en el mismo espesor del detector del 80 %. Por tanto la probabilidad de la doble dispersión Compton no deseada estará dada por la multiplicación de ambas probabilidades ( $0,2 \times 0,8 = 0,16$ ) y se incrementará proporcionalmente en la medida en que se incrementa la probabilidad de la dispersión Compton. Se debe tener en cuenta también que ambas probabilidades son funciones de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente para cada espesor del detector.

Compatibilidad geométrica: detector PET -detector Compton-  $P_{geom}$ .

La probabilidad de detección de un cuanto  $\gamma$  que sufre la dispersión Compton en el primer detector y se absorba en el segundo está afectada por varios factores representados esquemáticamente en la figura 3.16.

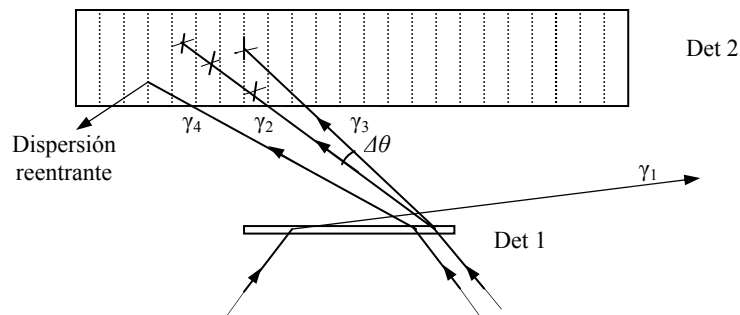


Figura 3.16: Diagrama de las interacciones más significativas de los cuantos  $\gamma$  incidentes para la dispersión Compton

Se observa que los cuantos  $\gamma$  que se dispersan en ángulos muy grandes en relación a la cobertura del detector 2 (posterior) como  $\gamma_1$ , no se detectan por el sistema. Los cuantos dispersados oblicuamente ( $\gamma_2$  y  $\gamma_3$ ) con ambigüedad en la profundidad de interacción en el detector 2 pueden provocar indefinición en la posición y por tanto una pérdida de precisión en la orientación del campo de probabilidad de emisión del cono Compton,

que en principio se puede reducir incrementando la distancia entre ambos detectores y subdividiendo dicho detector en unidades más pequeñas (línea de puntos). El cuanto  $\gamma_4$  que no deja toda su energía en el detector también provoca un error en el cálculo de las coincidencias en correspondencia con la fracción de la pérdida energética.

Penetración en el detector PET-  $P_{penetr2}$ .

Para una mejor cuantificación del valor total de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente y por tanto una más exacta identificación de la coincidencias tanto PET como Compton es conveniente contar con detectores posteriores con alto poder de frenado para energías alrededor del MeV que absorban totalmente los cuantos  $\gamma$  que los alcancen.

Evaluación de la probabilidad total de coincidencias  $e^+e^-$ .

Teniendo en cuenta todos los factores anteriormente expresados podemos plantear la probabilidad de medición de una coincidencia simple Compton (dispersión Compton en el detector frontal y absorción en el detector posterior) como:

$$P_{TC} = P_{Noabs.tej} \cdot P_{angsoldet1} \cdot P_{Comp} \cdot P_{NDobCompt} \cdot P_{geom} \cdot P_{penetr2} \quad (3.50)$$

Para un evento PET de cuantos  $\gamma$  de 511 keV producto de la aniquilación positrónica la probabilidad de ocurrencia será:

$$P_{PET\gamma1} = P_{Noabs.tej} \cdot P_{angsoldet2} \cdot P_{geom} \cdot P_{penetr2} \quad (3.51)$$

Entonces la probabilidad de detección de los dos cuantos  $\gamma$  en coincidencia a un ángulo de  $180^\circ$  en direcciones opuestas es igual a:

$$P_{TPET} = P_{TPET\gamma1} \cdot P_{TPET\gamma2} \quad (3.52)$$

Hay que tener en cuenta que la probabilidad de ocurrencia del evento simple  $P_{PET\gamma1}$  es igual a la calculada por la fórmula (3.52), sin embargo considerando la geometría del anillo de detectores y que  $\gamma_1$  incide y es detectado en los detectores entonces la probabilidad de detección  $P_{PET\gamma2}$  se incrementa debido a la correlación angular directa entre ambos  $\gamma$ , entonces

$$P_{PET\gamma2} = P_{Noat.tej} \cdot P_{factCorr} \cdot P_{geom} \cdot P_{penetr2} \quad (3.53)$$

siendo para una fuente colocada en el centro de coordenadas de ambos anillos detectores  $P_{\text{factCorr}} = 1$

En consecuencia la probabilidad de ocurrencia de coincidencias  $e^+\gamma$  se expresa en la siguiente fórmula:

$$P_{e^+\gamma} = P_{\text{TC}} \cdot P_{\text{TPET}} \quad (3.54)$$

La probabilidad de ocurrencia de la coincidencia  $e^+\gamma$  disminuye con respecto a los eventos solo Compton o solo PET debido a la necesaria coincidencia temporal de ambos. El sistema PET-Compton tiene la ventaja de lograr una reducción considerable del campo de probabilidad de emisión que se restringe, como se ha analizado con anterioridad, a la intersección de un cilindro (incertidumbre LoR-PET) con el espacio entre dos conos (incertidumbre CoR-Compton) permitiendo predecir la obtención de una mejor resolución energética que la que poseen los sistemas de imagen nuclear solo PET ( $\sim$  mm). Para validar estas predicciones se ha diseñado, modelado y probado experimentalmente un sistema PET-Compton que utiliza los adelantos tecnológicos actuales en la detección de radiaciones ionizantes.

### 3.4. Sistema experimental PET-Compton.

El sistema experimental incluye detectores semiconductores matriciales de CdZnTe (CZT) como detector frontal de la dispersión Compton los cuales poseen una alta resolución energética y espacial y un PET para animales “ClearPET” de alta resolución espacial (1,25 mm nominal) que utiliza centelladores de LYSO-LuYAP los cuales actúan como detector posterior de cámara Compton y a la vez como detectores de la aniquilación positrónica.

#### 3.4.1. Detector de CZT.

El importante requerimiento de obtener una sensibilidad aceptable para los cuantos  $\gamma$  de energías alrededor del MeV de los isótopos seleccionados ha condicionado la selección del semiconductor CZT como detector frontal para las coincidencias Compton. Este material presenta una mayor eficiencia para la dispersión Compton simple y además es posible obtener dispositivos de mayor grosor (hasta 5-10 mm).

En el diseño del detector de CZT se tuvo en consideración que debe cumplir con los siguientes requerimientos: alta resolución espacial, alta resolución energética, alta eficiencia para la dispersión Compton (en el rango de 15 keV a 1 MeV) y alta resolución temporal. Creemos necesario subrayar que aunque la resolución espacial alcanzable en los detectores semiconductores depende básicamente del tamaño de las unidades de detección (píxeles), en el CZT, existen dos factores adicionales que pueden ayudar a optimizarla. El primero es la llamada capacidad de resolución sub-píxel, por medio del estudio de la proporción relativa de carga depositada en cada uno de los píxeles vecinos que colectan la carga total producida en la interacción, y el segundo factor más importante aún, la posibilidad en los detectores de CZT matriciales de corregir la señal conociendo la profundidad de interacción por medio de la relación de la señal obtenida del cátodo común y la señal del píxel.

El detector CZT utilizado fue fabricado por la empresa Bruker Baltic de Letonia a partir de monocristales obtenidos de la Yinnel Tech estadounidense y está compuesto por una matriz de píxeles de 24 x 24 de 300  $\mu\text{m}$  y de 5 mm de grosor. La composición estequiométrica del semiconductor seleccionado es  $\text{Cd}_{0,8}\text{Zn}_{0,2}\text{Te}$  - y su densidad  $\rho=5,85 \text{ g/cm}^3$ . Estos cristales cumplen con los requerimientos exigidos al proveedor como la resistividad de  $1 \cdot 10^{10}$  a  $3 \cdot 10^{10} \Omega \cdot \text{cm}$  y el producto movilidad.tiempo de vida ( $\mu_e \tau_e$ ) de  $3 \cdot 10^{-3}$  to  $5 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{V}$ .

La fabricación se llevó a cabo con la utilización de monocristales sobre los cuales se depositan por evaporación heterocapas de Au-Ni-Au que metalizan el área sensible de los píxeles y una rejilla de enfoque alrededor de ellos (encargada de focalizar la carga producida por la radiación hacia los ánodos pixelados). El dispositivo metal-semiconductor se construyó mediante la deposición de la primera capa de Au. La capa de Ni y la segunda de de Au se disponen para conseguir un contacto que evite la difusión del compuesto de plata que se utiliza en el proceso de soldadura por esferas (bump-bonding) para su conexión eléctrica. El espesor total de la heterocapa metálica depositada en la cara de los píxeles es de 0.17  $\mu\text{m}$ , siendo la capa de Au del cátodo de 0.08  $\mu\text{m}$ . Como protección de las superficies en contacto con la atmósfera posee una capa de polímero de 1  $\mu\text{m}$  de espesor. La señal procedente de los ánodos (píxeles) es de carga negativa, con corriente de fuga del orden de 50 pA y capacidad del orden de 1 pF; en el cátodo la señal es positiva, con corrientes de fuga del orden de 50 nA y capacidad

del orden de 100 pF. La figura 3.17 muestra las características eléctricas del detector con rejilla de enfoque.

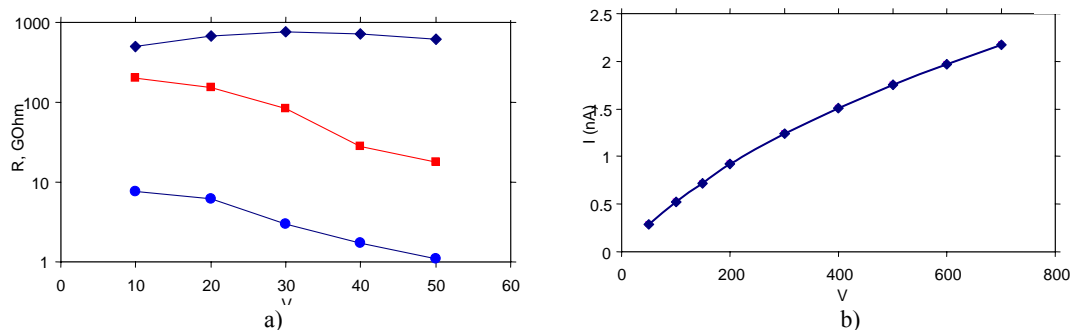


Figura 3.17: Características eléctricas del detector con rejilla de enfoque, a) Valores de resistividad en la cara de los píxeles  $\blacklozenge$  píxel-píxel;  $\bullet$  anillo de guarda-rejilla de enfoque;  $\blacksquare$  píxel-rejilla de enfoque. b) Curvas I-V correspondientes al cátodo.

En la figura 3.18 se muestra la topología del detector. Por una cara del cristal la matriz de ánodos pixelados y por la otra el cátodo, compuesto por un electrodo continuo que cubre toda la cara opuesta.

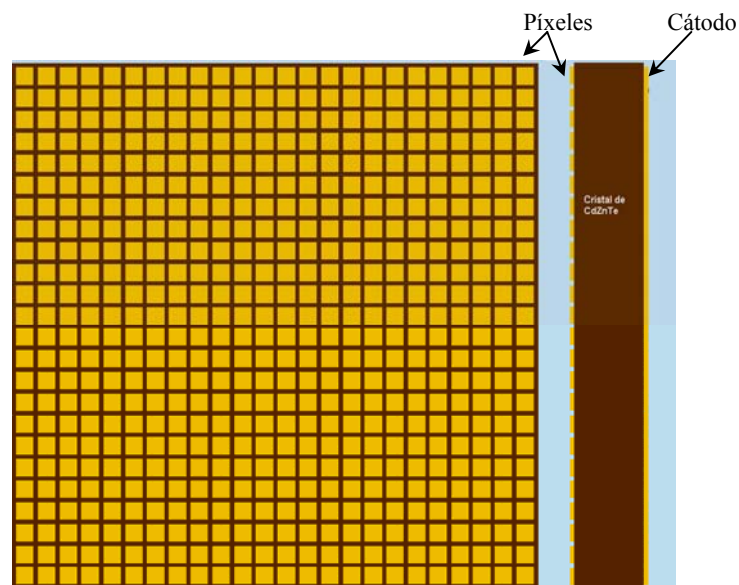


Figura 3.18: Esquema de la topología del detector matricial de CdZnTe.

La electrónica de lectura fue desarrollada a pedido, en concordancia con los requerimientos específicos de este trabajo, por la empresa noruega Gamma Medica-Ideas [32] y está compuesta por un circuito integrado de aplicación específica (ASIC) el VATA210P [33, 34]. Este está compuesto por 576 canales de lectura (una matriz bidimensional de 24x24). La conexión detector-ASIC se realizó por medio de esferas de soldadura. Una fotografía del detector CZT se muestra en la figura 3.19a y el esquema de montaje con el ASIC en 3.19b.

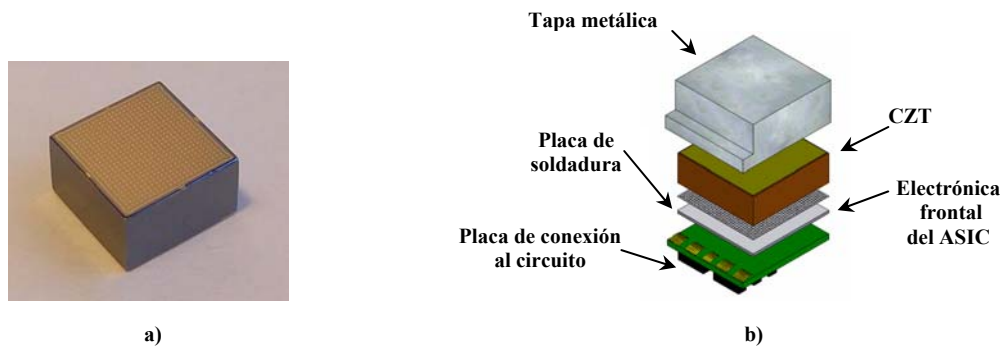


Figura 3.19: Representación del detector compacto de CZT utilizado en la simulación ideal, a) Fotografía del detector ensamblado mostrando los ánodos (pixelados), b) Esquema del montaje.

El diseño del ASIC permite la lectura independiente de las señales provenientes de los 24x24 ánodos del detector CZT y la señal del cátodo en paralelo. Cada canal de lectura se conecta por corriente directa (DC) a los píxeles correspondientes (con carga negativa) mediante soldaduras por esferas (bump-bonding) y realiza la medición y discriminación de la energía. El ASIC posee además un canal frontal separado (de carga positiva) para la conexión por corriente alterna (AC) de la salida de lectura de la señal del cátodo en paralelo.

El patrón de conexión del detector con el ASIC VATA210P, se muestra en la figura 3.20a y en la 3.20b la fotografía de varias unidades de este circuito integrado.

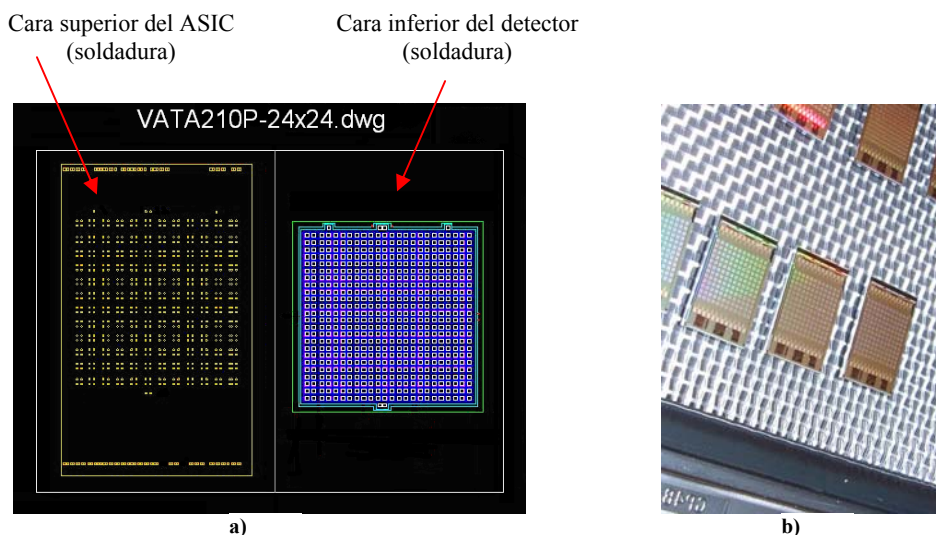


Figura 3.20: ASIC-VATA210P a) Vista general de las caras de unión del ASIC y el detector de 24 x 24. b) Fotografía de varias unidades del ASIC VATA210P.

El ASIC se puede utilizar en modo de adquisición y en modo de prueba/calibración. En el modo de adquisición, se lee solo aquel píxel cuya señal supera el umbral. De forma simultánea se adquiere la señal de los ocho píxeles vecinos, teniendo, por tanto, la lectura de una matriz de 3 x 3 píxeles por evento. Se descartan los eventos múltiples,



aquellos en los que dos píxeles no vecinos disparan la lectura de forma simultánea. En el modo de prueba, tras un disparo, pueden leerse todos los canales. El modo de prueba se utiliza para la calibración y la medición del ruido por medio de un pulso de entrada cuya amplitud es conocida.

Los componentes básicos del canal del ASIC de cada píxel se muestran en la figura 3.21.

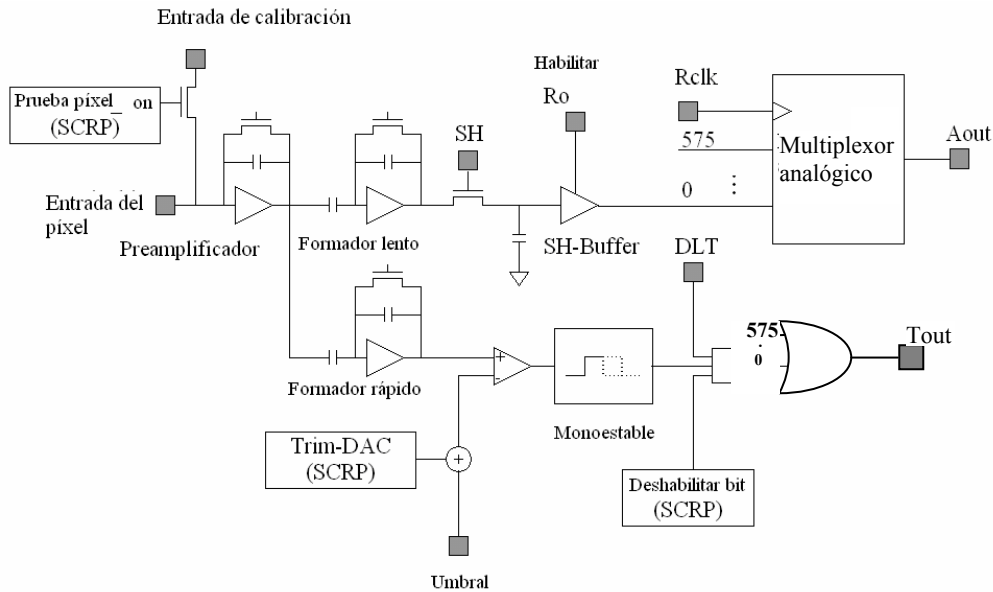


Figura 3.21: Esquema electrónico de cada canal de entrada del ASIC VATA210P

Cada canal está compuesto por un preamplificador sensible a carga seguido de un amplificador gaussiano de constante de tiempo lenta (800 ns nominales) optimizado para medidas precisas de la amplitud de la señal de energía y otro de constante de tiempo rápidas (50 ns) para la discriminación rápida del evento y generación de una indicación temporal. Cuando alguno de los canales sobrepasa el nivel del umbral negativo aplicado externamente se genera un disparo digital de salida por el monoestable (Tout) y el canal electrónico se activa. Las salidas de los discriminadores de todos los canales son almacenadas de conjunto con el propósito de producir un disparo del ASIC. Después que el ASIC detecta el primer disparo se produce una señal DLT (Discard Late Trigger) que permite descartar los disparos posteriores en otros píxeles hasta que la lectura del primer evento se haya completado. La señal de salida de energía es tomada y almacenada a la salida del formador lento. Las salidas son enviadas al multiplexor analógico para ser leídas por un mismo canal (Aout).

Cada canal asociado a un píxel puede ser desactivado si su nivel de ruido es excesivo y además del umbral de disparo común, dispone de un ajuste fino independiente que se utiliza para seleccionar el umbral óptimo en cada uno de ellos. Por medio de un impulso de carga externo conectado a través de la entrada CAL es posible la calibración de cada uno de los canales.

El ASIC posee un registro de configuración de control en serie lento (SCR) que usa para la definición del modo de adquisición o de prueba y la regulación de la alimentación. El relleno de los bits del registro (la máscara del ASIC) se descarga antes de efectuar cualquier tipo de operación por medio de una interfaz en serie sincrónica. El SCR está compuesto por 577 registros del control lentos (SCRCP) uno para cada píxel (576) más uno dedicado al circuito de prueba.

El diagrama de tiempos de la lectura del ASIC se muestra en la figura 3.22. La fase de lectura comienza cuando un píxel recibe una señal que supera el valor de umbral. El ASIC responde generando una señal de disparo del sistema y a la vez una señal interna de DLT para descartar disparos posteriores. Tras un retraso igual al tiempo de pico del discriminador lento ( $T_{sh}$ ), el ASIC activa la señal SH (*sample and hold-muestreo y retención*) para muestrear la salida del píxel más los ocho vecinos.

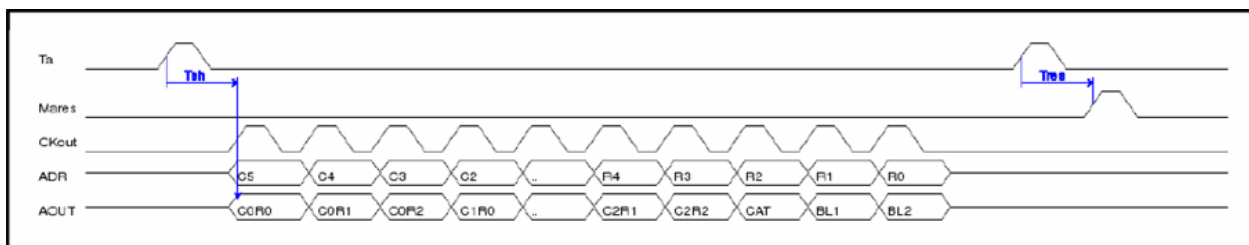


Figura 3.22: Diagrama de tiempos para la lectura del ASIC VATA210P

Salvo que el sistema rechace el evento a través de la señal MARES (*master reset*), el evento se considera una coincidencia correcta y el ASIC inicia la secuencia de lectura. Por cada evento, el ASIC proporciona: la dirección del píxel que ha activado la cadena de lectura, el valor analógico de la amplitud de la señal de energía medida en el píxel activado y sus ocho vecinos, la amplitud de la señal de energía medida en el canal del cátodo y dos valores adicionales para monitorización de la línea de base. La tabla 3.4 muestra la estructura del paquete de datos en la salida analógica para un evento en el medio de la matriz de píxeles de 24x24.

CK # (ciclos de reloj)	Salida analógica	Descripción
1	Ánodo Y-1/X-1	Píxel vecino
2	Ánodo Y/X-1	Píxel vecino
3	Ánodo Y+1/X-1	Píxel vecino
4	Ánodo Y-1/X	Píxel vecino
5	Ánodo Y/X	Píxel activado (disparo)
6	Ánodo Y+1/X	Píxel vecino
7	Ánodo Y-1/X+1	Píxel vecino
8	Ánodo Y/X+1	Píxel vecino
9	Ánodo Y+1/X+1	Píxel vecino
10	Cátodo	Valor del cátodo
11	BL1	Línea de base 1
12	BL2	Línea de base 2

Tabla 3.4: paquete de datos en la salida analógica para un evento en el medio de la matriz de píxeles de 24x24.

Los píxeles vecinos son definidos como aquellos que tienen direcciones vecinas de X y/o Y. Cualquier combinación de activación simultánea de píxeles dentro de una región de 2x2 no se considera un evento de activación o disparo múltiple. Sin embargo si dos píxeles no adyacentes son activados si se considera un evento de activación múltiple y el ASIC pasa a la fase de reinicio.

El proceso de lectura necesita un total de 12 ciclos de reloj. Adicionalmente, el reloj interno entrega una salida para sincronización. Tras la fase de lectura, el ASIC pasa a la fase de reinicio y queda listo para una nueva adquisición. La velocidad por defecto del reloj es de 10 MHz, y un tiempo muerto de 1.2  $\mu$ s. El tiempo por defecto de reset es aproximadamente 0.5  $\mu$ s, y un tiempo muerto total aproximado de 1.7  $\mu$ s.

El sistema completo de lectura del detector de semiconductor compuesto por 3 módulos se observa en la figura 3.23 y se expone con más detalle a continuación.

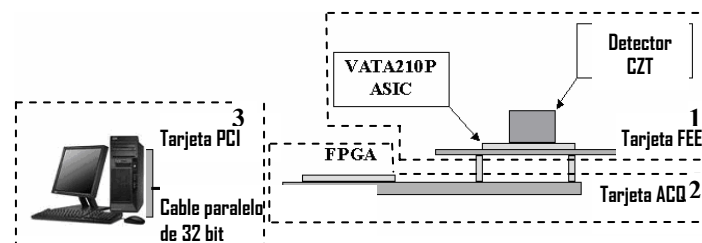


Figura 3.23: Esquema general del montaje de la electrónica de lectura del CZT.

1. Una tarjeta de electrónica frontal FEE donde se conecta el ASIC VATA210P acoplado al detector matricial CZT que envía a la tarjeta de adquisición ACQ las señales analógicas adquiridas por el ASIC. La interfaz entre la tarjeta FEE y la placa

de adquisición ACQ está compuesta por dos conectores de circuito impreso que entregan al ASIC la alimentación de bajo voltaje (1,5 V y -2V) y las señales analógicas y digitales desde y hacia el ASIC. Las señales para su utilización incluyen: la descarga de SCR, un conector de salida para la lectura del ASIC, una línea de calibración (cal) y el voltaje de umbral. Contiene además el filtro de polarización de alto voltaje para el detector (-1000V máximo). La FEE se muestra en la figura 3.24 con el detector de CZT soldado por esferas en el ASIC mientras que el canal del cátodo y los demás controles del ASIC están conectados por cable al circuito impreso. El ASIC posee dos conexiones de soldadura por esferas para la alimentación del cátodo y la rejilla de enfoque del CZT.

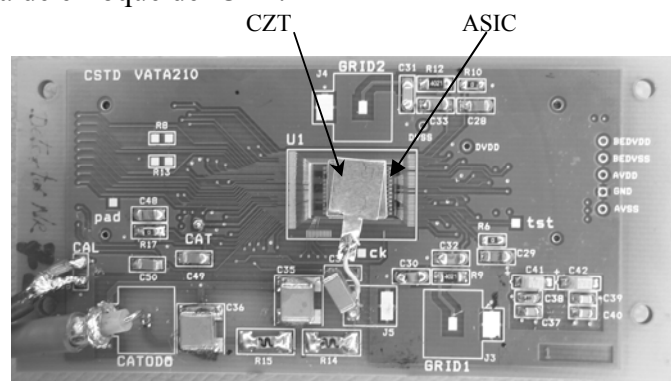


Figura 3.24: Fotografía de la tarjeta FEE con el detector y el ASIC soldados por medio de esferas.

2. Un sistema de adquisición de datos ACQ analógico-digital que controla el ASIC y digitaliza las señales analógicas que este entrega. También envía los datos de cada evento recordado a la tarjeta de interconexión de componentes periféricos PCI por medio de un puerto paralelo. La ACQ incorpora una matriz de compuertas programables (FPGA) de control que se configura por medio de la programación y tiene el cometido de hacer de interfaz con las señales diferenciales del ASIC tanto digitales como analógicas y en ambos sentidos. La placa AQC realiza las siguientes funciones fundamentales: conversión de las señales entre la FPGA, que trabaja con niveles de 3,3 V-LVTTL (Lógica de bajo voltaje transistor-transistor), y el ASIC que opera a valores por debajo de 3,3 V, la FPGA de la placa ACQ descarga el SCR hacia el ASIC por medio de una interfaz en serie sincrónica y controla y realiza las secuencias de lectura para el ASIC. Los datos adquiridos en la tabla 3.4. son digitalizados a través de la fase de multiplexado y enviados a la placa de ACQ por medio de cable paralelo de datos de 32 bit. Inmediatamente antes de configurar el SCR esta electrónica establece el valor de voltaje de umbral externo con un DAC para

los discriminadores internos del ASIC. En cualquier momento de la operación del ASIC este necesita ser alimentado con una corriente externa de  $500 \mu\text{A}$  por la conexión MBIAS (Master BIAS). Esta alimentación es producida por un generador de precisión de corriente constante. Las características del ASIC dependen fuertemente de esta corriente, debido a que la alimentación de sus diferentes etapas es generada a partir esta corriente externa. La placa ACQ se muestra en la figura 3.25. En su fabricación se han empleado técnicas de disminución de ruido como la separación de las tierras analógica y digital.

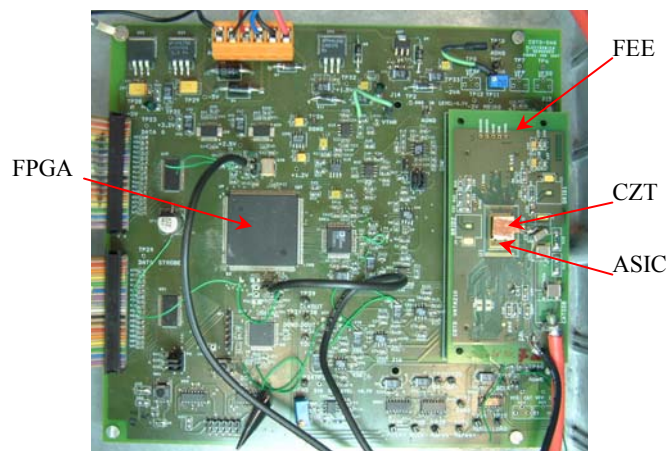


Figura 3.25: Fotografía de la placa ACQ con la tarjeta FEE conectada.

3. Una Tarjeta PCI de National Instruments NI-DIO32HS. Se conecta con el VATA210P a través de la ACQ con un bus de 32 bits y 8Mbytes/s bidireccional para mandar los datos detectados al ordenador (adquisición) y para enviar datos de configuración al VATA210P (Slow Control) desde este. Los datos se envían y se reciben por medio de un programa de computación con instrucciones PCI (de acceso a puerto y acceso a memoria).

Una descripción ampliada de la funcionalidad del ASIC, sus posibilidades de prueba, control y listado de señales de entrada y salida puede encontrarse en la referencia [34], y de todo el sistema electrónico de lectura en [35].

### 3.4.2. ClearPET.

El ClearPET pertenece a una nueva generación de PET escáneres para pequeños animales desarrollados por la “Colaboración Crystal Clear”<sup>2</sup>[36-38] con el objetivo de alcanzar alta sensibilidad y resolución espacial de la imagen en la investigación in vivo de pequeños animales y es comercializado por la empresa Raytest [39], con sedes en Alemania y Francia. Se caracteriza por una alta sensibilidad y resolución espacial y la posibilidad de selección del umbral de discriminación de energía y de la ventana temporal de coincidencias al inicio de la medición.

La novedad del mismo consiste en que el cabezal de detección está compuesto por dobles cristales centellantes, con diferente respuesta temporal (tipo Phoswich en inglés): LYSO:Ce ( $\text{Lu}_{1,8}\text{Y}_{0,2}\text{SiO}_5:\text{Ce}$ ), oxiorotosilicato de lutecio itrio y LuYAP:Ce ( $\text{Lu}_{0,7}\text{Y}_{0,3}\text{AlO}_3:\text{Ce}$ ), peroxita ortoaluminato de lutecio itrio. Ambos están dopados con cerio con el objetivo de mejorar sus propiedades centellantes, tienen densidades elevadas (del orden del doble que el NaI y próximas al BGO) y una alta eficiencia en la emisión de luz (Tabla 3.5), permitiendo una mejor relación señal/ruido. La dimensión axial de los cristales es pequeña, 2 mm, para optimizar la resolución espacial. La electrónica puede distinguir las interacciones en el LYSO y el LuYAP utilizando los diferentes tiempos de decaimiento de sus impulsos (~40 ns el primero y los dos componentes ~20 ns y ~200 ns del segundo) [40], de esta forma se puede obtener la profundidad de interacción reduciendo la degradación de la resolución espacial debido a los efectos de paralaje.

Cristal centellante	LYSO:Ce	LuYAP:Ce
Densidad(g/cm <sup>3</sup> )	7,4	~ 7,1
Producción de luz (ph/MeV)	2 700	~ 8 000 (+/- 5%)
Longitud de onda (nm)	420	375
Resolución energética (%)	15,4 ± 0,4	23,3 ± 0,5
Tiempo de decaimiento del impulso (ns)	40	23 (~40 %) 200 (~60 %)

Tabla 3.5: Características de los detectores centelladores del ClearPET.

<sup>2</sup> La Colaboración Cristal Clear incluye las siguientes instituciones Universidad Vrije de Bruselas (VUB), el CERMEP y la Universidad Claude Bernard de Lyon1 (UCBL), la Organización Europea para la Investigación Nuclear (CERN), el Instituto para desarrollos Nucleares de Minsk, la Universidad de Lausane y el Centro de Investigaciones de Julich (FZJ).

Ambos cristales están ensamblados en una matriz de doble capa con 8 x 8 cristales de LYSO y LuYAP con dimensiones de 2 x 2 mm<sup>2</sup> de ancho x 10 mm<sup>3</sup> de grosor (20 mm de grosor total) separados a 0,3 mm. Una capa reflectora de BaSO<sub>4</sub> separa óptimamente a ambos centelladores. El LYSO es el más cercano al campo de visión mientras que el LUYAP se acopla directamente al fotomultiplicador (FM).

La matriz de cristales está pegada directamente a una matriz de 8x8 fotomultiplicadores HAMAMATSU R7600-M64 (figura 3.26), permitiendo un acoplamiento preciso de los cristales centellantes, de manera que se alcance la mejor resolución posible para un cristal dado.

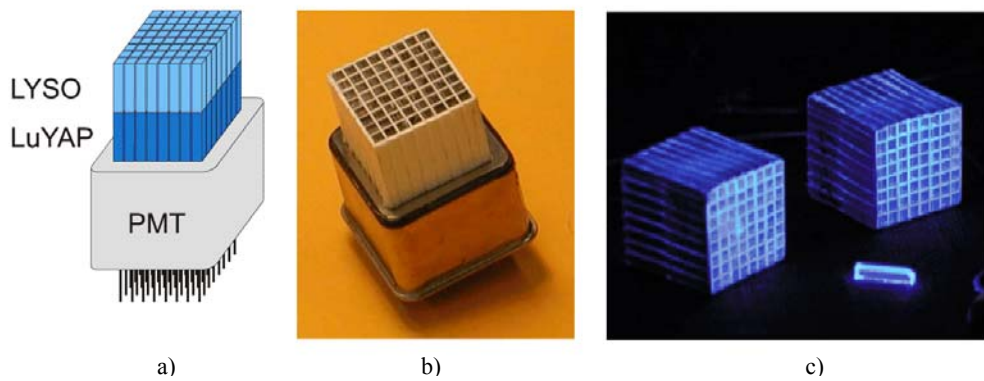


Figura 3.26: a) Representación esquemática de la matriz de doble capa LYSO/LuYAP con el FM b) fotografía del montaje del detector, c) dos matrices centellantes acopladas directamente a la matriz de FM y un cristal unitario.

Una delgada máscara de atenuación de 50 µm de plata con orificios inversamente proporcionales a la salida de luz de cada cristal es insertada entre la matriz de centellantes y la de los FM para mejorar la uniformidad de la ganancia homogeneizando las salidas de los diferentes cristales centellantes por medio del ajuste de la ganancia de cada canal (figura 3.27). Dicha máscara mejora la dispersión de ganancia del canal de cada sensor de 1:3 a 1:1,8. Los FM tienen un área sensible de 18.1x18.1 mm<sup>2</sup> constituida por 8 x 8 canales de lectura y un paso de 2.3 mm.

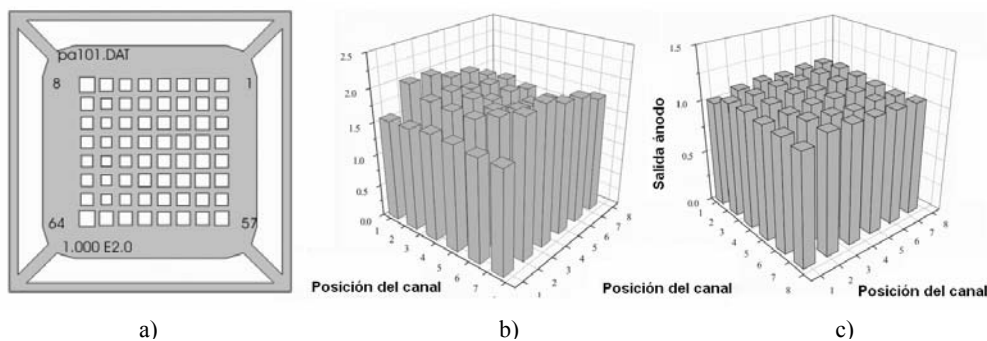


Figura 3.27: Homogenización de la salida de luz colectada en la matriz de centellantes a) máscara de atenuación b) señal de salida sin máscara c) señal de salida homogeneizada por la máscara.

4 unidades FM/centellantes con la electrónica de lectura compuesta por bloques decodificadores (generación del disparo, la identificación de la posición de interacción, amplificación y formación del pulso), 1 FPGA (digitalización del pulso y codificación de datos), una tarjeta de control lento (distribución del alto voltaje y valores de voltaje umbral para los comparadores de disparo) y un enlace óptico (transferencia de los datos a los ordenadores de preproceso) están ensambladas en módulos independientes (figura 3.28). El anillo de detección está formado por 20 módulos independientes como se muestra en la figura 3.29.



Figura 3.28: Módulo independiente detector conteniendo las 4 matrices FM/centellantes y la electrónica de lectura

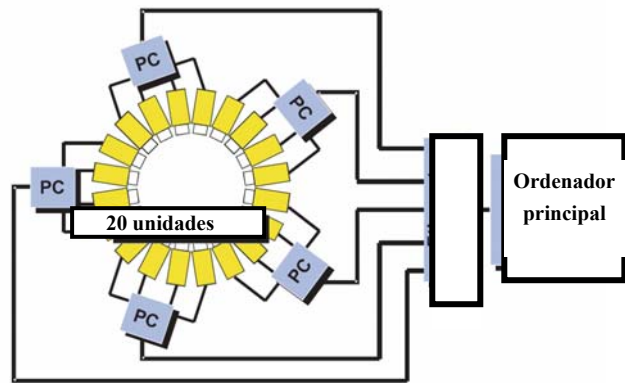


Figura 3.29: Estructura modular del ClearPET

Por tanto el equipo completo está constituido por 80 bloques (FM más la matriz de centellantes), 4 en cada uno de los 20 módulos. Los módulos se ubican una estructura metálica giratoria que se muestra en la figura 3.30 y que rota alrededor del campo de visión en 360 ° permitiendo rellenar los sinogramas 3D. Esto posibilita la realización de pruebas con el anillo parcialmente relleno por lo que es más viable su combinación con otras modalidades de imagen.

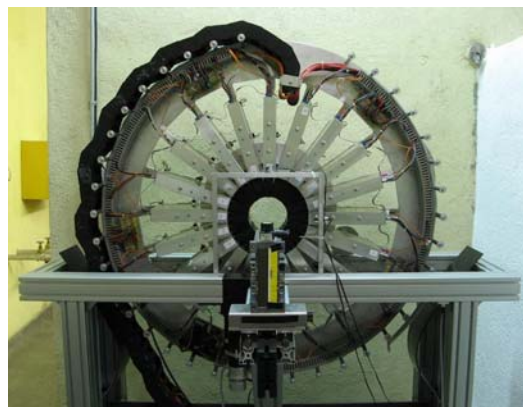


Figura 3.30: Vista general del ClearPET con el diámetro interior mínimo  $D=135$  mm.



Los módulos son acoplados al cabezal por medio de partes móviles que permiten su movimiento radial, debido a lo cual el diámetro interior del anillo de cristales se ajusta a 135 y 259 mm. En ambos casos el campo de visión axial es 110 mm. En total el sistema ClearPET tiene 5120 (8x8x4x20) unidades de medición y 10240 (5120x2) cristales centellantes. Debido a las dimensiones de los FM hay un espacio de 8,5 mm entre los bloques en la dirección axial. Cada módulo de medición es desplazado axialmente en 7 mm con respecto al módulo adyacente con el objetivo de obtener una sensibilidad más homogénea en el campo de visión.

En cualquier sitio en que se deposita energía en la matriz de cristales el correspondiente centelleo de luz genera un impulso en el dínodo común del FM que es proporcional a la energía total depositada y varios pequeños impulsos en cada uno de los 64 ánodos que colectan la luz. La electrónica de lectura frontal de cada FM en cada módulo del ClearPET procesa el impulso común del dínodo con el objetivo de obtener la información de tiempo y energía, mientras que los pequeños impulsos son utilizados para generar una señal de disparo y determinar el punto de interacción 2D.

Para cada fotomultiplicador, la señal proveniente del dínodo común es amplificada y filtrada por un filtro Nyquist antes de ser digitalizada por un conversor análogo digital (CAD) que muestrea continuamente la señal a una frecuencia de 40 MHz y la envía a un registro de desplazamiento como se muestra en la figura 3.30.

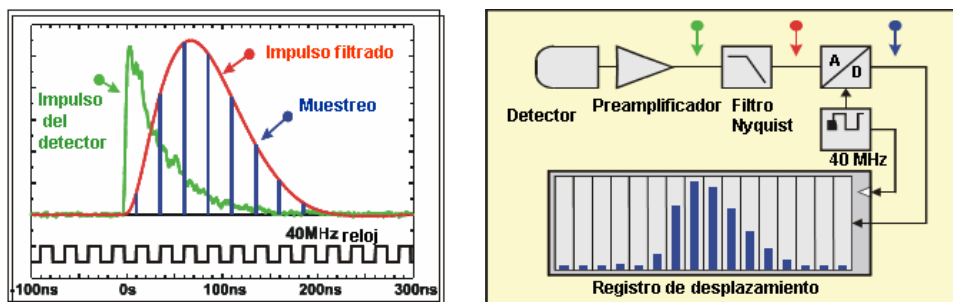


Figura 3.30. Esquemas de digitalizado de señal en ClearPET

Cada vez que se detecta un disparo se guardan los 4 muestreos anteriores y los 12 siguientes al disparo. Por tanto cada pulso digitalizado contiene 16 muestreos en una ventana temporal de 400 ns y son almacenados para un análisis posterior. Una FPGA calcula la altura del pulso, su tiempo y la naturaleza del mismo (LYSO o LuYAP teniendo en cuenta sus diferentes tiempos de decaimiento). La energía se obtiene por la

suma de los 16 muestreos después de restarle el valor del pedestal. El tiempo del evento en relación con el tiempo del primer muestreo de cada registro se obtiene calculando la intersección de la línea recta de la pendiente del borde ascendente del pulso con la línea base y la naturaleza del pulso se deriva del análisis del último muestreo del pulso (LYSO si ha vuelto a línea base o LuYAP si el valor es superior a la línea base).

Todas las interacciones simples de rayos gamma son registradas y guardadas y las coincidencias seleccionadas a posteriori por medios computacionales. Esto permite mayor flexibilidad y una mejor determinación de las tasas de coincidencias aleatorias.

Para conocer la posición de interacción, cada ánodo del FM está conectado a un comparador que dispara si se supera un cierto umbral común. Cada uno de estos valores de comparador va a un decodificador de direcciones que ha su vez es leído por la FPGA dentro del módulo.

EL control de los parámetros programables en el módulo se realiza por medio de una interfaz RS232 común a todos los módulos conectados. Los voltajes de alimentación del módulo, el alto voltaje de los detectores, los umbrales de los FM y un valor de temperatura interna proporcionada por una sonda son enviados al ordenador a través de esta interfaz en código estándar ASCII.

Cada uno de los módulos detectores del tomógrafo funciona de modo independiente (simple) y recoge todos los eventos que es capaz de detectar que son enviados a un ordenador.

El ClearPet utiliza 5 ordenadores de preprocesamiento denominados “esclavos” que colectan los datos. Cada uno de ellos controla 4 módulos. Los esclavos son servidores enlazados por el protocolo de control de transmisión de Internet (TCP/IP). El procedimiento de preprocesado consiste en la calibración en energía, un refinamiento de la marca de tiempo, la discriminación por forma de impulso y la codificación de la posición.

Calibración de energía: La integral del pulso digitalizado del dínodo del FM es transformada en un valor de energía a través de una tabla que provee el factor de calibración (CAD integral→Energía) para cada cristal.

Refinamiento de la marca temporal: El reloj global del ClearPET opera a 40 MHz, por lo tanto la marca de tiempo enviada desde los módulos hasta los ordenadores esclavos tienen una granularidad temporal de 25 ns, demasiado escasa para la operación del PET. Para mejorar la resolución temporal del sistema y permitir una selección de coincidencias más eficiente, la marca de tiempo de cada evento es refinada a este nivel por medio del análisis de la forma del impulso digitalizado. Como muestra la figura 3.31 se determinan los dos muestreos consecutivos con la mayor pendiente en los valores del CAD, se calcula la intersección entre la línea base de la señal (tomada del valor del primer muestreo del CAD) y la línea recta que pasa a través de dos muestreos consecutivos de máxima pendiente, entonces el tiempo correspondiente a la intersección es adicionado a la marca de tiempo original y su resultado es codificado en 38 bit con 0,5 ns de resolución. Dicha operación permite al ClearPET tener una resolución temporal de 2,0 ns.

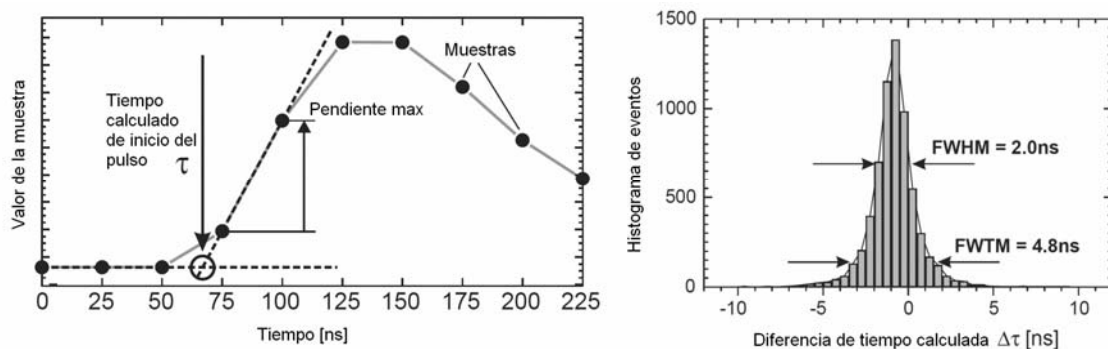


Figura 3.31: Preprocesado del refinamiento de la marca temporal.

Discriminación de la forma del pulso: Se realiza para determinar la profundidad de interacción (DoI), o sea en cual de los cristales (LYSO o LuYAP) ocurre la interacción. El valor del ultimo muestreo del CAD normalizado por la integral del pulso (proporcional a la energía) se compara a un umbral cuyo valor se selecciona de manera tal que solo los pulsos de LuYAP:Ce con colas largas quedan por encima de la discriminación. Este procedimiento ha sido optimizado para una tasa de identificación correcta mayor que el 98 %.

Codificación de la posición: Los bloques decodificadores generan dos números de 6 bit por cada evento: la mayor y menor dirección de todos los ánodos con señal por encima del umbral. Los esclavos tratan estos números de la siguiente forma. Si ambas direcciones son las mismas significa que solo un cristal es activado, el que corresponde a la interacción detectada que se codifica como cristal “bueno”, si las direcciones son

diferentes pero los cristales son vecinos (directamente o en diagonal) se elige uno de ellos como correspondiente al punto de interacción y codifica la posición relativa del otro y si las direcciones son diferentes y los cristales no son vecinos el evento es despreciado. Ambas adquisiciones, simple y doble (vecinal), permiten optimizar el análisis posterior para los casos de máxima resolución espacial (solo simples) o máximo de sensibilidad (todos los eventos). Después del preprocesado se envían los siguientes datos de posición al ordenador principal: direcciones de cristales “buenos”, cristal simple/dos vecinos, posición relativa de píxeles vecinos, posición del FM en el módulo, número del módulo, tipo de cristal (LYSO o LuYAP).

La información total enviada desde los módulos es procesada en tiempo real por el programa del esclavo y reproducida en un fichero como un número entero de 64 bit con la codificación siguiente:

Bits	#Bits	Description
0..4	4	Índice del módulo
5..6	2	Índice del FM
7	1	Capa: 1 si el evento ocurrió en la capa detectora de LuYAP, si no es así 0
8..11	4	Información de los píxeles vecinos
12..17	6	Índice del píxel
18..26	8	Energía ( en unidades de 5 keV)
27..63	38	Marca temporal (en unidades de 0.39 ns = 25ns / 64)

Tabla 3.6: Codificación del fichero de datos del ClearPET

La marca temporal que los ordenadores esclavos incluyen en la identificación del suceso se utiliza para la búsqueda de coincidencias. Dicha marca temporal del evento se genera en un contador interno del módulo que se incrementa por medio de un reloj. Para que las marcas temporales de cada módulo sean coherentes entre sí, el reloj debe ser común a cada una de ellas. Con este objetivo en la estructura mecánica existe una tarjeta electrónica (figura 3.31) que dispone de 20 salidas de señal de reloj idéntica para cada una de las tarjetas.

Dicha tarjeta tiene además 20 salidas de reajuste (reset), una para cada módulo, que permiten colocar en cero simultáneamente a todos los contadores, por lo cual los tiempos de cada contador son referenciados al mismo instante inicial.



Los tres procesos fundamentales que se ejecutan en la computadora principal son la interfaz gráfica con el usuario, el controlador de procesos y el almacenamiento de datos. El ajuste y la especificación para un procedimiento de escaneo dado son enviadas de la interfaz gráfica al controlador de procesos, que ajusta el escáner en el estado de inicio y ejecuta el procedimiento. Durante la toma de datos el controlador de procesos realiza frecuentes reset de los módulos para asegurar una buena sincronización y evitar el desbordamiento de la marca de tiempo. El almacén de datos recibe los paquetes de los esclavos a través de 20 conectores individuales y los escribe en un disco sin más procesamiento posterior. Las intensidades de conteo de los módulos son enviadas a la interfaz gráfica con el usuario y son mostradas durante el procedimiento.

Una vez terminada la medición existen 5 ficheros de datos conteniendo los sucesos detectados en cada uno de los módulos. Estos ficheros son leídos y analizados por un programa específico para encontrar las parejas de eventos que están dentro de una ventana temporal determinada (usualmente 20 ns). Estas parejas de eventos coincidentes son almacenadas en otro fichero, dando lugar a pares de posiciones que definen las LoR. Para generar este fichero de posiciones, se tiene en cuenta la posición angular de la estructura mecánica para cada una de las coincidencias. Esta posición se calcula a partir de un fichero, generado por el ordenador principal, que contiene la medición del ángulo cada 50 ms.

El registro y almacenamiento de todas las interacciones simples de cuantos  $\gamma$  permite mayor flexibilidad y una mejor determinación de las tasas de coincidencias aleatorias. La tasa de conteo por cada módulo independiente está limitada a  $500 \times 10^3$  cuentas por segundo.

Los parámetros que definen el rendimiento nominal del sistema son una sensibilidad máxima de 3.8 % y una resolución espacial de  $\approx 1.25$  mm en el centro del campo de visión (figuras 3.32 y 3.33).

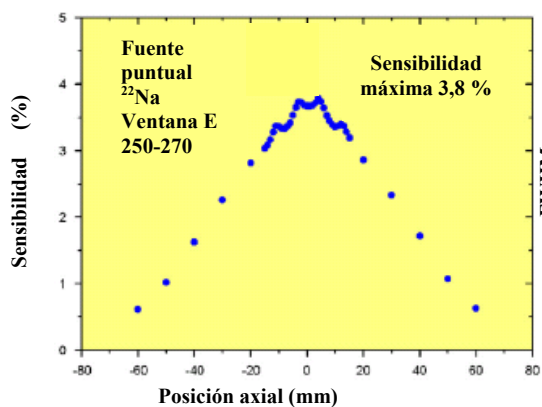


Figura 3.32: Sensibilidad del ClearPET

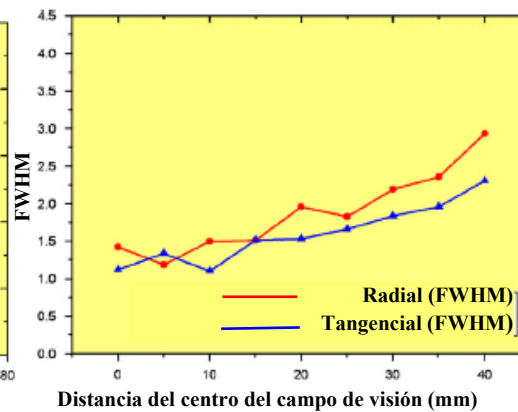


Figura 3.33: Resolución radial y transversal (FWHM) del ClearPET

Se ha seleccionado este equipo para la conformación del sistema PET-Compton por sus excelentes parámetros de trabajo, en particular la resolución espacial que se encuentra en la actualidad entre los mejores valores obtenidos en los PET comerciales para pequeños animales. Además este diseño de ClearPET presenta una alta versatilidad en el procesamiento de sus datos, condición indispensable para la comprobación experimental de la hipótesis en el presente trabajo. Asimismo su estructura mecánica ha facilitado la modificación de sus componentes en el montaje experimental manteniendo sus parámetros de trabajo.

### 3.5. Estimación teórica del comportamiento del sistema PET-Compton “ClearPET-CZT”.

Precediendo a la simulación y comprobación experimental se ha evaluado teóricamente el futuro comportamiento del sistema ClearPET-CZT teniendo en consideración los principales factores de diseño y los radionucleidos seleccionados. Los gráficos que se exponen en este epígrafe han sido elaborados a partir de las fórmulas teóricas que se programaron en lenguaje fortran y cuyo código se presenta en el anexo 2.

#### 3.5.1. Resolución espacial del ClearPET.

Como se ha demostrado en el proceso de aniquilación positrónica la LoR PET se indetermina resultando en un cilindro PET con un espesor determinado por varios factores (fórmulas (3.10)-(3.13)). Aplicando las mismas a los parámetros de diseño ClearPET se infiere que las incertidumbres que tienen mayor influencia en dicho sistema son el rango del positrón y la provocada por la elongación radial y son escasas las contribuciones de: el ancho de los cristales de centelladores (solo 2 mm cada unidad

de detección), el acople a los FM (1 FM x 64 cristales) y la provocada por la no colinealidad debido al pequeño diámetro anillo PET (259 mm máximo).

En la figura 3.34 se muestra la variación de la indeterminación producto de la elongación radial para el máximo radio del ClearPET según la fórmula (3.11). Este factor puede despreciarse si es posible determinar con exactitud la profundidad de interacción a lo largo del espesor de los cristales centelladores. En el caso particular del ClearPET como se ha expuesto en el epígrafe 3.4.2 es posible solo parcialmente la determinación de dicha profundidad (interacción en LYSO o LuYAP).

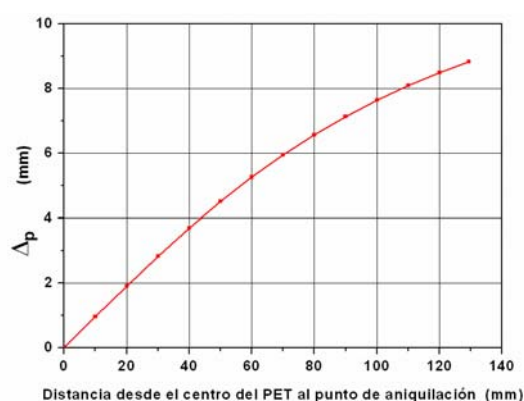


Figura 3.34: Indeterminación debido a la elongación radial en el PET con R=129,5 mm.

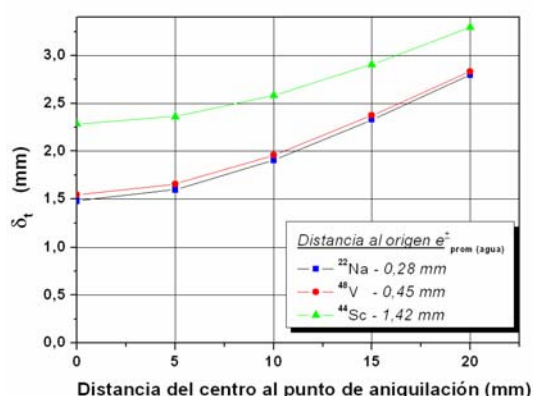


Figura 3.35: Resolución espacial teórica del ClearPET para los radionucleidos en estudio desde 0 a 20 mm de distancia desde el centro del sistema al punto de aniquilación.

La figura 3.35 muestra la resolución espacial teórica  $\delta_t$  para un intervalo entre 0 y 20 mm de distancia desde el centro del PET al punto de aniquilación según la fórmula (3.13) para la configuración del sistema ClearPET-CZT con los radionucleidos seleccionados para futuros sistemas de diagnóstico médico ( $^{48}\text{V}$  y  $^{44}\text{Sc}$ ) y el radionucleido empleado para los trabajos experimentales ( $^{22}\text{Na}$ ). Se ha tenido en consideración que el radio del detector de dispersión Compton (CZT) es de 25 mm y por tanto la fuente emisora de radiación se encuentra dentro de los límites de una esfera de radio máximo ajustado a ese valor. La distancia recorrida desde el punto de emisión del  $e^+$  hasta el punto de aniquilación fue calculada a partir de la simulación con GAMOS.



### 3.5.2. Resolución angular en el CZT para radionucleidos de interés.

Con el objetivo de estimar los valores posibles de resolución angular del CoR en el sistema ClearPET-CZT se analizan los aspectos fundamentales del proceso de dispersión Compton para el semiconductor utilizado ( $\text{Cd}_{0,8}\text{Zn}_{0,2}\text{Te}$  con densidad  $\rho=5,85 \text{ g/cm}^3$ ) y las energías correspondientes al cuanto  $\gamma$  de generación no positrónica de los radionucleidos seleccionados. Como referencia de comparación se ha incluido en los gráficos el comportamiento de la energía de 511 keV de los cuantos  $\gamma$  de la aniquilación.

Energía transferida al cuanto  $\gamma$  dispersado  $E_{\gamma_2}$  y al electrón del medio  $E_{e_2}$ .

De acuerdo a las fórmulas (3.14) y (3.15) en las figuras 3.36 se muestran a) la energía del cuanto  $\gamma$  dispersado  $E_{\gamma_2}$  y b) la energía cedida al electrón  $E_{e_2}$ , ambas en función del ángulo de dispersión  $\theta$  para las energías de los cuantos  $\gamma$  de los radionucleidos de interés.

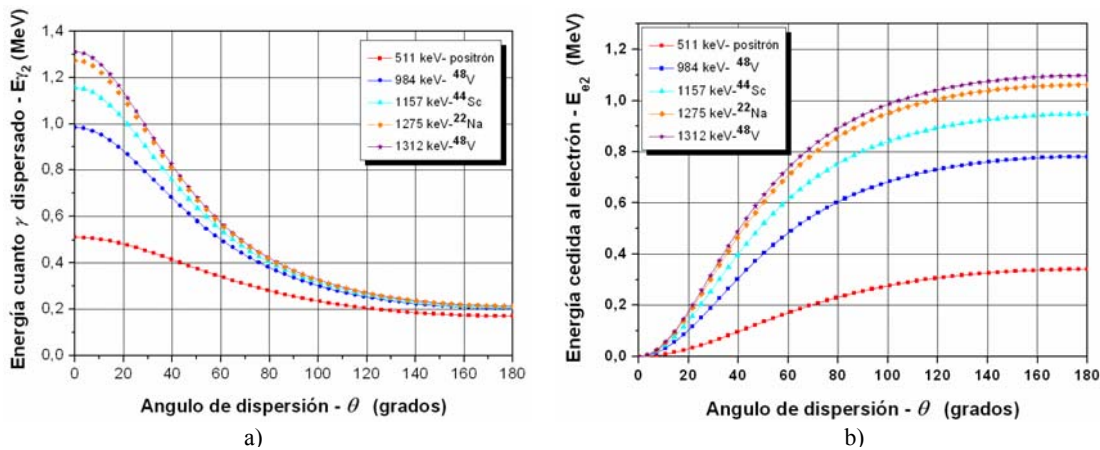


Figura 3.36: Dependencia de las energías del ángulo de dispersión Compton.  
a) del cuanto gamma dispersado  $E_{\gamma_2}$   
b) transferida al electrón del medio  $E_{e_2}$

En estas gráficas observamos que a mayores energías de los cuantos  $\gamma$  mayor es el valor de energía transferida al electrón del medio, lo cual favorece el proceso de su detección en el CZT. También existe un intervalo angular de dispersión (a partir de los  $20^\circ$  donde se incrementa de forma prácticamente lineal la energía cedida por el cuanto  $\gamma$  al electrón del medio hasta alcanzar un valor máximo, el borde Compton (fórmula (3.16)) que es mayor a mayores energías del cuanto  $\gamma$  incidente.

## Sección eficaz de la dispersión Compton.

### a) Diferencial.

En la figura 3.37 se representa para el semiconductor que hemos utilizado ( $\text{Cd}_{0,8}\text{Zn}_{0,2}\text{Te}$  con  $Z_{\text{efectiva}} = 49,64$  y densidad  $\rho = 5,85 \text{ g/cm}^3$ ) y las energías de los radionucleidos seleccionados en el presente trabajo de tesis: a) la sección eficaz diferencial de dispersión Compton con respecto al ángulo sólido en función del ángulo de dispersión  $\theta$  de acuerdo a la fórmula (3.17) Klein-Nishina y b) la sección diferencial de dispersión Compton con respecto a la energía transferida en la interacción al electrón del medio  $E_{e2}$ , según fórmula (3.18).

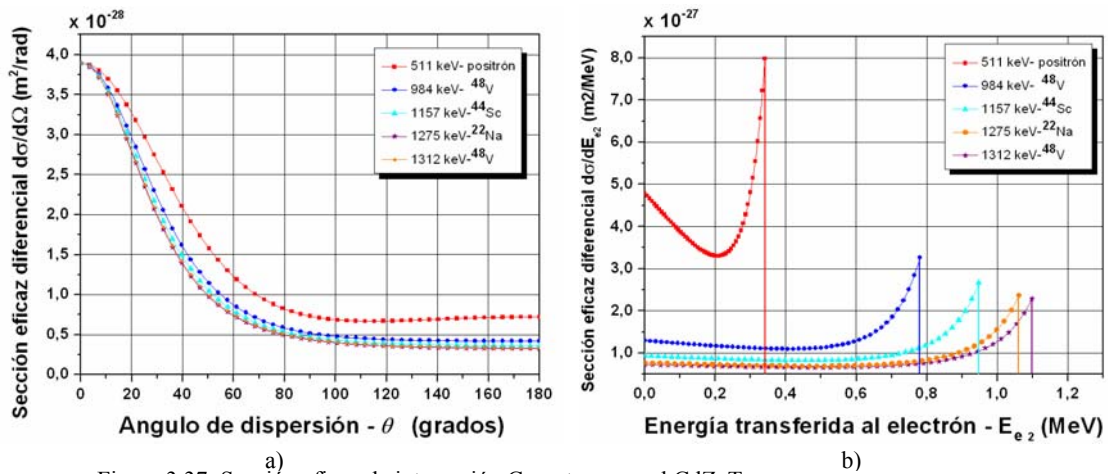


Figura 3.37: Sección eficaz de interacción Compton para el CdZnTe  
a) con respecto al ángulo sólido en función del ángulo de dispersión  $\theta$ .  
b) con respecto a la energía transferida al electrón  $E_{e2}$  en la interacción Compton.

Puede observarse que la sección eficaz diferencial de interacción Compton disminuye a medida que aumentan las energías del cuanto  $\gamma$  incidente y el ángulo de dispersión Compton, acentuándose esta disminución para ángulos menores de  $50^\circ$  y a partir de este valor tiene una tendencia a mantenerse constante. En cuanto a la energía transferida al electrón, 3.37b, para mayores energías del cuanto  $\gamma$  incidente la energía del borde Compton es mayor y la sección eficaz de interacción es menor.

### b) Total.

En la figura 3.38 se muestran a) la sección eficaz total Compton  $\sigma_c$  calculada de acuerdo a la fórmula (3.19) y el coeficiente de atenuación lineal  $\mu$  para los semiconductores más comúnmente utilizados en los sistemas Compton (Silicio,

Germanio) y el CZT utilizado en este trabajo, en un rango de energía del cuanto  $\gamma$  incidente entre 100 keV y 2 MeV.

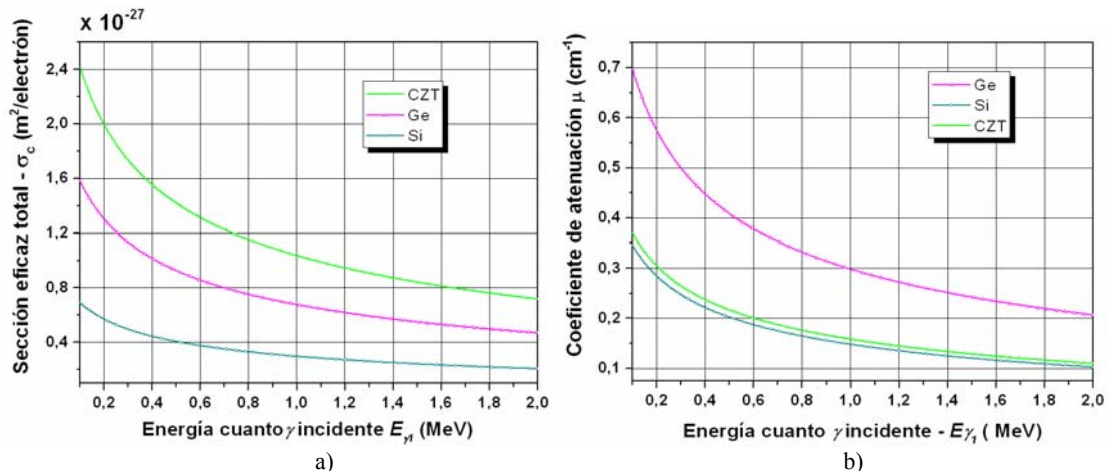


Figura 3.38: a) Sección eficaz total Compton  $\sigma_c$

b) Coeficiente de atenuación lineal  $\mu$

Se observa que la sección eficaz total de interacción Compton para el CZT es superior a la que presentan el Germanio y el Silicio, no obstante debido a la proporción entre su densidad  $\rho = 5,85 \text{ g/cm}^3$  y la masa molar para la relación estequiométrica  $\text{Cd}_{0,8}\text{Zn}_{0,2}\text{Te}$  su coeficiente de atenuación lineal resulta menor que en el Germanio aunque mayor que en el Silicio.

#### Contribuciones a la indeterminación angular.

Se examinan los factores que contribuyen a la indeterminación angular del CoR de la dispersión Compton para el sistema ClearPET-CZT.

##### *a) Ensanchamiento Doppler.*

En la figuras 3.39 a) CZT- $Z_{\text{effCZT}}=49.64$ , b) Silicio- $Z_{\text{Si}}=14$  y c) Germanio- $Z_{\text{Ge}}=32$  se muestra la comparación de las secciones eficaces diferenciales con respecto a la energía transferida en la interacción al electrón del medio  $E_{e2}$ , considerando el ensanchamiento Doppler -líneas continuas (fórmula 3.28), y sin el ensanchamiento Doppler -líneas discontinuas (fórmula 3.18). Se observa claramente la indeterminación en la energía transferida al electrón en el borde Compton que provoca incertidumbre angular en el proceso de la detección.

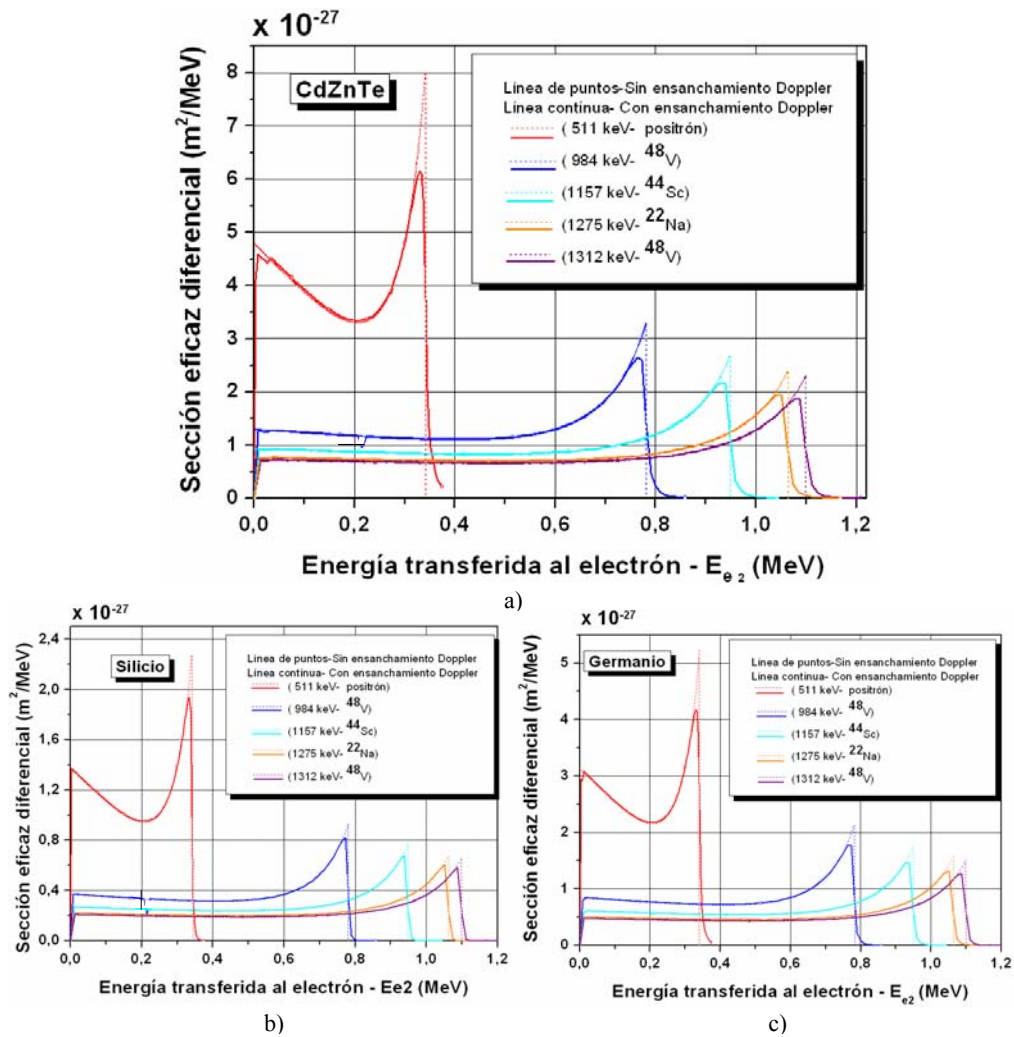


Figura 3.39: Espectro de la energía cinética transferida al electrón. Comparación de la sección eficaz diferencial con ensanchamiento Doppler (línea continua) y sin el mismo (línea de puntos).

La figura 3.40 muestra en a) para 511 keV y b) para 1312 keV la sección eficaz diferencial doble de acuerdo a la fórmula (3.28) en el CZT, la que se expresa por medio de diferentes intensidades en la barra de colores con escala en  $\text{m}^2/\text{rad}/\text{MeV}$ . Las trazas intensas corresponden a los eventos más probables que que son determinados por el ángulo de dispersión principal para una determinada transferencia de energía a los electrones del material dispersor. En la figura 3.41 se muestra sobre la misma escala la imagen comparativa en perspectiva de los perfiles de sección eficaz diferencial en CZT para todos los radionúclidos seleccionados según la fórmula (3.28). Para una mejor visibilidad en la figura se han hecho transparentes las secciones eficaces con valores por debajo de  $4 \cdot 10^{-27} \text{ m}^2/\text{rad}/\text{MeV}$ .

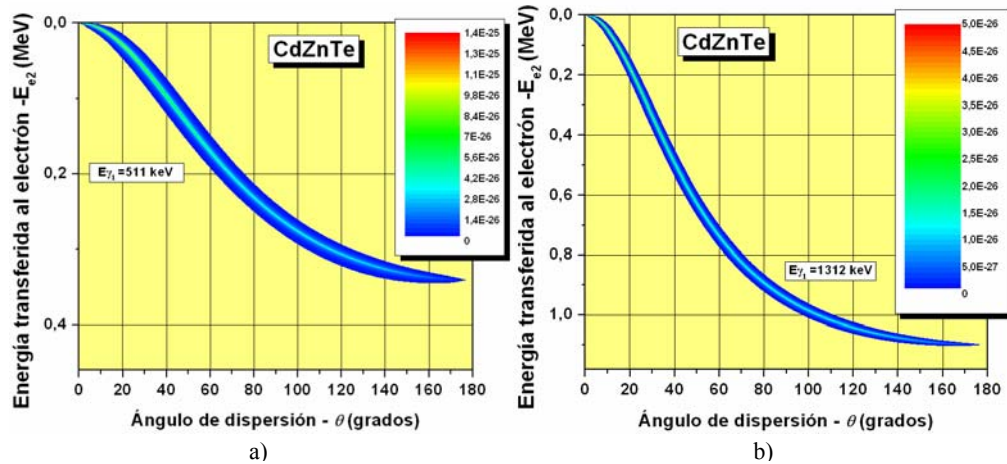


Figura 3.40: Sección eficaz diferencial doble Klein-Nishina en el CZT (fórmula 21) para las energías de 511 keV y 1312 keV.

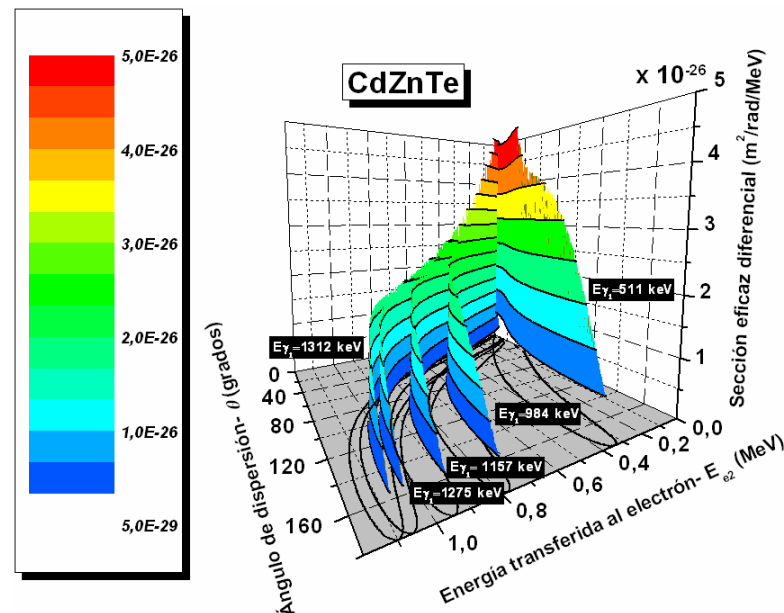


Figura 3.41: Vista perspectiva de la sección eficaz diferencial doble Klein-Nishina en CZT para las energías del positrón y tercer cuanto  $\gamma$  del  $^{22}\text{Na}$ ,  $^{44}\text{Sc}$  y  $^{48}\text{V}$ .

La figura 3.42a muestra los perfiles de las secciones eficaces diferenciales dobles para el ángulo de dispersión  $\theta=\pi/2$  y las energías de los cuantos  $\gamma$  no positrónicos incidentes en el CZT. Como se observa en la figura 3.42b para un mismo ángulo de dispersión la resolución angular mejora con el aumento de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente siendo, de forma aproximada, inversamente proporcional a ésta.

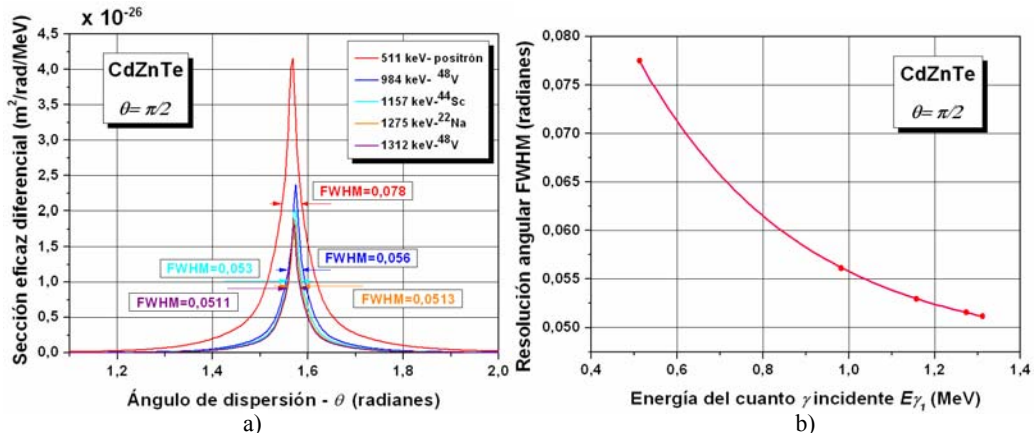


Figura 3.42: a) Perfil de la sección eficaz doble diferencial Klein-Nishina para una transferencia fija de energía al electrón en CZT. La energía seleccionada corresponde al ángulo de dispersión de  $\pi/2$ .  
 b) Dependencia de la resolución angular  $\Delta\theta_{FWHM}$  de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente  $E_{\gamma_1}$ .

La figura 3.43 muestra los valores de resolución angular  $\Delta\theta_{FWHM}$  en el intervalo de ángulos de dispersión en CZT producto del ensanchamiento Doppler. A partir de ella observamos que la indeterminación angular será menor, y por tanto la imagen Compton será mejor para bajos ángulos de dispersión y para mayor energía del cuanto  $\gamma$  incidente. Estos factores han sido considerados en el diseño del sistema ClearPET-CZT, teniendo en cuenta, además, la ventaja que ofrece la energía más alta del cuanto  $\gamma$  no positrónico (alrededor del MeV) de los radionucleidos seleccionados, para alcanzar mejores resoluciones angulares.

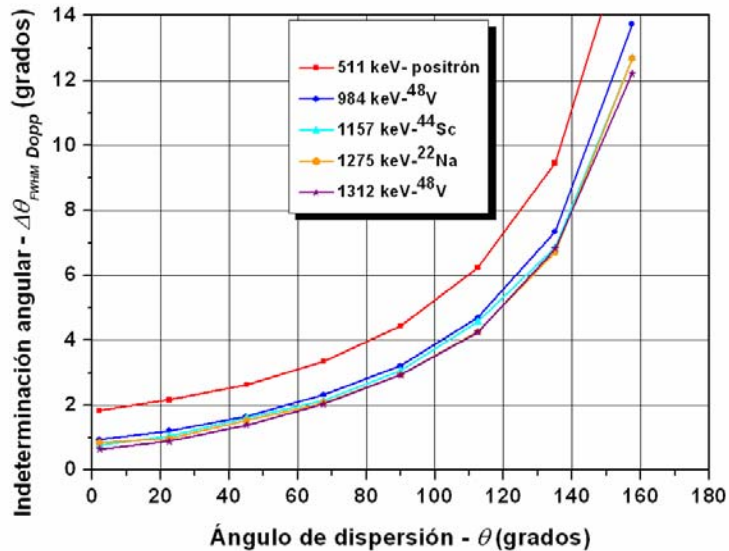


Figura 3.43: Indeterminación angular  $\Delta\theta_{FWHM}$  en el intervalo de ángulos de dispersión  $\theta$  en CZT considerando el efecto del ensanchamiento Doppler.

b) Resolución energética detector CZT.

La resolución energética del detector donde se produce la dispersión Compton también influye en la indeterminación angular. En la figura 3.44 está representada la dependencia de la incertidumbre angular de la resolución energética del detector CZT, como comparación para dos valores posibles de esta a) 1,5 % y b) 3 %, calculadas en el intervalo de ángulos de dispersión de acuerdo a la fórmula (3.29) para las energías de los radionucleidos seleccionados. Se observa que, a mejores resoluciones energéticas del CZT la indeterminación provocada por este factor disminuye, alcanzando mejores valores para mayores energías del cuanto  $\gamma$  incidente. También es de notar que existe un intervalo angular preferente, 10-60 grados aproximadamente, donde la incertidumbre alcanza valores mínimos manteniendo estos valores en un rango más amplio cuanto mejor es la resolución energética de este detector. Este intervalo angular se ha tenido en cuenta en el diseño propuesto.

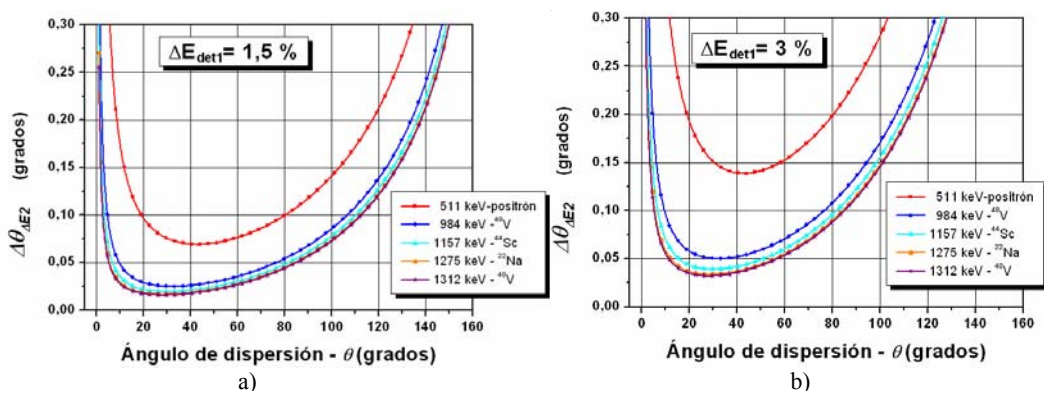


Figura 3.44: Dependencia de la incertidumbre angular provocada por la resolución energética del detector 1 a)  $\Delta E_{e2}=1,5\%$  ; b)  $\Delta E_{e2}=3\%$ .

c) Parámetros geométricos.

Se ha demostrado que varios parámetros constructivos del sistema de detección como el ancho y grosor de las unidades de detección del detector CZT, la distancia entre él y el ClearPET, así como la resolución espacial de este último relacionados influyen en la indeterminación del CoR de la dispersión Compton.

En la figura 3.45 se refleja la dependencia de la incertidumbre angular del ancho de la unidad de detección del detector CZT, como comparación para dos valores de este 0,3 mm y 1,4 mm, de acuerdo a la fórmula (3.33) para el intervalo angular preferente de la figura 3.44. Como se observa al disminuir el ancho de la unidad de detección la

incertidumbre angular disminuye notablemente. El caso a) está calculado para la mínima distancia entre ambos detectores (diámetro mínimo del ClearPET) y el b) para la máxima distancia (diámetro máximo del ClearPET). Como se observa la indeterminación angular disminuye para mayores distancias entre ambos detectores manteniendo el mismo valor del ancho de la unidad de detección del detector CZT.

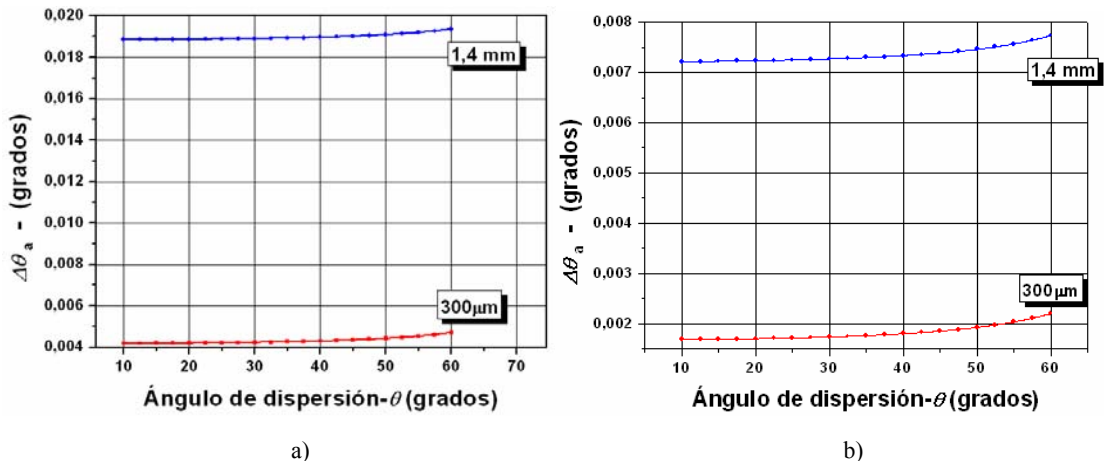


Figura 3.45: Dependencia de la incertidumbre angular del ancho de la unidad de detección del detector 1 para el intervalo entre 10 y 60 grados. La distancia entre el detector 1 y 2 es de: a) 37,5 mm y b) 99,5 mm.

En la figura 3.46 construida a partir de la fórmula (3.34) de puede observar la influencia del espesor del detector CZT en la indeterminación angular para el intervalo entre 10 y 60 grados, resultando menor para menores espesores de dicho detector. Como en la figura anterior el caso a) está calculado utilizando el mínimo diámetro del ClearPET y por tanto la mínima distancia entre ambos detectores del sistema propuesto y el b) para la máxima, pudiéndose comprobar la disminución de la indeterminación angular a mayores distancias entre ambos detectores para los mismos valores de espesor del CZT.

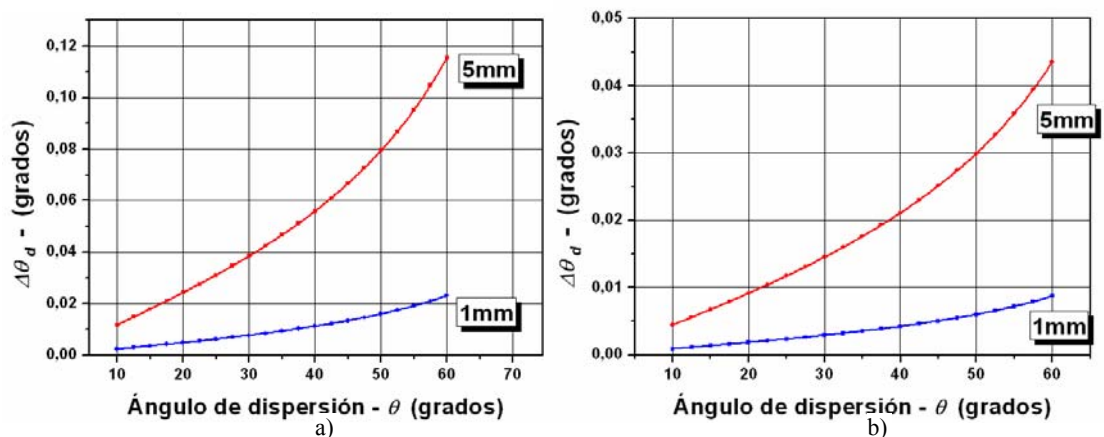


Figura 3.46: Dependencia de la incertidumbre angular del espesor de la unidad de detección del detector 1 para el intervalo entre 10 y 60 grados. La distancia entre el detector 1 y 2 es de: a) 37,5 mm y b) 99,5 mm.



La indeterminación angular dependiente de la resolución espacial de los detectores del ClearPET, como muestra la fórmula (3.35), no tiene dependencia del ángulo de dispersión, por lo que se realizó el cálculo teniendo en cuenta un valor de resolución espacial del ClearPET de 2 mm y la distancia mínima y máxima posible entre el CZT y el ClearPET obteniendo los siguientes valores:

$$\Delta\theta_{FWHM_{det2} \text{ (min=37.5 mm)}} = 5.33 \cdot 10^{-2}$$

$$\Delta\theta_{FWHM_{det2} \text{ (max=99.5 mm)}} = 2.01 \cdot 10^{-2}$$

La figura 3.47 muestra la indeterminación angular de acuerdo a la fórmula (3.37) que contempla la suma de la influencia de la configuración geométrica y las características de los detectores del sistema ClearPET-CZT. Se observa que para las energías del cuanto  $\gamma$  no positrónico de los radionucleidos seleccionados se obtienen obtener indeterminaciones angulares del CoR Compton menores que 0,1 grados para ángulos de dispersión entre 10 y 60 grados.

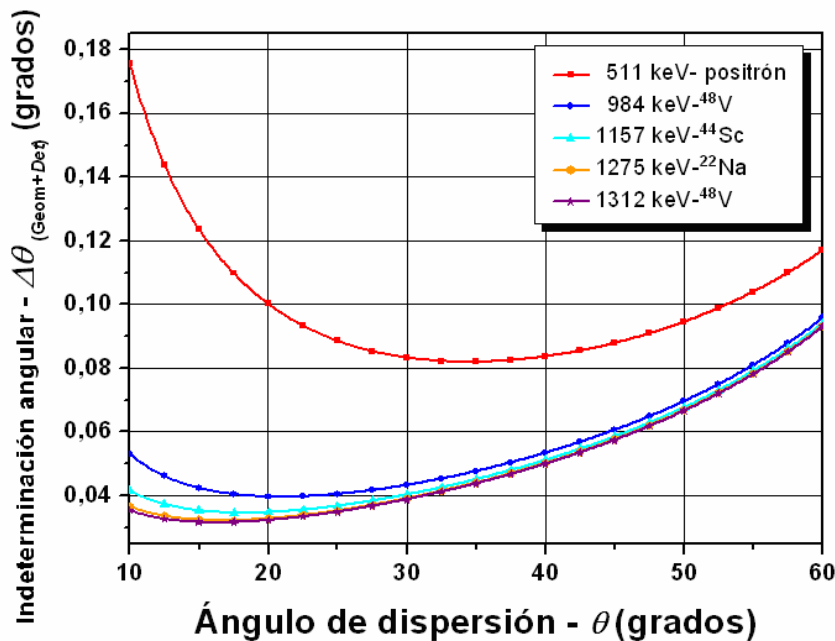


Figura 3.47: Indeterminación angular considerando la influencia de la geometría y las características de los detectores del sistema ClearPET-CZT.

Haciendo un resumen de la influencia de la configuración del sistema y los parámetros de ambos detectores en la indeterminación angular del CoR podemos inferir que obtendremos una menor indeterminación con un diseño que contemple la mayor distancia posible entre el CZT y el ClearPET, unidades de CZT con una alta resolución

energética, más pequeñas y de poco espesor y con detectores centelladores en el ClearPET con los mejores valores de resolución espacial. Aunque en lo posible se han tenido en cuenta todos estos factores en el sistema ClearPET-CZT de presente trabajo, se ha debido adaptar el mismo a las características alcanzables con las mejores tecnologías actuales a precios asequibles.

Teniendo en cuenta todos los factores que provocan la indeterminación angular del CoR Compton en la figura 3.48 se muestra la indeterminación angular total presente en el sistema ClearPET-CZT en el intervalo de ángulos seleccionados y para el cual se obtienen los menores valores de incertidumbre.

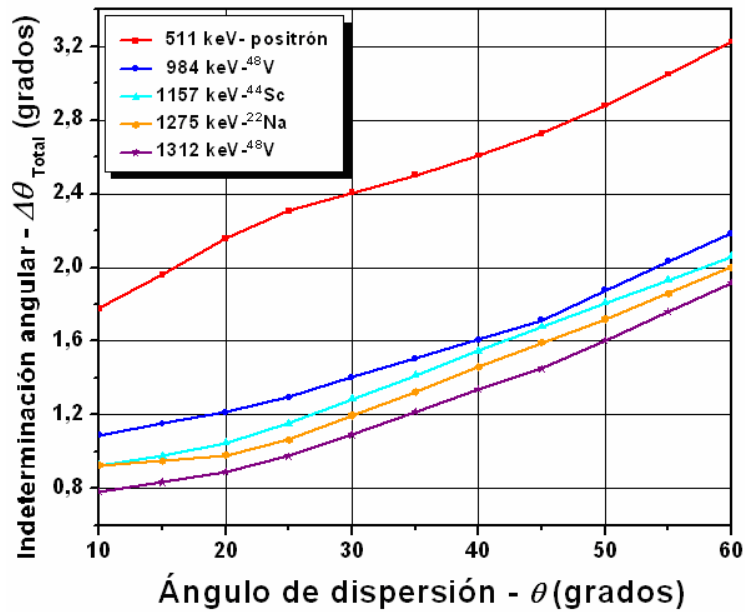


Figura 3.48: Indeterminación angular total en el sistema ClearPET-CZT.

Como se desprende del análisis realizado de todos los aspectos que contribuyen a la indeterminación angular del CoR Compton la contribución fundamental resolución espacial alcanzable en estos sistemas se atribuye al efecto Doppler que es inherente a la propia física del proceso de dispersión Compton. En el diseño que se examina “ClearPET-CZT” que ha tenido en cuenta la geometría adecuada y sistemas de detección avanzados que son posibles de obtener en las condiciones tecnológicas actuales la influencia de los restantes factores es considerablemente menor.

### 3.5.3. Valoración de la resolución espacial en el sistema PET-Compton.

El presente trabajo se fundamenta en la ventaja que puede ofrecer la combinación de los procesos de aniquilación positrónica y dispersión Compton para mejorar la resolución espacial de los sistemas de imágenes nucleares que permita una visualización más exacta de la emisión de la fuente radiactiva. La aplicación de este concepto en el sistema propuesto (combinación de los sistemas PET y cámaras Compton) se traduce en una acotación de la LoR PET a partir de su intersección con el CoR Compton.

La demostración de esta idea para el caso concreto del sistema ClearPET-CZT se analiza en la figura 3.49, donde, a partir de la fórmula (3.45) se calcula la densidad de probabilidad en el espacio de intersecciones PET-Compton para la energía ( $E=1274,53$  keV) del cuanto  $\gamma$  no positrónico del  $^{22}\text{Na}$ , un ángulo de dispersión  $\theta=40^\circ$  para el cual la indeterminación angular  $\Delta\theta_{total}=1,45^\circ$  (figura 3.48) y por tanto  $\sigma_c \approx 0,7^\circ$  y considerando para un ancho del cilindro de  $1,25$  mm y  $\sigma_p \approx 0,625$  en el ClearPET. El cálculo se realizó considerando 6 desviaciones típicas.

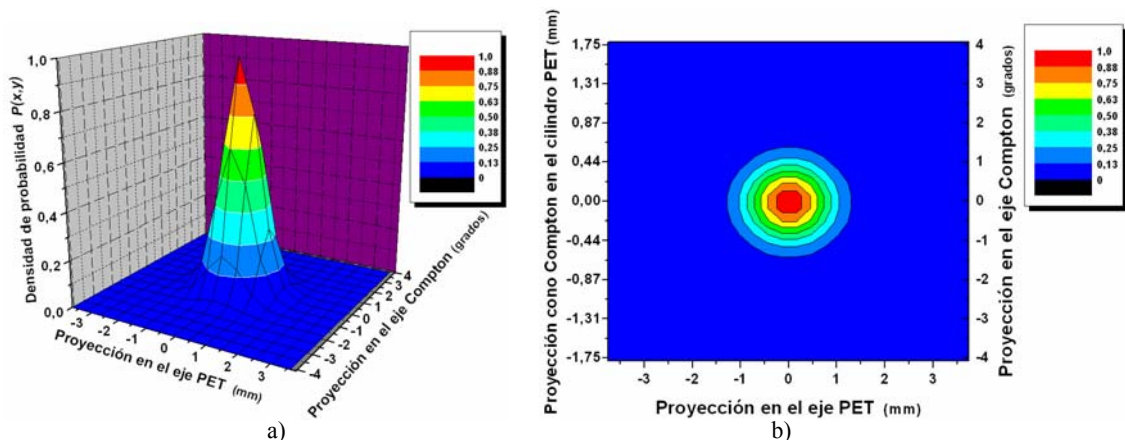


Figura 3.49: Densidad de probabilidad en el espacio de intersección PET-Compton para  $E=1274,53$  keV, un ángulo  $\theta=40^\circ$ ,  $\sigma_c = 0,7^\circ$ , = en el CdZnTe y  $\sigma_p=0,625$  mm. a) Vista perspectiva b) Protección en el plano x,y.

La distribución que se aprecia en la figura 3.49 corresponde a la probabilidad de que el punto de emisión del  $e^+$  y el cuanto  $\gamma$  se encuentre en determinado volumen del espacio. Dicho volumen viene dado por la intersección de un cilindro en torno a la LoR PET que tiene un radio de base igual a la indeterminación espacial  $\sigma_p$  antes referida con el volumen entre dos conos concéntricos cuyo eje es la línea entre los puntos de detección del cuanto  $\gamma$  no positrónico en los detectores 1 y 2 y cuyos ángulos de apertura son  $(\theta + \Delta\theta)$  y  $(\theta - \Delta\theta)$  (figura 3.12).

El volumen del cilindro PET estaría pues limitado a la parte que se encuentra entre los conos antes referidos. Por ejemplo, considerando la emisión cuanto  $\gamma$  no positrónico perpendicular a la LoR PET ( $\alpha=90-\Delta\theta$  en la figura 3.12), y tomando la distancia entre una fuente puntual del radionucleido emisor y el detector CZT,  $D_{f-detCZT}=25\text{ mm}$  y la indeterminación angular para  $40^\circ$   $\sigma_c=0,7^\circ=0,012\text{rad}$  (figura 3.48), la dispersión del punto de emisión habría de encontrarse en  $\pm D_{f-det} \cdot \sigma_c$ , es decir, en un corte del cilindro PET con altura  $\pm 0,3\text{ mm}$  como se muestra en la proyección de la densidad de probabilidades del cono Compton sobre el cilindro PET en la figura 3.49b. Si la emisión del cuanto  $\gamma$  no positrónico no fuese perpendicular a la LoR PET el corte del cilindro sería una rodaja oblicua del mismo, cuya altura aumentaría inversamente proporcional al  $\sin \alpha$ , de tal forma que cuando dicho cuanto  $\gamma$  fuese emitido paralelamente a la LoR su detección no conllevaría a ningún aporte en la acotación del volumen de emisión.

Procede destacar la importancia de la detección simultánea  $e^+\gamma$  ya que, emisión por emisión, es posible determinar la región volumétrica donde se ha producido.

#### 3.5.4. Estimación de la probabilidad de coincidencias $e^+\gamma$ en el sistema ClearPET-CZT.

La condición de mantener una sensibilidad aceptable, no obstante la disminución previsible de esta en comparación con el comportamiento del PET y las cámaras Compton por separado, por la coincidencia temporal de los procesos de aniquilación positrónica y dispersión Compton, hace imprescindible el análisis de los factores que intervienen en la probabilidad de coincidencias  $e^+\gamma$  en el sistema ClearPET-CZT.

#### Factores que condicionan probabilidad de detección del cuanto $\gamma$ .

##### *a) Absorción en agua.*

Utilizando el coeficiente de atenuación en la figura 3.50 se muestra la probabilidad promedio en agua de que no ocurra absorción para la energía de los cuantos  $\gamma$  procedentes de la aniquilación del positrón (511 keV) y la energía del cuanto  $\gamma$  no positrónico correspondiente a los radionucleidos seleccionados.

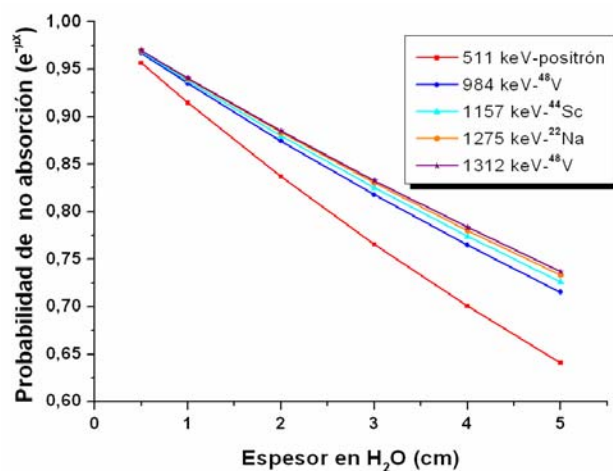


Figura 3.50: Dependencia de la probabilidad de que no exista absorción en agua del espesor para diferentes energías de cuantos  $\gamma$  incidentes.

Como se deduce de la figura 3.50, la energía superior del cuanto  $\gamma$  no positrónico en el sistema ClearPET-CZT propuesto, hace posible que su absorción en el tejido sea menor, permitiendo un incremento de la probabilidad de su captación por el sistema de detección y por tanto una ligera disminución de la influencia de la absorción en el tejido en la sensibilidad del sistema.

*b) Ángulo sólido en el detector CZT-  $P_{angsolCZT}$ .*

Analizamos la probabilidad de detección debido al ángulo sólido en el sistema ClearPET-CZT para una geometría cilíndrica compuesta por anillos que cubren totalmente el campo de visión (figura 3.14). Si tomamos en la fórmula (3.49) los parámetros del ClearPET (campo de visión axial  $L=110\text{ mm}$ , radio mínimo del anillo detector  $r_{min}=67,5\text{ mm}$ , radio máximo  $r_{max}=129,5\text{ mm}$ ) y el radio del anillo de detectores CZT  $r_{CZT}=25\text{ mm}$  y consideramos la emisión desde un punto en el centro del campo de visión, hallamos que el ángulo sólido abarca el 91 % en el detector CZT, 63 % en el anillo detector del ClearPET con el mínimo diámetro (cerrado) y 39 % para el máximo diámetro (abierto). En este último caso debido a la configuración geométrica del sistema PET (los detectores estarían separados por espacios donde no es posible la detección), es aún menor la cobertura del ángulo sólido y por tanto será mayor la influencia de este factor en la sensibilidad del sistema.

*c) Penetración en el detector Compton.*

Ya se ha analizado la conveniencia de limitar la probabilidad de dispersión Compton a valores menores del 20 % con el objetivo de disminuir la probabilidad de la doble

dispersión Compton en el detector CZT. Analizando la probabilidad de dispersión Compton simple (figura 3.51) construida a partir del coeficiente de atenuación Compton en el CZT (figura 3.52) [41] se observa que para mantener este valor de probabilidad por debajo del 20 % es conveniente trabajar con espesores del CZT por debajo de 7 mm. Por otra parte la limitación del espesor de los detectores es importante para mantener una adecuada relación dispersión Compton/fotoabsorción teniendo en cuenta la ventaja de que en el CZT a partir de 265 keV el proceso predominante es la dispersión Compton como se observa en la figura 3.42.

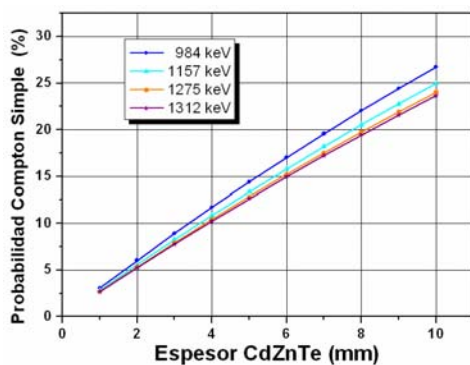


Figura 3.51: Dependencia de la probabilidad de dispersión Compton simple del espesor del CZT para las diferentes energías del cuanto  $\gamma$  incidente.

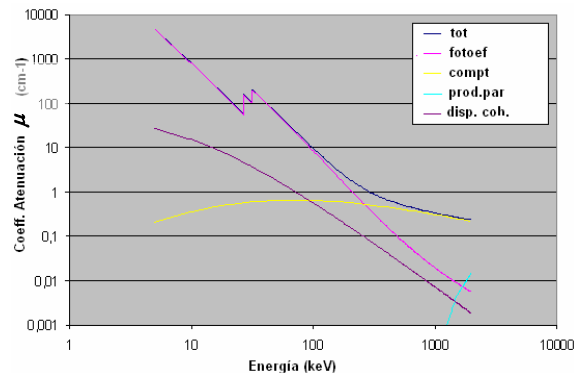


Figura 3.52: Coeficiente de atenuación lineal del detector Compton de CZT ( $\text{Cd}_{0,8}\text{Zn}_{0,2}\text{Te}$ ).

Los detectores CZT utilizados en el anillo del sistema ClearPET-CZT tienen un espesor de 5 mm, por tanto la probabilidad de dispersión Compton para las energías de los cuantos  $\gamma$  de los radionucleidos seleccionados es la siguiente:

- $^{22}\text{Na}$  - 12,8 % (1275 keV)
- $^{44}\text{Sc}$  - 13,4 % (1157 keV)
- $^{48}\text{V}$  - 14,5 % (984 keV) y 12,6 % (1312 keV).

#### d) Doble dispersión en el detector Compton.

A partir del ejemplo de la figura 3.15 y considerando que ambas probabilidades son funciones de la energía del cuanto  $\gamma$  incidente para cada espesor del detector la figura 3.53 representa la dependencia de probabilidad de ocurrencia de la doble dispersión para el CZT en los mismos espesores y energías de la figura 3.51 que muestra la dispersión simple.

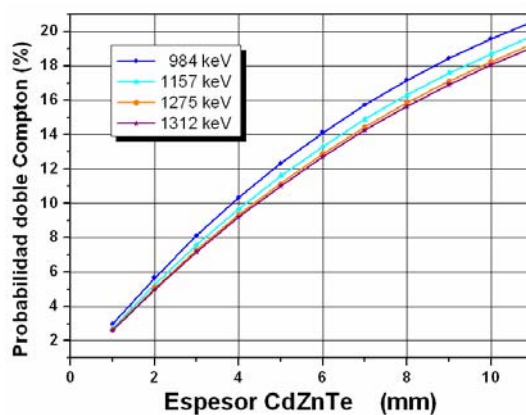


Figura 3.53: Dependencia de la probabilidad de la doble dispersión Compton del espesor del CZT para las diferentes energías del cuanto  $\gamma$  incidente.

La probabilidad de la doble dispersión Compton para las energías de los cuantos  $\gamma$  en los detectores CZT de espesor 5 mm en el sistema ClearPET-CZT para los radionucleidos seleccionados es la siguiente:

- $^{22}\text{Na}$  – 11,2 % (1275 keV)
- $^{44}\text{Sc}$  - 11,6 % (1157 keV)
- $^{48}\text{V}$  - 12,4 % (984 keV) y 11 % (1312 keV).

*e) Compatibilidad geométrica: detector PET -detector Compton.*

Utilizando los parámetros geométricos del sistema ClearPET-CZT y teniendo en cuenta la complejidad de evaluación analítica de las diferentes posibilidades de detección en dependencia del ángulo de incidencia de los cuantos  $\gamma$  (figura 3.16), se ha estimado la probabilidad de coincidencias detectables debido a este concepto alrededor del 20 % a partir de los resultados obtenidos en su modelación por Monte Carlo.

*f) Penetración en el detector PET.*

Considerando el alto poder de frenado de los centellantes de LYSO y LuYAP para los cuantos  $\gamma$  de las energías de los radionucleidos utilizados en el sistema PET-Compton y su espesor total de 20 mm, se ha estimado la probabilidad de la completa absorción en ellos alrededor del 90 %.

### Probabilidad coincidencia Compton.

Utilizando la fórmula (3.50) se calcula la probabilidad de ocurrencia de una coincidencia Compton (detección en CZT + detección centellador ClearPET simultáneas). Las gráficas de la figura 3.54 muestran la dependencia de la probabilidad de una coincidencia Compton del espesor del CZT para las energías del cuanto  $\gamma$  no positrónico de los radionucleidos seleccionados para el caso de una fuente puntual colocada en el centro de un fantoma esférico de agua de 20 mm y dispuesta en el origen de coordenadas de ambos anillos de la configuración del sistema ClearPET-CZT. Se reflejan los resultados para los diámetros máximo (259 mm) y mínimo (13,5 mm) del ClearPET.

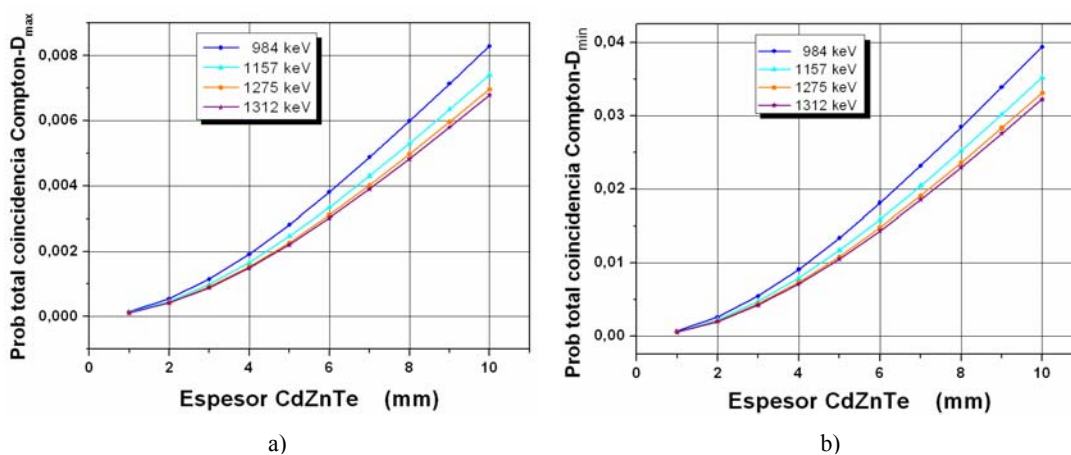


Figura 3.54: Dependencia de la probabilidad total de una coincidencia Compton del espesor del CZT para las diferentes energías del cuanto  $\gamma$  incidente. a) Diámetro máximo del ClearPET, b) Diámetro mínimo del ClearPET.

Por tanto para un espesor de CZT de 5 mm y los dos diámetros posibles del ClearPET se obtiene:

$$P_{TC\ max} (^{44}\text{Sc})_{1157\ keV} = 0,00247$$

$$P_{TC\ min} (^{44}\text{Sc})_{1157\ keV} = 0,01169$$

$$P_{TC\ max} (^{22}\text{Na})_{1275\ keV} = 0,00227$$

$$P_{TC\ min} (^{22}\text{Na})_{1275\ keV} = 0,01081$$

$$P_{TC\ max} (^{48}\text{V})_{984\ keV} = 0,00281$$

$$P_{TC\ min} (^{48}\text{V})_{984\ keV} = 0,01336$$

$$P_{TC\ max} (^{48}\text{V})_{1312\ keV} = 0,00220$$

$$P_{TC\ min} (^{48}\text{V})_{1312\ keV} = 0,01049$$

### Probabilidad coincidencia PET.

A partir de las fórmulas (3.51)-(3.53) la probabilidad de ocurrencia de un evento PET (detección simultánea en dos detectores del ClearPET colocados a  $180^\circ$ ) de los cuantos  $\gamma$  de 511 keV producto de la aniquilación positrónica para los dos diámetros posibles del ClearPET es:



$$P_{TPET \max 511 \text{ keV}} = 0,01156$$

$$P_{TPET \min 511 \text{ keV}} = 0,04334$$

### Probabilidad de coincidencias $e^+\gamma$ .

Utilizando la fórmula (3.54) y los resultados de la probabilidad de coincidencia Compton (figura 3.54) para diferentes espesores del detector CZT se construyen las gráficas de la figura 3.55 que muestran la dependencia de la probabilidad de evento  $e^+\gamma$  del espesor del detector de CZT para las diferentes energías de los radionucleidos empleados y para los dos diámetros del ClearPET. La relación entre ambos gráficos demuestra que la probabilidad de ocurrencia de eventos  $e^+\gamma$  disminuye en un 60 % para el diámetro mayor del PET como consecuencia de la disminución del ángulo sólido que cubre.

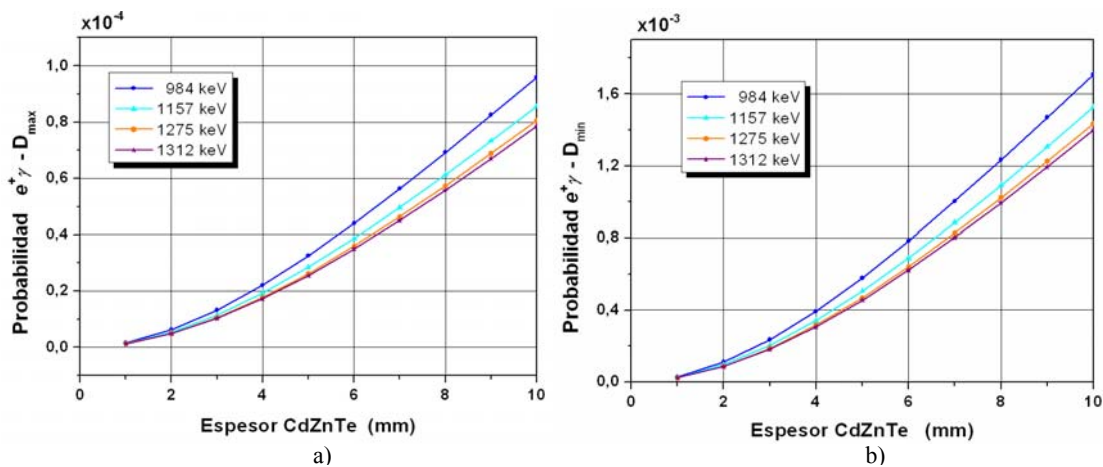


Figura 3.55: Dependencia de la probabilidad de evento  $e^+\gamma$  del espesor del detector de CZT para las diferentes energías de los radionucleidos: a) Detector PET diámetro mayor, b) Detector PET diámetro menor.

En consecuencia la probabilidad de ocurrencia de coincidencias  $e^+\gamma$ , para el espesor del CZT de 5 mm utilizado en las condiciones experimentales, las dos posibles aberturas del detector PET (LYSO-LuYAP) y las energías del cuanto  $\gamma$  no positrónico de los radionucleidos propuestos se muestra en la tabla 3.7.

	Diámetro $\text{ClearPET} = 259 \text{ mm}$	Diámetro $\text{ClearPET} = 135 \text{ mm}$
$P_{e^+\gamma} (^{22}\text{Na})_{1275 \text{ keV}}$	$2,62 \cdot 10^{-5}$	$4,69 \cdot 10^{-4}$
$P_{e^+\gamma} (^{44}\text{Sc})_{1157 \text{ keV}}$	$2,85 \cdot 10^{-5}$	$5,07 \cdot 10^{-4}$
$P_{e^+\gamma} (^{48}\text{V})_{984 \text{ keV}}$	$3,25 \cdot 10^{-5}$	$5,79 \cdot 10^{-4}$
$P_{e^+\gamma} (^{48}\text{V})_{1312 \text{ keV}}$	$2,55 \cdot 10^{-5}$	$4,55 \cdot 10^{-4}$

Tabla 3.7: Probabilidad de ocurrencia de coincidencias  $e^+\gamma$  para un espesor del detector Compton (CZT) de 5 mm.

Como muestra la tabla 3.7 la detección de un suceso PET-Compton significa una disminución de la probabilidad de detección que presentan los sistemas PET convencionales que está alrededor de  $0,5 \cdot 10^{-3}$  en modo 2D (con septas) y  $1,5 \cdot 10^{-2}$  en modo 3D [21]. Esta disminución va a estar en relación directa con la geometría empleada en el sistema. En el análisis realizado, para el caso concreto del sistema ClearPET-CZT con los diámetros máximo y mínimo del anillo de detectores LYSO-LuYAP del ClearPET, se observa que, para el diámetro mayor la probabilidad de detección en el sistema PET-Compton en comparación con el sistema PET disminuye en un factor  $\sim 500$ , mientras que para el diámetro menor disminuye en un factor  $\sim 50$ .

En el presente capítulo se ha presentado la estimación teórica del funcionamiento de un sistema PET-Compton compuesto por un anillo de detectores centelladores ClearPET y otro de detectores semiconductores de CZT y se han analizado detalladamente los factores que limitan su resolución espacial. Se ha hecho referencia a la ventaja que supone al permitir una reconstrucción espacial en tres dimensiones, “punto por punto”, y se han analizado además los factores que limitan su aplicación, esencialmente la disminución de la probabilidad de coincidencias en la detección de los cuantos  $\gamma$  de distinto origen.

En la descripción de los parámetros que influyen tanto en la resolución espacial como en la probabilidad de coincidencias PET-Compton se han utilizado datos, a modo de ejemplo útil que corresponden tanto a los que serán utilizados en la modelación como a los que presentará la instalación experimental, no porque sean los óptimos sino con el interés de calcular observables que permitirán la comprobación experimental del sistema propuesto.

Como conclusión fundamental de lo expuesto hasta el momento puede decirse que la imagen utilizando “tres cuantos  $\gamma$ ” es previsiblemente mucho más nítida, y permitirá un diagnóstico mas preciso. Sin embargo, hay factores que limitan significativamente la probabilidad de detección de coincidencias PET-Compton y pueden afectar a la resolución espacial para la misma estadística de datos. Por tanto las condiciones para la utilidad del nuevo sistema deberán incluir, además de la optimización de las resoluciones espaciales que afectan a los sistemas PET y Compton aquellas que minimicen el efecto de disminución de la aceptación inducido por el interés de detectar un cuanto  $\gamma$  no positrónico en coincidencia con los dos resultantes de la aniquilación del

positrón. Concretamente, de entre ellos, conviene mencionar la eficiencia geométrica y las características de los detectores Compton para aumentar la probabilidad de una única dispersión sin aumentar del mismo modo la múltiple dispersión así como, en menor medida, las eficiencias de absorción y otros efectos en el detector PET .

### **Bibliografía.**

1. Grignon, C. et al. Nuclear Medical Imaging using  $\beta+\gamma$  coincidences from  $^{44}\text{Sc}$  radionuclide with liquid xenon as detection medium. Nucl. Instr. and Meth. in Physics Research A571 (2007) 142-145.
2. Greene, W.M. A Scandium Generator. *IJARI*, no. 18 (1967) 540-541.
3. Mirza, M.Y.; Aziz, A. *Radiochim. acta (BRD)* 11, no. 1 (1969) 43.
4. Norman, E.B.; Browne, E.; Goldman, Y.D. et al. On the half-life of  $^{44}\text{Ti}$  nuclei in the cosmos conference South Bend, IN (United States) 20-27 Jun. (1996).
5. On line: <http://isotopes.lanl.gov/default.htm>. 2004.
6. Cotton, F.A., Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry. A Comprehensive Text*, second edition (1966) Habana: Edición revolucionaria, Instituto del libro, 1971.
7. Cotton, S. *Lanthanide and Actinide Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, (2006).
8. Anderson, W.T.; Strand, M. Stability, targeting, and biodistribution of scandium-46- and gallium-67-labeled monoclonal antibody in erythroleukemic mice. *Cancer Res* 45, no. 5 (May 1985) 2154-8.
9. Levin, VI. *Polucheniye radioaktivnykh Izotopov*. Moscow, Atomizdat, (1972).
10. Iwata, R.; Iwai, K.; Ido, T.; Kimura, S. Preparation of no-carrier-added  $^{48}\text{V(IV)}$  and  $^{48}\text{V(V)}$  for biological tracer use. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 134, no. 2 (1989) 303-309.
11. Bonardi, M.L.; Rizzio, E.; Gallorini, M. Et al. Improved radiochemical separation of no-carrier-added vanadium-48 from proton irradiated titanium target. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 263, no. 1 (2005) 23-28.
12. Iwai, K.; Kimura, S.; Ido, T.; Iwata, R. III.10, Organ distribution of  $^{48}\text{V}$  Vanadyl-Chloride  $^{67}\text{Ga}$  for Tumor Imaging. *Cyric Annual Report*, (1988).
13. Edel, J.; Sabbioni, E. Vanadium transport across placenta and milk of rats to the fetus and newborn. *Biol Trace Elem Res* 22, no. 3 (Dec 1989) 265-75.

14. Sabbioni, E.; Rade, J.; Bertolero, F. Relationships between iron and vanadium metabolism: the exchange of vanadium between transferrin and ferritin. *J Inorg Biochem.* 12, no. 4 ( Jul 1980) 307-15.
15. Weiss, G.B. Effects of potassium , acetylcholine, carbachol and histamine on Na<sup>22</sup> movement in ileal smooth muscle. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, Vol. 170, no. Issue 1 (1969) 123-131.
16. Barth, L.G.; Lucena, J. The uptake of na-22 during induction in presumptive edidermis cells of the rana pipiens gastrula , *The Biological Bulletin*, no. 3 (December 1967) 495-501.
17. Constantinides, C.; Binopoulos, D.; Malamos, B. The use of a clinical whole-body counter in long-term exchangeable sodium studies for the comparison of the effect os different diuretics. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 156, no. 2 (1967) 369-374.
- 18.. Dahl, L.K.; Smilay, M. G.; Silver L.; Spraragen S. Evidence for a Prolonged Biological Half-Life of Na<sup>22</sup> in Patients with Hypertension. *Circ. Res.* 10 (1962): 313-320.
19. On line: [www.Canberra.com](http://www.Canberra.com).
20. Moses, W.W.; Virador, P.R.G.; Derenzo, S.E.; Huesman, R.H.; and Budinger. T.F. Design of a High-Resolution, High-Sensitivity PET Camera for Human Brains and Small Animals. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 44, no. 4 (1997): 1487.
21. Moses, W.W.; Derenzo, S.E. Empirical observation of resolution degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors. *J. Nucl. Med.*, vol. 34 (1993):101.
22. Bailey, D.L.; Townsend, D.W.; Valk, P.E. Maisey, M.N. (Eds) *Positron emission tomography: basic sciences*. Springer-Verlag London Limited 2005. ISBN 1852337982, p 46-47.
23. Klein, O.; Nishina, Y. *Zeits. fur Physik* 52 (1928), 853.
24. Cho, Z.; Jones, J.P.; Sing, M.. *Foundations of Medical Imaging*. 1993 John Wiley & Sons, Inc.
25. Biggs, F.; Mendelsohn, L.B.; Mann, J.B. Hartree--Fock Compton profiles for the elements. *Publication Date* 1975 Sep 01.
26. Singh M. An electronically collimates gamma camera for single photon emission computed tomography. Part I: Theoretical considerations and design criteria. *Med.Phys.*10 (4), Jul/Aug 1983-421.

27. Knoll, G.F. Radiation detection and measurement, 3 ed., John Wiley & Sons (1999) 49.
28. Scofield, J.H. Theoretical photoionization cross sections from 1 to 1500 keV, Lawrence Livermore National Laboratory Rep. UCRL-51326 (1973).
29. Hubbell, J.H.; Veigele, W.J.; Briggs, E.A.; Brown, R.T.; Cromer, D.T.; and Howerton, R.J. Atomic form factors, incoherent scattering functions, and photon scattering cross sections, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 4 (1975), 471-538.
30. Hart, H. U.S. Patent No. 4,833,327. High-Resolution Radioisotopic Imaging System, 1989.
31. Tanarro, A. Radiaciones ionizantes de instalaciones radiactivas y de rayos X. Madrid. 1986.
32. Collaboration Agreement between Gamma Medica Ideas AS (Norway) and Ciemat Spain for the Development of a 2D pixellated ASIC family for the CIEMAT Semiconductor Tracker Detector. Ref. Ciemat 06/326.
33. Pettersen, M.; Mikkelsen, S.; Talebi, J.; Meier, D. A Readout ASIC for SPECT. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol 45 No 1, Octubre 2004.
34. Sindre Mikkelsen. "VATA210P DATASHEET V1R6". Gamma Medica-Ideas (Norway) AS, Fornebu, Norway, 13 Dec 2007.
35. Castilla, J.; Carrascal, J.; Díaz, A.; Bulycheva, A.; Wilson, M.D.; Gostilo, V.; Seller, P.; Pérez, J.M. Development of a 24x24 CZT-FEE Pixel Detector Block for the CSTD Project. Submitted for publication to *IEEE Trans. Nucl. Sci.* (2009).
36. Sempere, P.; Roldan, E.; Chereul, O. et al. Raytest ClearPET™, a new generation of small animal PET scanner. *Nucl. Instr. and Meth. A* 571 (2007) 498-501.
37. Ziemons, K.; Auffray, E.; Barbier, R.; et al. The ClearPET project: development of a 2nd generation high-performance small animal PET scanner. *Nucl. Instr. and Meth. A* 537 (2005) 307-311.
38. Auffray, E.; Bruyndonckx, P.; Devroede, O. et al. The ClearPET project. *Nucl. Instr. and Meth. A* 527 (2004) 171-174.
39. Raytest GmbH – D 75339 Straubenhardt, Germany; Online: <http://www.raytest.de/> [Sep 2006].
40. Streun, M.; et al. Pulse shape discrimination of LSO and LuYAP scintillators for depth of interaction detection in PET™, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 50 (2003) 344-347.

41. Photocoeff AIC Software, Grafton, Massachussetts 01519 Basado en las tablas E. Storm, H.I. Israel, Los Alamos Scientific Laboratory, 1967, LA-3753, UC-34-Physiscs, TID-4500 "Coeficientes de Absorción para Cd<sub>88</sub>Zn<sub>12</sub>Te<sub>100</sub> dens: 5.85 g/cm<sup>3</sup>".

#### 4. MODELACIÓN POR MONTE CARLO DEL SISTEMA PET-COMPTON “CLEARPET-CZT”.

##### Introducción

El presente capítulo describe la metodología de simulación de los sistemas mencionados, tanto globalmente como el utilizado experimentalmente con objeto de comprobar tanto los cálculos obtenidos, como los realizados numéricamente en el capítulo 3. Las comparaciones se han hecho para la dispersión Compton y para las detecciones PET y PET-Compton “ClearPET-CZT” (CTZ es el material utilizado para la dispersión del cuanto  $\gamma$  de origen no positrónico). También se ha pretendido validar experimentalmente, de forma aproximada, las hipótesis de base utilizadas.

La herramienta utilizada ha sido la generación de eventos por el método de Monte Carlo.

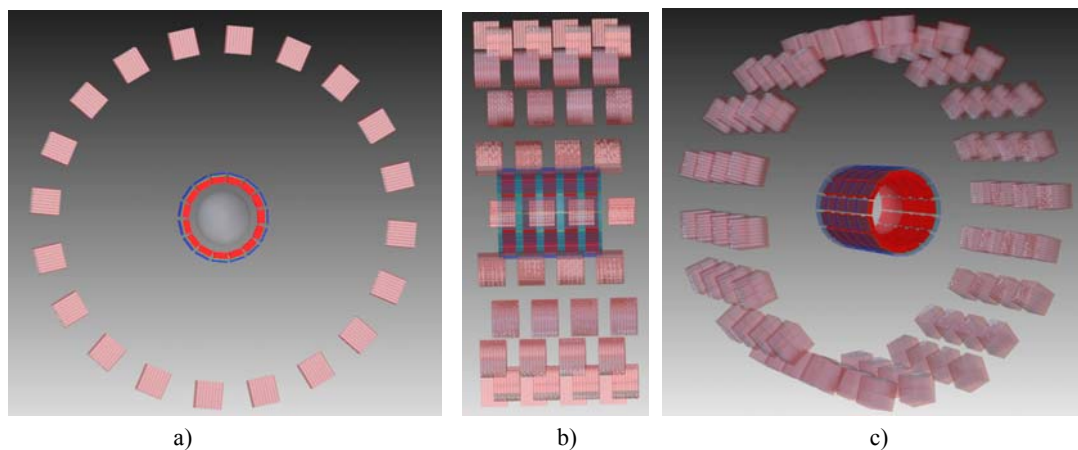
Con este propósito se ha utilizado el programa GAMOS (Geant4 Architecture for Medical Oriented Simulations) que, como su nombre indica, es una variante de GEANT4 [1] para aplicaciones específicas en medicina y cuya descripción se expone con más detalle en el anexo 3. Este código posibilita la modelación matemática del transporte de la radiación y su interacción con la materia para una fuente y una geometría dadas, y permite conocer el flujo de partículas en cada punto del espacio y en cada instante en materiales de composición arbitraria y geometrías complejas. En resumen, simula el paso de partículas a través de la materia, incluyendo su trayectoria, los modelos físicos y las colisiones para una geometría precisa. Los procesos físicos incluidos son los electromagnéticos y hadrónicos, tiene en cuenta un gran grupo de partículas y simula su comportamiento en un amplio rango energético, desde los 250 eV hasta los TeV. Para los procesos físicos GAMOS utiliza la extensión a bajas energías (hasta 250 eV) de las interacciones electromagnéticas. En el caso de  $e^+$  incluye el proceso de aniquilación con los electrones del medio, de acuerdo a su energía. Para los electrones y cuantos  $\gamma$  tiene en cuenta los procesos electromagnéticos relevantes en el intervalo energético de interés, en nuestro caso el efecto fotoeléctrico y los efectos de dispersión Compton y Raleigh para los  $\gamma$  y la radiación de frenado e ionización para los electrones. Teniendo en cuenta las energías en las cuales se desarrolla este trabajo los efectos nucleares se pueden despreciar y por lo tanto no han sido incluidos.

El análisis detallado de los datos procedentes de las muestras de eventos generadas se ha realizado incorporando a GAMOS el algoritmo matemático de intersección de la LoR PET con el CoR Compton descrito en el capítulo 3 y comparando los resultados obtenidos para la misma actividad, volumen y disposición de fuentes de radiación que los que se obtienen para el sistema PET, tanto para la resolución espacial como para la eficiencia global de detección. A estos efectos se desarrolló un programa de reconstrucción que utiliza el método analítico de reordenamiento de cortes simples SSRB (Single Slice ReBinning) que se describe en el anexo 4.

La modelación se ha realizado para dos configuraciones diferentes del sistema PET-Compton: la primera, que hemos denominado de geometría ideal, nos permite estimar el comportamiento del sistema cuando el anillo de detectores de CZT cubre todo el campo de visión del ClearPET y la segunda correspondiente al sistema real se restringe a nuestras condiciones experimentales.

#### 4.1. Geometría ideal.

Está compuesta por sistemas de detectores en forma de anillos concéntricos, uno exterior constituido por los detectores del ClearPET en sus dos diámetros posibles y uno interior integrado por los detectores matriciales de CZT. Las dos configuraciones se muestran en la figura 4.1.





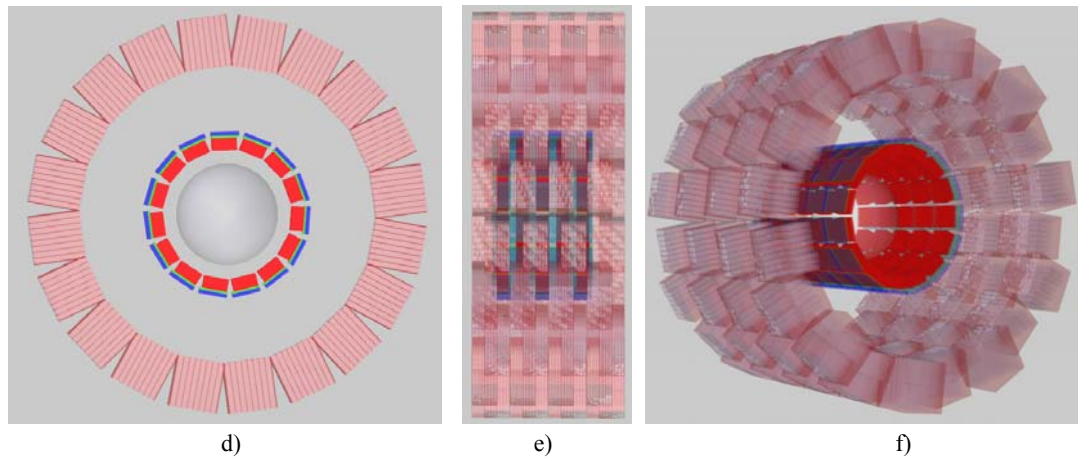


Figura 4.1: Vistas del sistema Compton-PET ideal simulado con GAMOS - a),b),c) diámetro máximo ClearPET; d),e),f) diámetro mínimo ClearPET a,d) frontal, b,e) lateral c,f) perspectiva.

El modelo utilizado con GAMOS utiliza los parámetros siguientes:

*Parámetros del ClearPET:*

Los parámetros reales del ClearPET (ver epígrafe 3.4.2 del capítulo 3) se definen a partir de los dibujos de ingeniería del productor.

- *Diámetro del anillo: 295 mm y 135 mm*
- *Campo de visión axial: 110 mm*
- *20 módulos (4 anillos con matrices de 8x8 cada uno acopladas a su fotomultiplicador) colocados radialmente.*
- *Detectores: Matrices de 8 x 8 de doble capa de cristales centelladores de 2 x 2 x 20 mm<sup>3</sup> cada uno (10 mm de grosor de LYSO:Ce y 10 mm de grosor de LuYAP:Ce), reflector de BaSO<sub>4</sub>.*
- *Unidades de medición: 5120 (8 x 8 x 4 x 20)*
- *Unidades de cristales centelladores: 10240 (5120 x 2)*
- *Rotación en el eje Z: 0,1°, cada 2778 evento.)*

En la programación se ha establecido el desplazamiento axial de los módulos cada 7 mm. Solo hemos tenido en cuenta los detectores de radiación activos y los reflectores de BaSO<sub>4</sub>. Otros materiales pasivos como los FM y las tarjetas que soportan la electrónica frontal podrán añadirse con el fin de tener en cuenta la dispersión de la radiación y la retrodispersión ya que podrían dar origen a un fondo de coincidencias.

*Parámetros del CZT:*

Las características de cada uno de los detectores de CZT que conforman el anillo se corresponden con las descritas en el epígrafe 3.4.1 del capítulo 3 con excepción de que se ha considerado una matriz de píxeles de 32 x 32, que constituye el diseño más avanzado propuesto para este dispositivo. El diseño correspondiente se encuentra en etapa de fabricación.

- *Diámetro del anillo: 50 mm.*
- *5 anillos de 15 detectores (10 x 10 x 5 mm<sup>3</sup>).*
- *Detectores - Matrices de 32 x 32 píxeles de (300 x 300) μm x 5mm*
- *Unidades de medición 75 (5 x 15)*
- *Unidades de píxeles de CZT -76800 (32 x 32 x 15 x 5)*

El detalle de la geometría del CZT se muestra en la figura 4.2.

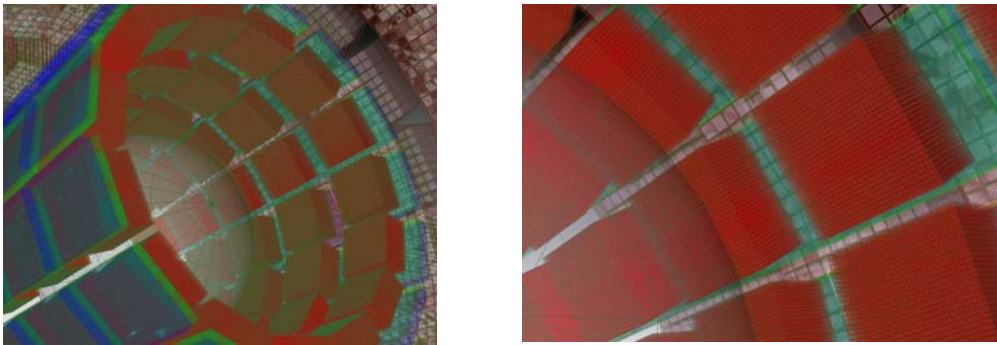


Figura 4.2: Detalle de la geometría del CZT utilizada en la simulación ideal con GAMOS del sistema Compton-PET, “ClearPET-CZT”.

4.1.1. Modelo ideal: condiciones de simulación.

La modelación que hemos denominado ideal fue realizada para los dos diámetros del ClearPET (máximo y mínimo) y los radionucleidos seleccionados (capítulo 3) <sup>22</sup>Na, <sup>48</sup>V y <sup>44</sup>Sc, cuyas características se recuerdan, resumidas, en la tabla 4.1.

Radionucleido	Intensidad relativa del e <sup>+</sup> (%)	E <sub>med</sub> e <sup>+</sup> (keV)	E <sub>max</sub> e <sup>+</sup> (keV)	Rango Prom e <sup>+</sup> agua (mm)	Distancia al origen (mm)	Intensidad relativa del γ (%)	Energía γ (keV)
<sup>22</sup> Na	<b>89,84</b>	<b>215,54</b>	<b>545,4</b>	<b>0,542</b>	<b>0,28</b>	<b>99,94</b>	<b>1274,53</b>
<sup>48</sup> V	<b>49,9</b>	<b>290,3</b>	<b>694,68</b>	<b>0,85</b>	<b>0,45</b>	<b>100</b>	<b>983,52</b>
						<b>97,5</b>	<b>1312,1</b>
<sup>44</sup> Sc	<b>94,34</b>	<b>632,6</b>	<b>1475,3</b>	<b>2,48</b>	<b>1,42</b>	<b>99,9</b>	<b>1157</b>

Tabla. 4.1: Características de los radionucleidos utilizados en la simulación con GAMOS.

Las características del sistema de detección que han sido introducidas en la simulación son las correspondientes al sistema de detección experimental y se muestran en la tabla 4.2.

Resolución energética detector CZT (%)	<b>1,5</b>
Precisión en energía Compton-PET	<b>0,04</b>
Resolución energética ClearPET (%)	<b>20</b>
Precisión en energía PET	<b>0,4</b>
Tiempo de medición de señal en el ClearPET y CZT (ns)	<b>10</b>

Tabla 4.2: Parámetros del sistema de detección utilizados para la simulación ideal.

En la tabla 4.3 se exponen las características de las fuentes radiactivas utilizadas. Como se observa son fuentes puntuales y esféricas (1 mm de diámetro) colocadas en un fantoma de agua de 4 cm de diámetro. Con el objetivo de visualizar la resolución espacial límite se ha realizado también la simulación para el caso de dos fuentes radiactivas situadas a una distancia entre ellas que considera el rango promedio de los  $e^+$  que emiten. Se seleccionó un valor de actividad de 10 mCi (370 MBq) y el número total de desintegraciones analizadas es de  $370 \cdot 10^6$ , es decir los valores de resultados corresponderán a 1 segundo de medición. La selección del número de desintegraciones analizadas ha estado condicionada por el alto consumo de tiempo y recursos de cálculo.

Fuente radiactiva	No	Geometría	Radio (mm)	Distancia (mm)	Coordenadas (x;y;z)
<sup>22</sup> Na	1	1 fuente puntual	-	-	2;2;13
	2	2 fuentes puntuales	-	0,7	2;2;13- 1,596;1,596;12,596
	3	1 fuente volumétrica esférica	1	-	2;2;13
	4	2 fuentes volumétricas esféricas	1	1,7	2;2;13- 1,019;1,019;12,019
<sup>48</sup> V	5	1 fuente puntual	-	-	2;2;13
	6	2 fuentes puntuales	-	1	2;2;13- 1,423;1,423;12,423
	7	1 fuente volumétrica esférica		-	2;2;13
	8	2 fuentes volumétricas esféricas		2	2;2;13- 0,845;0,845;11,845
<sup>44</sup> Sc	9	1 fuente puntual	-	-	2;2;13
	10	2 fuentes puntuales	-	2,5	2;2;13- 0,557;0,557;11,557
	11	1 fuente volumétrica esférica	1	-	2;2;13
	12	2 fuentes volumétricas esféricas	1	3,5	2;2;13 -0,021;-0,021;10,979

Tabla 4.3: Condiciones específicas en cada uno de los isótopos para la simulación ideal.

#### 4.1.2. Geometría ideal: resultados.

La evaluación se realizó en base a los dos parámetros básicos de los sistemas de imagen médica: resolución espacial (FWHM) y eficiencia global. La resolución espacial se ha determinado como el ancho a mitad de altura del pico de la función de distribución puntual PSF (Point Spread Function) de la emisión del radionucleido obtenida mediante la acumulación estadística de los puntos de intersección de la LoR PET con el CoR Compton en los eventos PET-Compton y por la reconstrucción de las LoR para los eventos PET. La eficiencia global se ha determinado como la relación entre el número de eventos PET-Compton o PET obtenidos y el número de eventos totales generados en la simulación ( $370 \cdot 10^6$ ).

En la figura 4.3 se muestra la visualización del interior del anillo del detector CZT para una y dos fuentes esféricas (ver puntos No. 3 y 4 para el  $^{22}\text{Na}$  de la tabla 4.3).

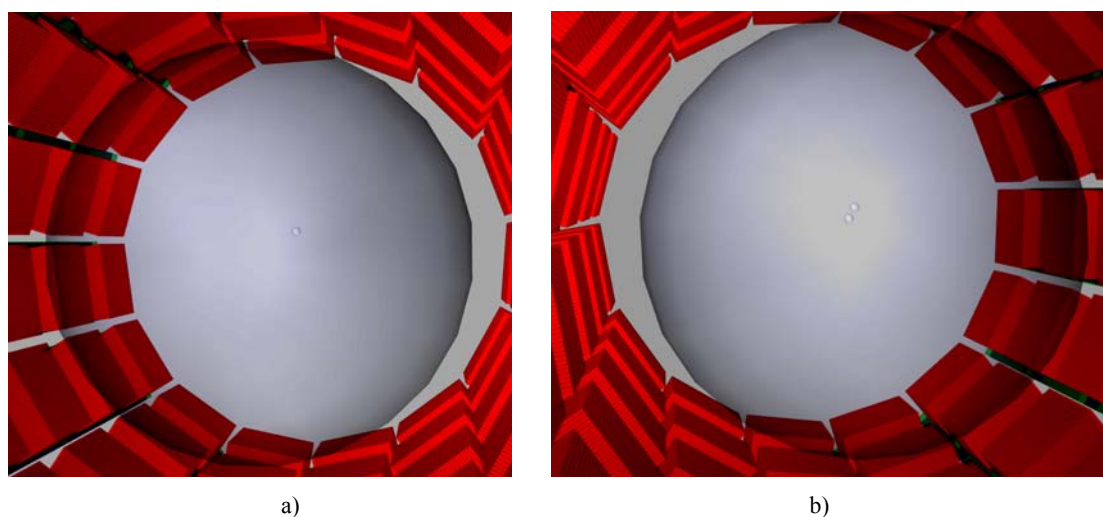


Figura 4.3: Visualización de las fuentes volumétricas esféricas obtenidas a partir de la ejecución de la simulación con la utilización de GAMOS. a) No.3, b) No.4- Tabla 4.3.

En la figura 4.38 se muestra la visualización ampliada del recorrido del positrón (trazos azules), las líneas PET producto de la aniquilación del positrón (trazos verdes) y los electrones producto de la dispersión de los cuantos  $\gamma$  en el fantoma de agua (trazos rojos) para el a)  $^{22}\text{Na}$ , b)  $^{48}\text{V}$  y c)  $^{44}\text{Sc}$  correspondientes a los puntos No. 2, 6 y 10 de la tabla 4.3. En la misma se observa la diferencia del rango del positrón para cada uno de los isótopos.

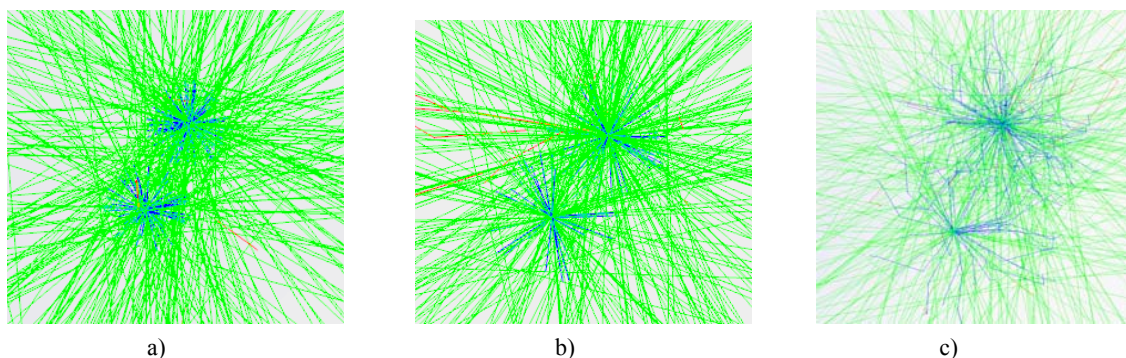


Figura 4.4: Visualización de los procesos físicos ocurridos en dos fuentes puntuales a)  $^{22}\text{Na}$ , b)  $^{48}\text{V}$  y c)  $^{44}\text{Sc}$  a partir de la ejecución de la simulación con la utilización de GAMOS. No.2, 6 y 10 respectivamente de la Tabla 4.3.

### Resolución espacial (FWHM).

Los valores de resolución espacial se han calculado con el programa AMIDE (Amide's a Medical Image Data Examiner) [2], una herramienta utilizada para el análisis de los datos multidimensionales médicos. Los datos PET-Compton se han obtenido directamente mediante la intersección de la LoR PET con el CoR Compton, ambos expresados en el mismo formato de entrada para la visualización por medio de un programa de interfase. La tabla 4.4 muestra los valores obtenidos para ambos diámetros del ClearPET. Dichos valores se representan gráficamente en la figura 4.5.

	Diámetro mínimo (135 mm) detector ClearPET		Diámetro máximo (259 mm) detector ClearPET	
	FWHM (mm) PET	FWHM (mm) PET-Compton	FWHM (mm) PET	FWHM (mm) PET-Compton
$^{22}\text{Na}$	2,73 +/- 0,028	1,89 +/- 0,23	2,68 +/- 0,2	0,86 +/- 0,18
$^{48}\text{V}$	2,85 +/- 0,054	2,74 +/- 0,16	3,07 +/- 0,44	1,47 +/- 0,08
$^{44}\text{Sc}$	3,86 +/- 0,029	3,34 +/- 1,5	4,11 +/- 0,11	2,14 +/- 0,49

Tabla 4.4: Resolución espacial (FWHM) obtenida en la simulación ideal con GAMOS con las fuentes puntuales de los radionucleidos seleccionados con los dos diámetros posibles del ClearPET.

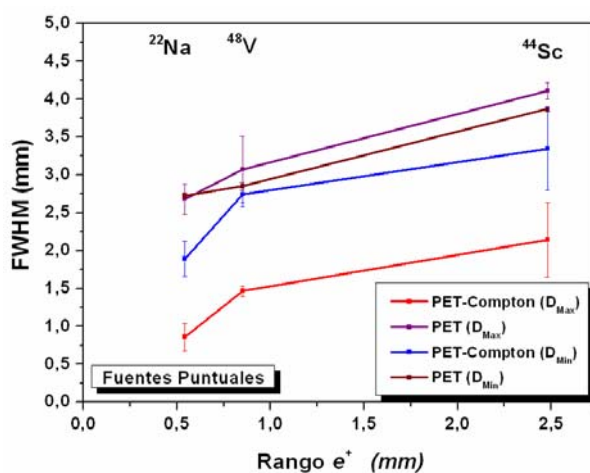


Figura 4.5: Representación de la resolución espacial (FWHM) obtenida en la simulación ideal con GAMOS con las fuentes puntuales de los radionucleidos seleccionados con los dos diámetros posibles del ClearPET.

Como muestran los resultados obtenidos los mejores valores de resolución espacial (línea de color rojo) se obtienen en la configuración PET-Compton con mayor distancia entre los anillos del ClearPET y el CZT y se encuentran por debajo del mm para el  $^{22}\text{Na}$ , el de menor rango del  $e^+$ . La resolución espacial del  $^{48}\text{V}$  tiene valores cercanos al mm, siendo más alta la obtenida para el  $^{44}\text{Sc}$ .

En correspondencia con el análisis realizado en el capítulo 3 y con los resultados expuestos en el gráfico de la figura 4.5 en la figura 4.6 se muestran los espectros de resolución espacial.

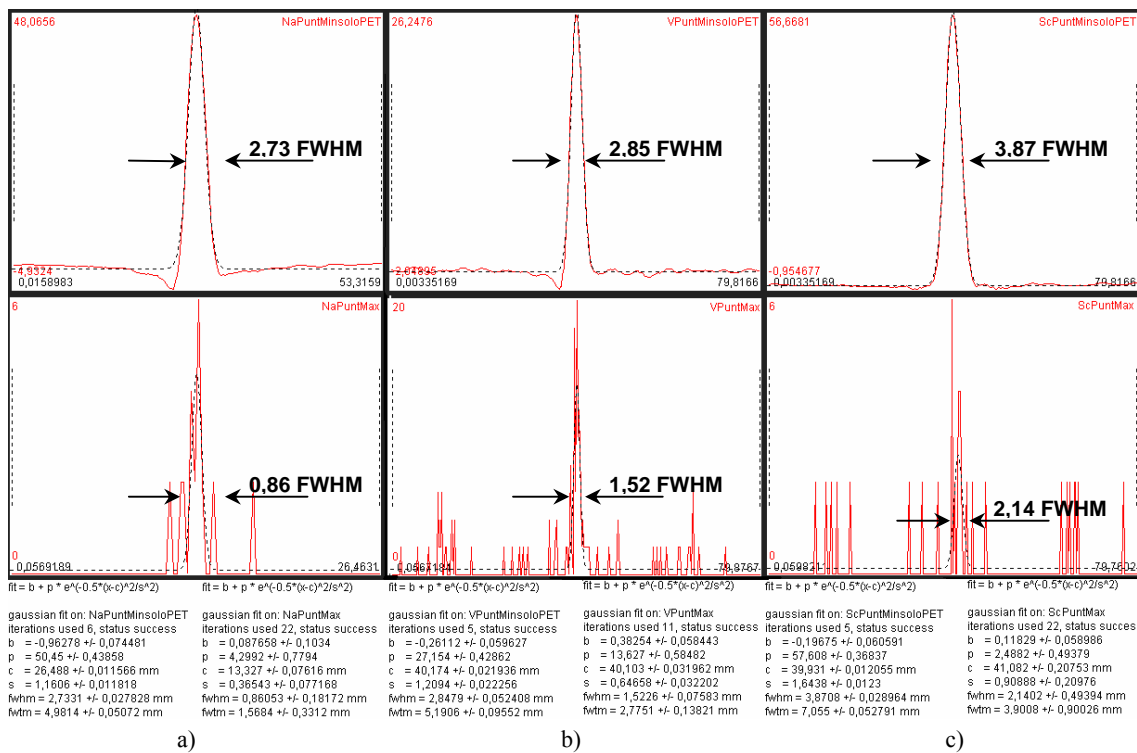


Figura 4.6: Espectros de resolución espacial (FWHM) de las fuentes puntuales de los radionucleidos seleccionados para el ClearPET (diámetro mínimo) y el sistema ClearPET (diámetro máximo)-CZT. a)  $^{22}\text{Na}$ , b)  $^{48}\text{V}$ , c)  $^{44}\text{Sc}$ .

Con el propósito de observar la diferencia, en la figura 4.7 se muestran las correspondientes pantallas del programa AMIDE bajo las mismas condiciones. En la visualización correspondiente al sistema PET-Compton existe un fondo de puntos de menor intensidad que corresponden al segundo punto de intersección de la LoR PET con el CoR Compton (ver ecuación 3.8 del capítulo 3). Sin embargo, debido a que su posición es aleatoria mientras que la acumulación en el punto de emisión válido es elevada hemos eliminado su efecto en la pantalla de visualización elevando el umbral inferior.

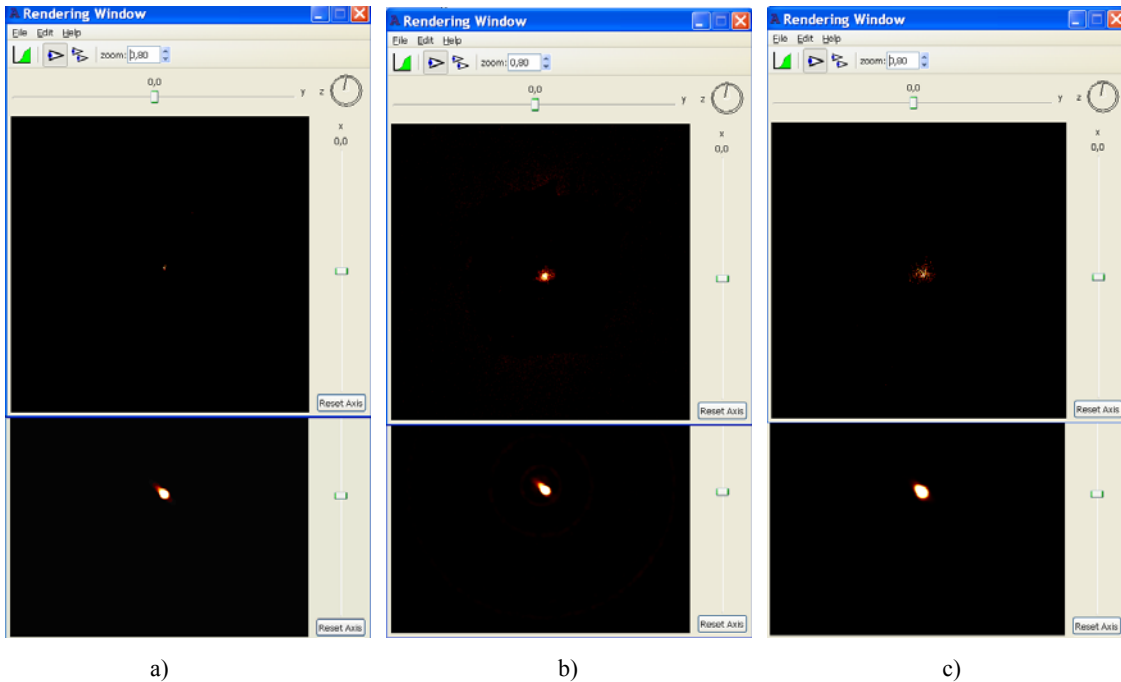


Figura 4.7: Visualización de las fuentes puntuales de los radionucleidos seleccionados con el ClearPET (diámetro mínimo) y el sistema ClearPET (diámetro máximo)-CZT. a)  $^{22}\text{Na}$ , b)  $^{48}\text{V}$ , c)  $^{44}\text{Sc}$ .

La figura 4.8a muestra la visualización de 2 fuentes puntuales de  $^{22}\text{Na}$  en el sistema Compton-PET de mejores características, (mayor separación de los anillos detectores) colocadas una distancia correspondiente a los valores de la tabla 4.3. Como comparación se muestra en la figura 4.8b la visualización de estas 2 fuentes para el sistema PET de mejor resolución (diámetro mínimo del ClearPET). En ambas figuras se aprecia que solo es posible visualizar de forma separadas las 2 fuentes en el sistema PET-Compton.

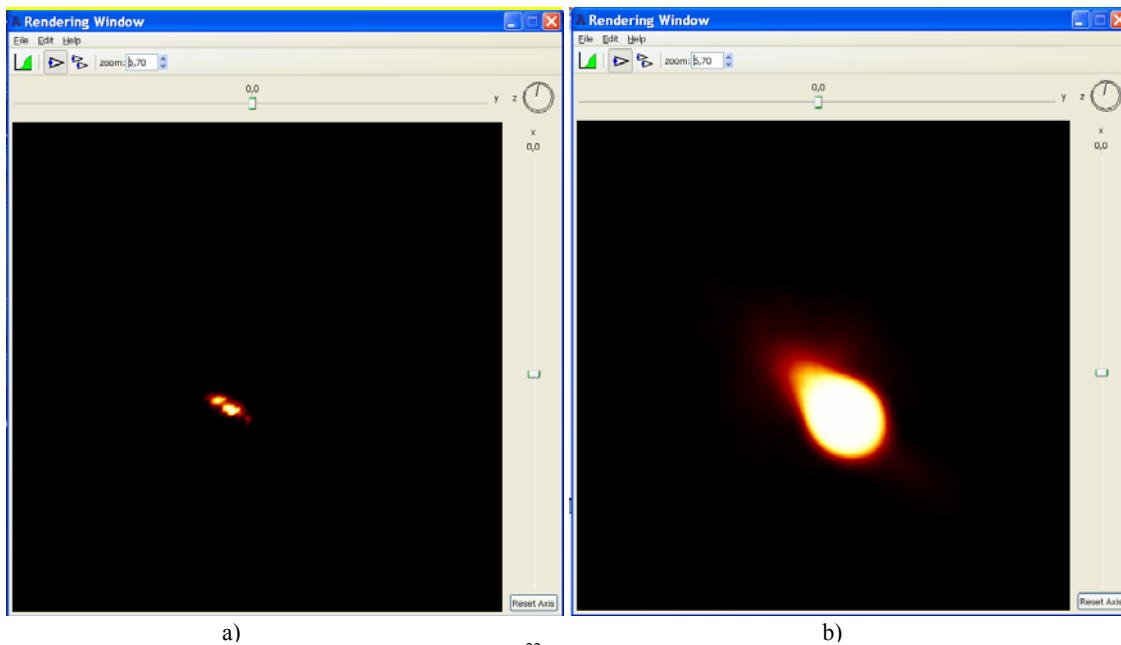


Figura 4.8: Visualización de dos fuentes puntuales de  $^{22}\text{Na}$  bajo las mismas condiciones de aumento del programa AMIDE: a) con el sistema ClearPET(diámetro máximo)-CZT, b) con el sistema PET y el diámetro mínimo.

La visualización de las fuentes esféricas simples de la tabla 4.3 en el sistema PET-Compton se muestra en la figura 4.9. Puede afirmarse que las imágenes son significativamente mejores que las obtenidas para fuentes puntuales con el sistema PET (ver gráfico 4.7).

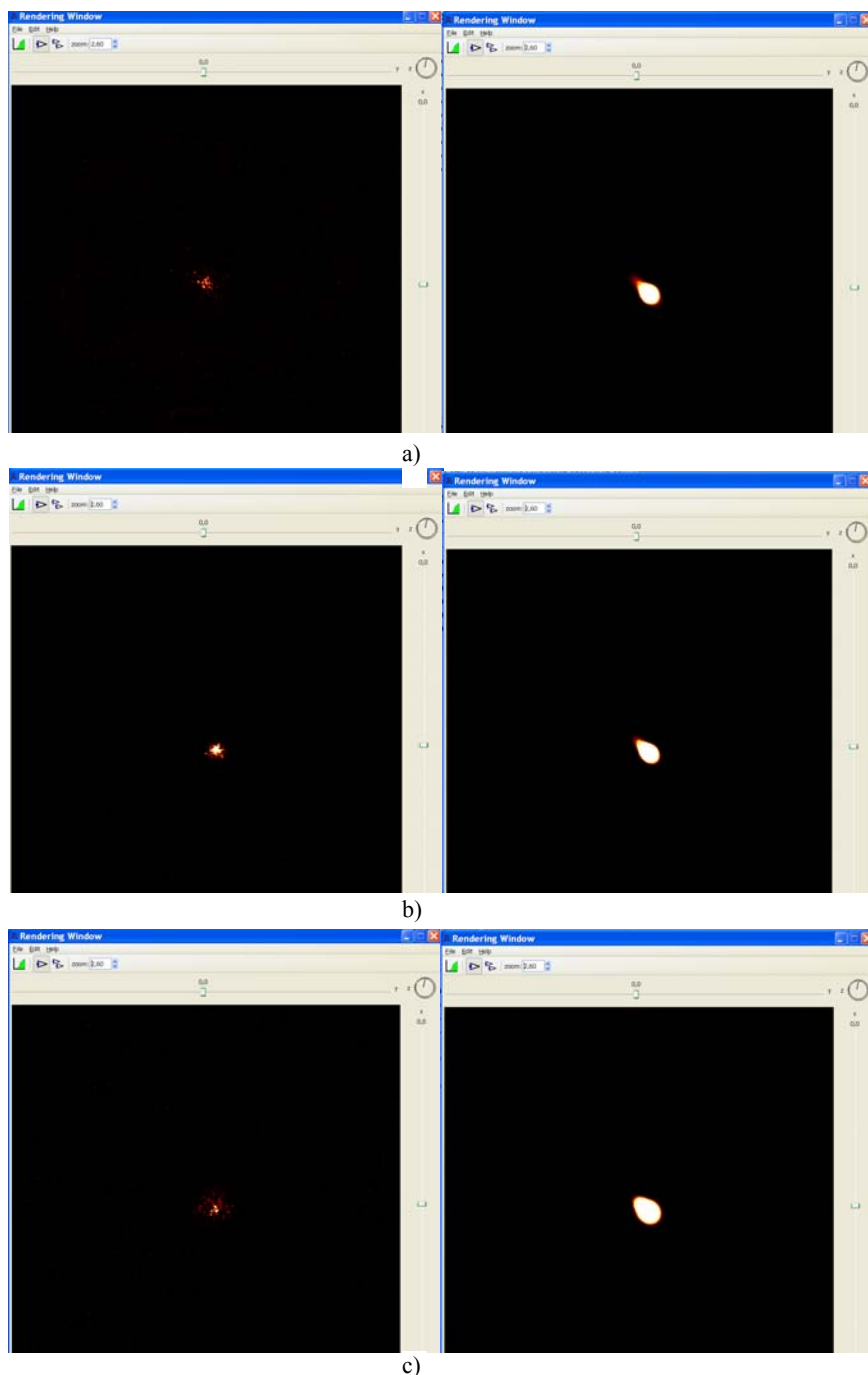


Figura 4.9: Visualización de fuentes esféricas de los radionucleidos seleccionados con el sistema ClearPET (diámetro máximo)-CZT. a)  $^{22}\text{Na}$ , b)  $^{48}\text{V}$ , c)  $^{44}\text{Sc}$ .



### Eficiencia del sistema PET-Compton

Con el propósito de realizar una estimación de los valores previsible de eficiencia global en el sistema PET-Compton y compararlos con los obtenidos en el estudio teórico hemos determinado las relaciones entre los eventos de los tres tipos (PET, Compton y PET-Compton) y los totales en una misma ejecución del programa de simulación. Debido a la presencia del anillo de detectores CZT en esta ejecución, se obtienen valores denominados PET totales en la tabla 4.5 que incluyen eventos PET de tres tipos (ClearPET-ClearPET, ClearPET-CZT y CZT-CZT), los dos últimos imposibles de registrar experimentalmente por el momento. Debido a ello hemos llevado a cabo, con el mismo valor de eventos totales, una ejecución del programa en la cual se ha eliminado el anillo de detectores de CZT y obtenemos los valores para eventos solo PET.

Los eventos denominados PET-Compton “ $\gamma$  mismo origen” son aquellos en los cuales se ha identificado los cuantos  $\gamma$  ( $2\gamma$ -PET y  $1\gamma$ -Compton) que provienen de una misma emisión radiactiva y a los denominados como PET-Compton “válidos” se añade el hecho de que la intersección de la LoR PET y el CoR Compton están cercanos al punto de emisión del radionucleido ( $\leq 1$  mm) que es el valor a partir del cual el pico que muestra la acumulación disminuye. La tabla 4.5 refleja los valores obtenidos para todas las configuraciones de la tabla 4.3.

	N <sub>o</sub>	% PET totales	% PET	% Compt	% PET- Compton totales	% PET- Compton $\gamma$ mismo origen	% PET- Compton válidos
<b>Diámetro<sub>min</sub> -Det<sub>2</sub> (ClearPET) (135 mm)</b>	1	4,0	0,4	1,2	$0,7 \cdot 10^{-1}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$
	2	6,5	0,6	17,2	$3,7 \cdot 10^{-1}$	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-5}$
	3	4,00	0,4	1,2	$0,4 \cdot 10^{-1}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$
	4	6,5	0,6	21,1	$3,7 \cdot 10^{-1}$	$4,7 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$
	5	4,5	0,6	2,8	$1,0 \cdot 10^{-1}$	$4,6 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-5}$
	6	7,6	0,8	18,7	$4,0 \cdot 10^{-1}$	$9,5 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-5}$
	7	4,5	0,6	3,6	$1,2 \cdot 10^{-1}$	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$
	8	7,5	0,8	23,4	$4,5 \cdot 10^{-1}$	$9 \cdot 10^{-4}$	$4,2 \cdot 10^{-5}$
	9	4,3	0,4	1,7	$0,4 \cdot 10^{-1}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-5}$
	10	7,0	0,6	24,9	$3,5 \cdot 10^{-1}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$
	11	4,2	0,4	3,7	$0,7 \cdot 10^{-1}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$
	12	7,2	0,6	17,7	$3,5 \cdot 10^{-1}$	$5,6 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{-5}$
<b>Diámetro<sub>max</sub> -Det<sub>2</sub> (ClearPET) (259 mm)</b>	1	1,3	0,1	0,4	$0,08 \cdot 10^{-1}$	$0,2 \cdot 10^{-4}$	$0,2 \cdot 10^{-5}$
	2	3,0	0,1	2,5	$0,6 \cdot 10^{-1}$	$0,7 \cdot 10^{-4}$	$0,8 \cdot 10^{-5}$
	3	1,3	0,1	0,1	$0,03 \cdot 10^{-1}$	$0,2 \cdot 10^{-4}$	$0,3 \cdot 10^{-5}$
	4	3,0	0,1	3,6	$0,4 \cdot 10^{-1}$	$0,7 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$
	5	1,6	0,2	1,1	$0,4 \cdot 10^{-1}$	$0,5 \cdot 10^{-4}$	$0,2 \cdot 10^{-5}$
	6	3,2	0,3	13,0	$1,7 \cdot 10^{-1}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$
	7	1,6	0,2	0,6	$0,2 \cdot 10^{-1}$	$0,5 \cdot 10^{-4}$	$0,3 \cdot 10^{-5}$
	8	3,4	0,3	6,2	$1,4 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$
	9	1,5	0,1	0,3	$0,03 \cdot 10^{-1}$	$0,1 \cdot 10^{-4}$	$0,2 \cdot 10^{-5}$
	10	3,3	0,2	2,9	$0,3 \cdot 10^{-1}$	$0,7 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-5}$
	11	1,5	0,1	0,5	$0,1 \cdot 10^{-1}$	$0,1 \cdot 10^{-4}$	$0,3 \cdot 10^{-5}$
	12	3,2	0,2	3,8	$0,5 \cdot 10^{-1}$	$0,7 \cdot 10^{-4}$	$0,5 \cdot 10^{-5}$

Tabla 4.5: Eventos PET y Compton-PET resultantes de la simulación y su relación en % respecto a los eventos de desintegración totales del programa de simulación.

Se han comparado los resultados de eficiencia global de los todos los eventos que ocurren en el campo de visión ( $PET_{tot}$ , Compton y  $PET-Compton_{tot}$ ) obtenidos en la simulación con los valores teóricos estimados en el capítulo 3. La figura 4.10 a muestra los resultados para el diámetro mínimo del ClearPET y la b para el diámetro máximo.

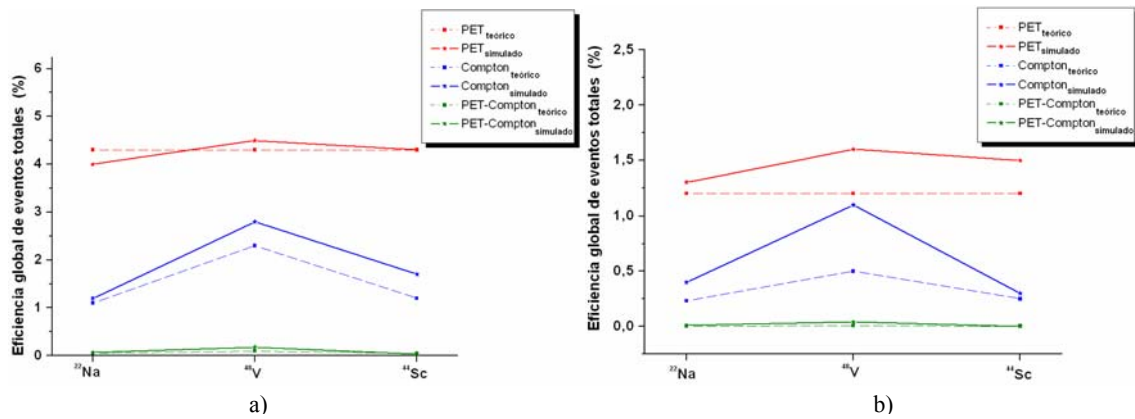


Figura 4.10: Comparación de la eficiencia global de los eventos  $\text{PET}_{\text{totales}}$ , Compton,  $\text{PET-Compton}_{\text{totales}}$  simulados y estimados teóricamente. a) Diámetro mínimo del ClearPET, b) Diámetro máximo del ClearPET.

Se aprecia en las gráficas una buena correspondencia sobre todo para el diámetro mínimo del ClearPET donde todo el campo de visión está cubierto por ambos detectores, ya que en el diámetro máximo existen zonas que no están cubiertas totalmente por el ClearPET producto de su apertura como se muestra en el gráfico 4.1 a-c.

A partir de los resultados de la tabla 4.5 hemos construido los gráficos que reflejan la eficiencia global del sistema para los eventos de cada tipo que se muestran en la figura 4.11. Para una mejor identificación de los resultados en ambos diámetros del ClearPET en los gráficos c a d se han unido los valores de eficiencia global en % de los tres radionucleidos con líneas de puntos (diámetro máximo) y líneas continuas (diámetro mínimo).

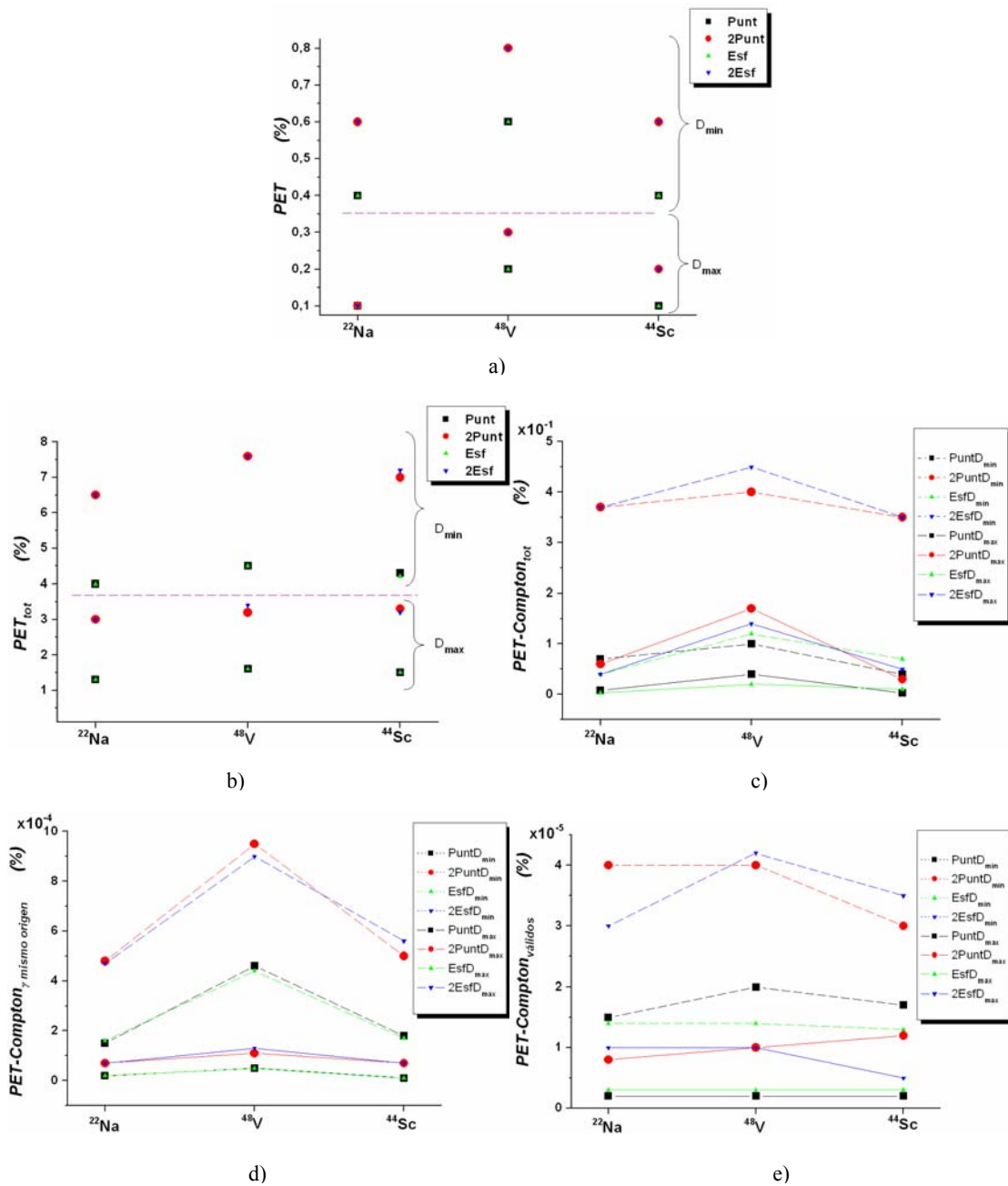


Figura 4.11: Eficiencia global en % de las interacciones ocurridas en el campo de visión de los sistemas PET a) PET y Compton-PET b),  $\text{PET}_{\text{totales}}$  c) Compton-PET  $_{\text{totales}}$  d) Compton-PET  $_{\gamma, \text{ mismo origen}}$  e) Compton-PET  $_{\text{validos}}$  a partir de la simulación con GAMOS.

Puede observarse que la eficiencia global varía en un amplio rango dependiendo del tipo de interacción que ocurre dentro campo de visión. El caso a muestra la eficiencia global promedio de los PET que es de alrededor de 0,5 % (4000-5000 de coincidencias en 1 millón de eventos). En el b ClearPET+CZT los eventos de coincidencias PET aumentan en un número de orden debido a que se contabilizan tres tipos de coincidencias PET: ClearPET-ClearPET, CZT-CZT y ClearPET-CZT. El caso c muestra las coincidencias totales Compton-PET que son del orden de  $10^{-1}$  % para el diámetro mínimo del

ClearPET y de  $10^{-2}$  % para el diámetro máximo del ClearPET. En el caso c solo se consideran los eventos PET-Compton en los cuales los 3 cuantos  $\gamma$  provienen de la misma desintegración del radionucleido y son del orden de  $10^{-3}$  % para el diámetro mínimo del ClearPET y  $10^{-4}$  % para el diámetro máximo. El caso d nos muestra la eficiencia global de los eventos que además de tener, el mismo origen para los 3 cuantos  $\gamma$  están cerca del punto de emisión del radionucleido y son del orden de  $10^{-5}$  % para el diámetro mínimo del ClearPET y  $10^{-6}$  para el diámetro máximo. Además como se observa en prácticamente en todos los casos existe un aumento de la eficiencia para el radionucleido  $^{48}\text{V}$ , debido a que tiene dos desintegraciones en cascada del cuanto  $\gamma$  no positrónico que hemos registrado de forma simultánea.

El resultado de la simulación del sistema PET-Compton nos muestra valores limitados de eficiencia global, en particular cuando los resultados se restringen a los 3 cuantos  $\gamma$  procedentes de la misma desintegración radiactiva y a la vez el punto de intersección de la LoR PET con el CoR Compton se acumula en el mismo sitio el cual corresponde al punto de emisión. Sin embargo se evidencia una zona probable de emisión del radionucleido mucho más restringida y por tanto mejor resolución espacial que para el PET. Debido a la gran cantidad de recursos y tiempo de cálculo exigidos por el programa de simulación (tres meses en un cluster de ordenadores para el sistema ideal) hemos limitado la modelación a un segundo de medición, lejos del tiempo razonable de medición en estos sistemas (15 minutos a 1 hora). El aumento del número de eventos PET-Compton válidos detectados incrementaría la relación señal ruido y permitirá consolidar los valores de la resolución espacial.

Como conclusión fundamental del análisis de la simulación para el sistema ideal puede decirse que la imagen utilizando “tres cuantos  $\gamma$ ” es previsiblemente más nítida y el diagnóstico mas preciso. Sin embargo, hay factores que limitan significativamente la eficiencia global de detección y pueden afectar a la resolución espacial para la misma estadística de datos. Por tanto las condiciones de utilidad del nuevo sistema deberán incluir, además de la optimización de las resoluciones espaciales que afectan a los sistemas PET aquellas que aumenten la eficiencia global Concretamente, conviene mencionar la eficiencia geométrica, las características de los detectores Compton para aumentar la probabilidad de una única dispersión sin aumentar del mismo modo la múltiple dispersión y, en menor medida, las eficiencias de absorción y otros efectos en

el detector PET, teniendo en cuenta los radionúclidos utilizables descritos en el capítulo 3.

Queda por indicar también que el sistema propuesto permite su utilización en modo PET y en modo tres cuantos  $\gamma$ . Ambos son complementarios y el segundo podría ser utilizado como una “lente” de mayor resolución cuando la imagen PET así lo requiriese, lo que proporcionaría una opción adicional, sin duda para la imagen molecular y muy posiblemente para el diagnóstico clínico.

#### 4.2. Geometría experimental.

El dispositivo utilizado para comprobar experimentalmente la factibilidad de obtención de eventos PET-Compton difiere del modelo ideal ya que ha debido adaptarse a las actuales condiciones tecnológicas y presupuestarias. El montaje experimental está compuesto por el anillo de detectores del ClearPET y una unidad de medición de CZT (ver epígrafe 3.4.1) en la que solamente están operativos 9 píxeles. El esquema de la geometría de medición introducido en GAMOS se muestra en la figura 4.12.

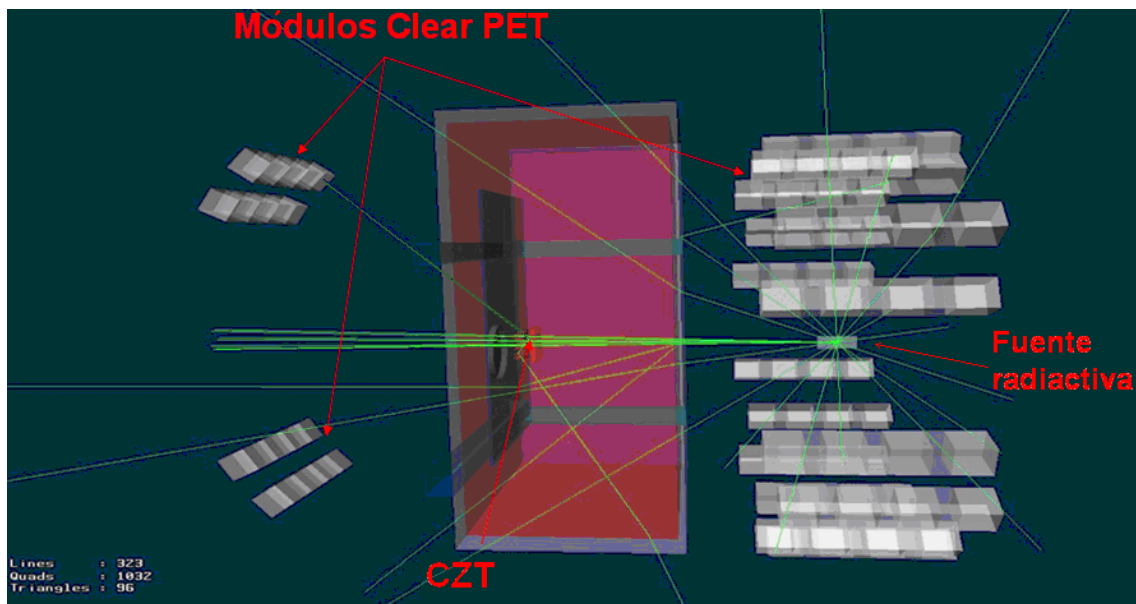


Figura 4.12: Montaje experimental PET-Compton simulado con GAMOS.

De acuerdo con el dispositivo experimental descrito en el capítulo 5, en la geometría de simulación al ClearPET se le han retirado 4 módulos detectores del anillo (1 módulo cada 5 distribuidos uniformemente), que son utilizados como segundos detectores de la dispersión Compton del tercer cuanto  $\gamma$ . El CZT es colocado entre la estructura del

ClearPET y los módulos que actúan como segundos detectores de la dispersión Compton, con orientación transversal respecto al anillo del ClearPET.

La simulación experimental se realizó en dos etapas, en primer lugar se simularon la coincidencias Compton del cuanto  $\gamma$  no positrónico y en segundo lugar las coincidencias PET-Compton.

#### 4.2.1. Coincidencias Compton

La simulación preliminar de las coincidencias Compton tiene como objetivo la evaluación de la incertidumbre angular del cono Compton debido a su influencia en la indeterminación del punto de intersección del cono Compton con la línea PET. Los resultados obtenidos permitirán la selección de condiciones experimentales con menores valores de incertidumbre angular.

##### Parámetros de la modelación de las coincidencias Compton

La configuración del sistema de coincidencias Compton incluye un detector de CZT, en el cual están operativos 9 píxeles de 1,4 x 1,4 mm de cara a uno de los módulos del ClearPET (4 bloques de FM con 8 x 8 detectores de LYSO-LuYAP) como se muestra en la figura 4.13. El ángulo de colocación del módulo del ClearPET con respecto al detector de CZT está dentro del intervalo angular preferente analizado en el capítulo 3 y es de 40°.

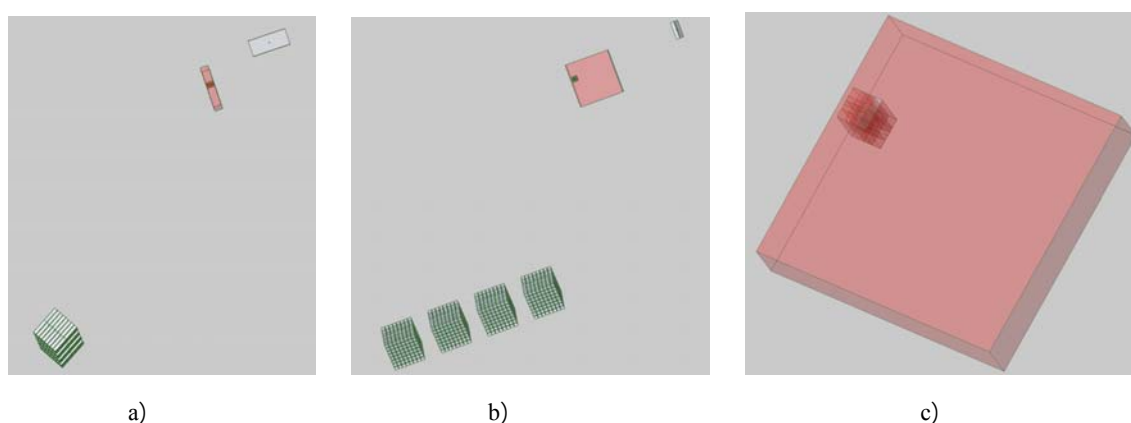


Figura 4.13: Geometría de simulación de las coincidencias Compton, a) y b) Diferentes vistas perspectivas del montaje, c) Detalle de los 9 píxeles operativos del detector de CZT.

Como se aprecia en la tabla 4.6 en la experimentación se ha incluido también el radionucleido  $^{137}\text{Cs}$  a pesar de que este no presenta posibilidades de uso en un sistema PET-Compton (no posee emisión positrónica). Sin embargo, consideramos importante

evaluar la coincidencia Compton utilizando este radionucleido a fines comparativos, por ser emisor con energía única y menos posibilidad de ruido que el  $^{22}\text{Na}$  para el que, al cuanto  $\gamma$  no positrónico se añaden los cuantos  $\gamma$  de 511 keV provenientes de la aniquilación positrónica.

Fuente radiactiva	Radionucleidos	$^{22}\text{Na}$ , $^{137}\text{Cs}$
	Energía del cuanto $\gamma$ (keV)	<b>1274,53</b>
		<b>662</b>
	Diámetro (mm)	<b>0,8</b>
	Actividad (MBq)	<b>1</b>
Geometría sistema	Distancia fuente-CZT (mm)	<b>100</b>
	Distancia CZT-ClearPET (mm)	<b>120</b>
	Ángulo CZT-ClearPET (grados)	<b>40</b>
Detector 1 (CZT)	Número de píxeles activos	<b>9</b>
	Largo píxel (mm)	<b>1,4</b>
	Ancho píxel (mm)	<b>1,4</b>
	Grosor píxel (mm)	<b>5</b>
Detector 2 (ClearPET)	Número de módulos	<b>1</b>
	FM	<b>4</b>
	Unidades de medición	<b>256</b>
	Unidades de cristales centelladores	<b>512</b>

Tabla 4.6: Parámetros de la simulación de la coincidencia Compton.

El análisis presentado de las coincidencias Compton permite identificar los sucesos que en un intervalo temporal muy pequeño (para la simulación hemos considerado  $t=0$ ) depositan una porción de su energía en el detector Compton (CZT) y otra en el detector centellante del ClearPET.

La modelación de las coincidencias se llevó a cabo de acuerdo con dos variantes: la primera para una resolución energética de ambos detectores  $\text{FWHM}_{\text{Energía}} \approx 0$ , y la segunda con las resoluciones energéticas de los detectores reflejadas en la tabla 4.2. En ambos casos no están incluidas las indeterminaciones provocadas por los tiempos de respuesta de la electrónica de los sistemas de detección ni las inherentes a la dependencia de resolución energética y el tiempo de interacción del CZT de la profundidad de interacción del cuanto  $\gamma$ . El objetivo es realizar la comparación aproximada de estos resultados con los obtenidos de forma experimental donde se pretenderá corregir la influencia de esos factores.



La simulación también permite obtener los espectros de deposición de energía en los detectores CZT y ClearPET así como el ángulo Compton. La precisión del ángulo Compton se obtiene por medio de la comparación del ángulo Compton calculado a partir de los valores de energía depositada en el CZT de acuerdo con la simulación con el ángulo Compton “geométrico” formado por las líneas de interacción entre el píxel del detector CZT y el píxel del detector centellante con la línea entre la posición de la fuente y el píxel del detector CZT (figura 4.14).

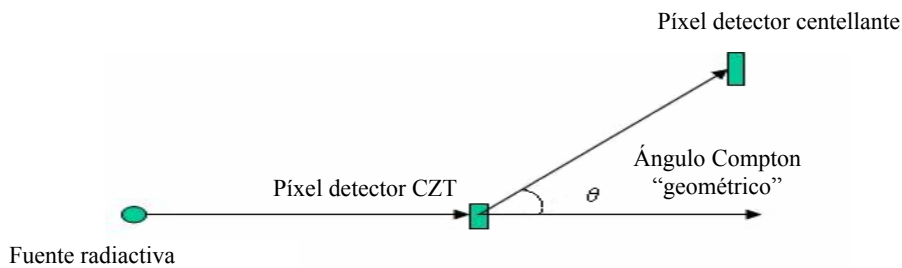


Figura 4.14: Determinación del ángulo Compton

$$\theta = \arccos\left(\frac{(\vec{p}_{\text{det1}} - \vec{p}_{\text{fuente}}) * (\vec{p}_{\text{det2}} - \vec{p}_{\text{det1}})}{|\vec{p}_{\text{det1}} - \vec{p}_{\text{fuente}}| \cdot |\vec{p}_{\text{det2}} - \vec{p}_{\text{det1}}|}\right) \quad (4.1)$$

En donde:

$\vec{p}$  denota vector posición

\* producto escalar de vectores

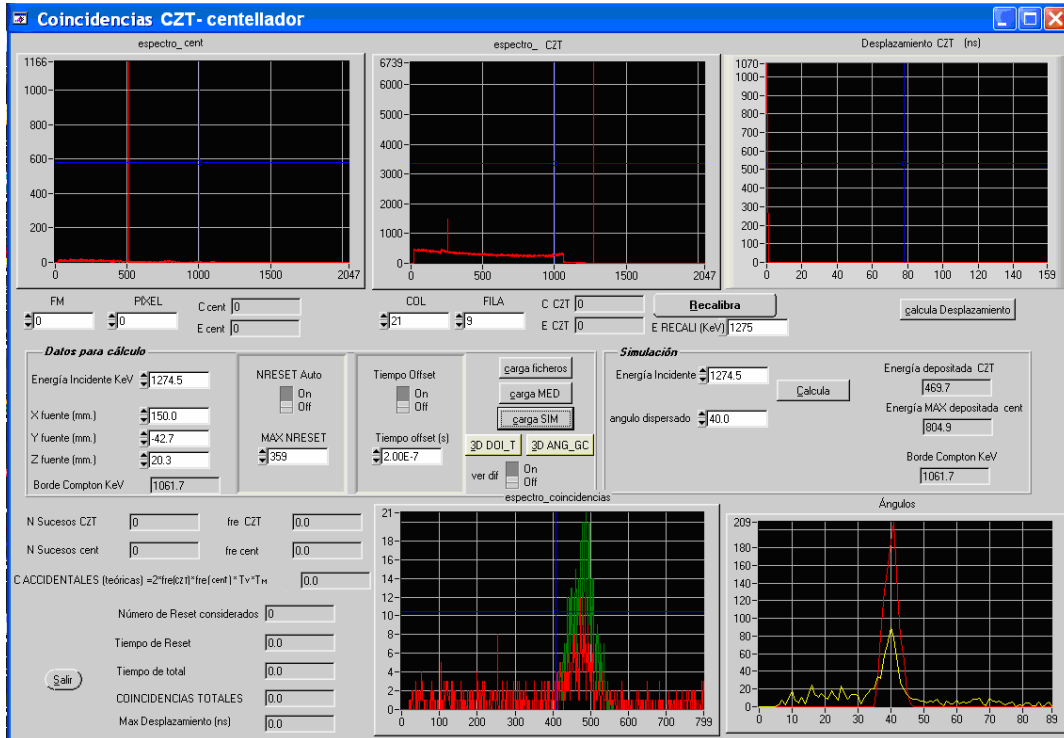
· producto de escalares

### Resultados de la simulación de la coincidencia Compton

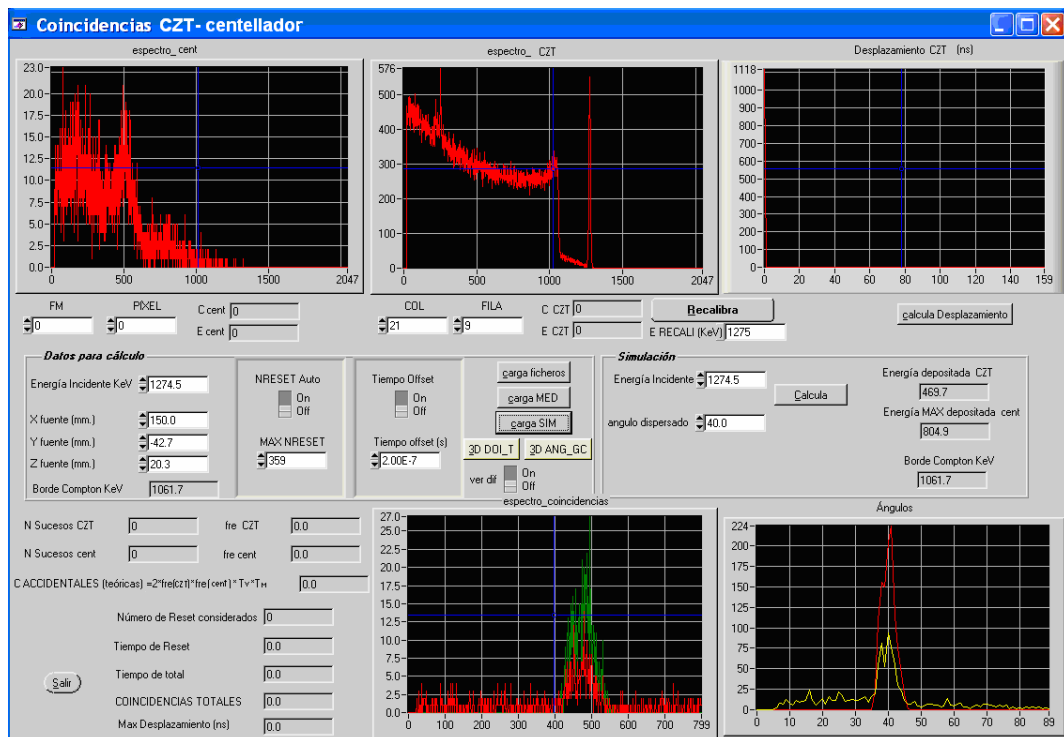
En la simulación se ha utilizado el mismo programa de análisis de resultados que se empleará en las mediciones experimentales. Las pantallas de las figuras 4.15 a - d muestran los resultados obtenidos para los dos radionucleidos y las dos variantes antes mencionadas. Estos son:

- Espectros totales de energía en ambos detectores,
- Tiempo de coincidencias ( $t=0$ ) ya que no se ha incorporado a la simulación las indeterminaciones temporales del detector CZT.
- Espectro de los eventos de coincidencias Compton en el detector CZT.

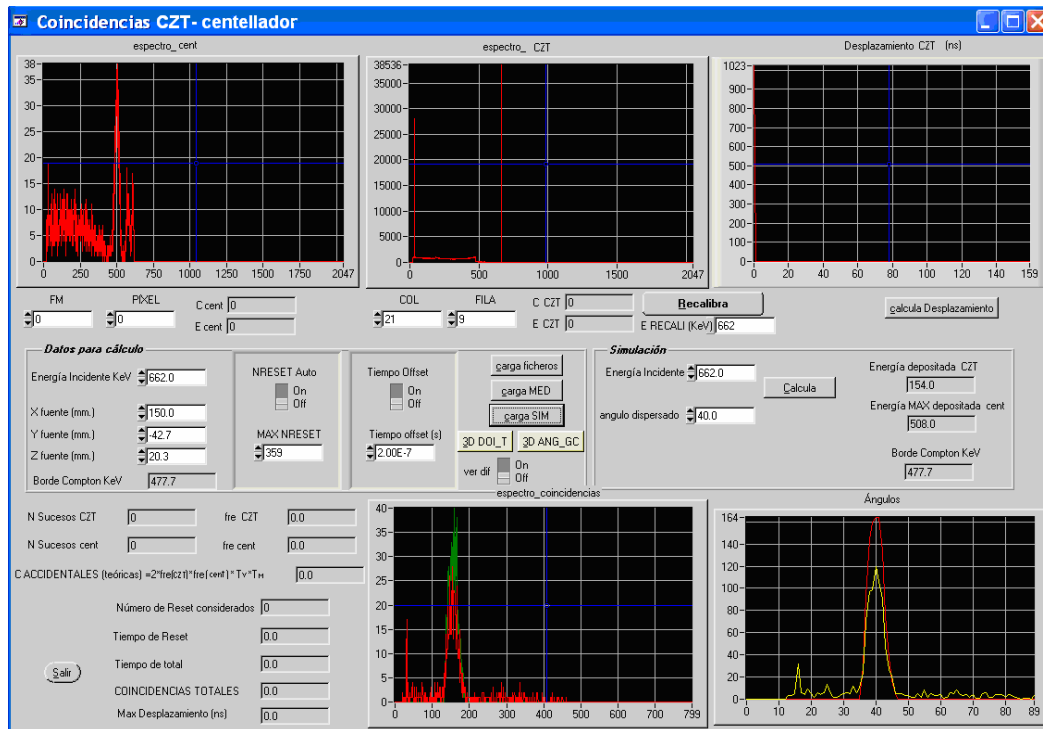
- El histograma de la incertidumbre angular para un ángulo de dispersión Compton de 40°: geométrico (rojo) y calculado a partir de la energía depositada en el detector CZT (amarillo).



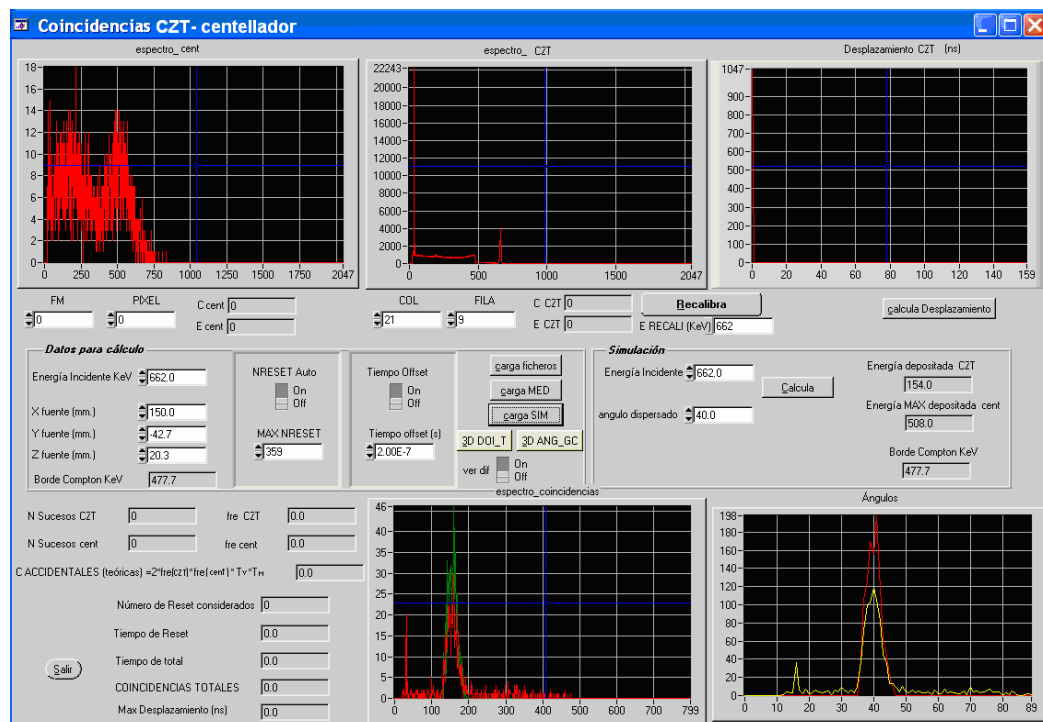
a)



b)



c)



d)

Figura 4. 15: Análisis de coincidencias Compton simuladas con GAMOS:

- a)  $^{22}\text{Na}$ ,  $\text{FWHM}_{\text{Det1}}, \text{Det2}=0$
- b)  $^{22}\text{Na}$ ,  $\text{FWHM}_{\text{Det1}}=1,5\%$ ,  $\text{FWHM}_{\text{Det2}}=20\%$
- c)  $^{137}\text{Cs}$ ,  $\text{FWHM}_{\text{Det1}}, \text{Det2}=0$
- d)  $^{137}\text{Cs}$ ,  $\text{FWHM}_{\text{Det1}}=1,5\%$ ,  $\text{FWHM}_{\text{Det2}}=20\%$

En la figuras 4.15 a y c puede observarse que los espectros energéticos del  $^{22}\text{Na}$  y  $^{137}\text{Cs}$  en el CZT y centellantes son ideales, mientras que en los casos b y d hay un deterioro debido a la introducción de los valores de resolución energética, sobre todo la del detector centellante. La ventana denominada espectro de coincidencias muestra el espectro de las coincidencias en el CZT, en color rojo y el espectro calculado teniendo en cuenta la energía depositada en el CZT a partir de la simulación y en color verde el mismo espectro calculado a partir del ángulo geométrico.

El histograma de la incertidumbre angular (ángulo calculado-ángulo geométrico) para resoluciones energéticas de los detectores ideales se muestra en la figura 4.16.

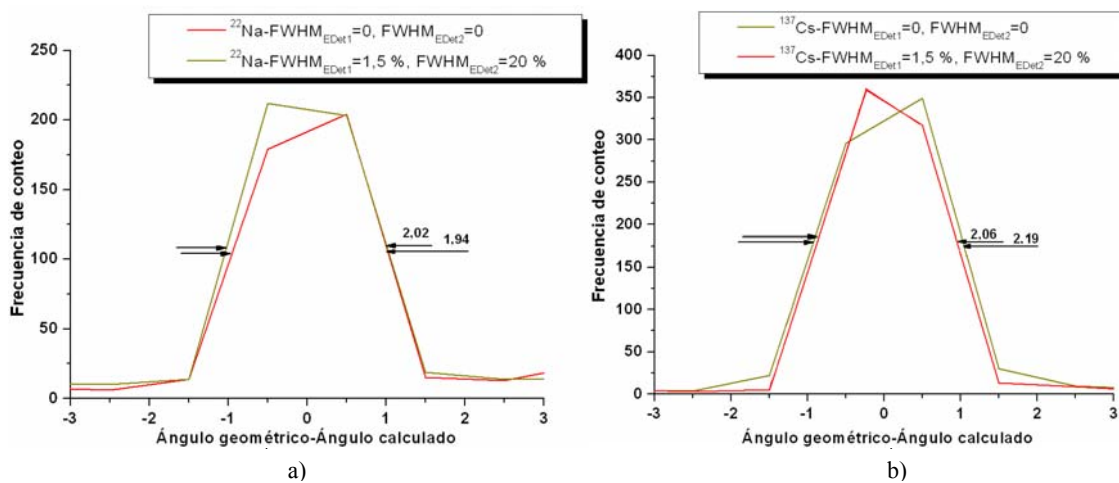


Figura 4.16: Diferencia entre el ángulo geométrico y el ángulo calculado por la fórmula Compton a partir de la energía depositada en el detector 1. a)  $^{22}\text{Na}$ , b)  $^{137}\text{Cs}$ .

Puede observarse que para la energía del cuanto  $\gamma$  no positrónico del  $^{22}\text{Na}$ , 1274,53 keV, la indeterminación angular  $\text{FWHM}_{\text{ang}}$  es de  $1,2^\circ$  y para la resolución energética de los detectores expuesta en la tabla 4.2 (1,5 % Det1 y 20 % Det2) esta indeterminación es de  $1,4^\circ$ , en el caso de la energía 662 keV del  $^{137}\text{Cs}$  (la  $\text{FWHM}_{\text{ang}}$  es de  $2,06^\circ$  y  $2,19^\circ$  respectivamente). La diferencia en incertidumbre angular en el caso de contar con detectores ideales y con detectores incluyendo la resolución energética (tabla 4.2) es en ambos casos pequeña,  $\leq 0,2^\circ$ , por lo que podemos inferir que es importante que en un sistema PET-Compton se empleen detectores de dispersión Compton de alta resolución energética. Puesto que no se han tenido en cuenta indeterminaciones provocadas por las características inherentes a los tiempos de respuesta actuales de los detectores CZT en conjunto con la electrónica de medición su aportación a la indefinición del cono Compton se estimará a partir de las mediciones experimentales.

En las figuras 4.17 se muestran los espectros de energía de coincidencias Compton a y c en el detector CZT, para el cuanto  $\gamma$  no positrónico del  $^{22}\text{Na}$  (1274,53 keV) y el cuanto  $\gamma$  del  $^{137}\text{Cs}$  (662 keV) respectivamente y b y d en el detector centellante, para los mismos casos anteriores.

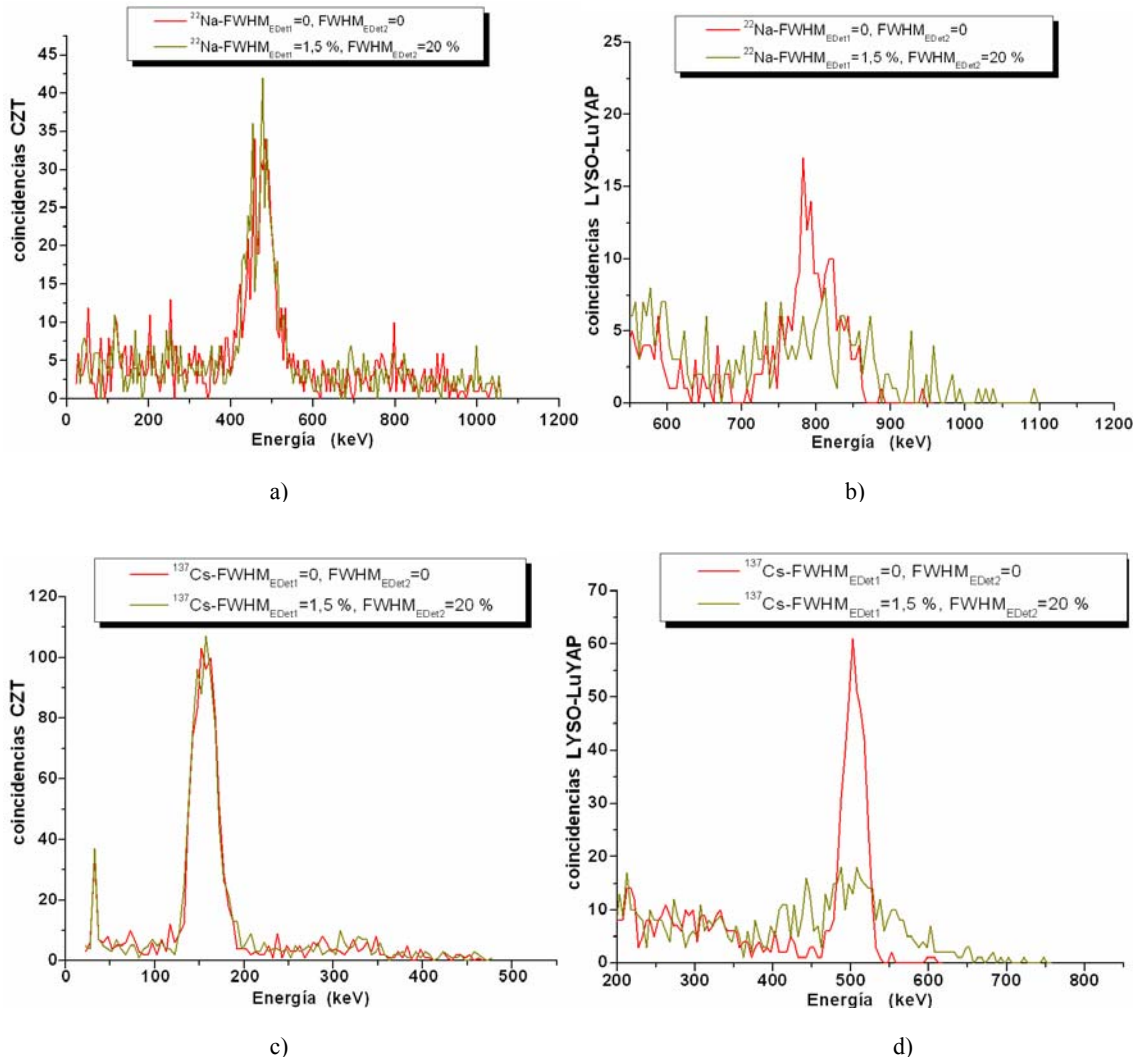


Figura 4.17: Espectros de coincidencias en a)  $^{22}\text{Na}$ -Detector CZT b)  $^{22}\text{Na}$ -Detector centellante  
c)  $^{137}\text{Cs}$ -Detector CZT d)  $^{137}\text{Cs}$ -Detector centellante

En la figuras 4.17 a y c debido a la alta resolución energética del detector de CZT prácticamente no existen diferencias entre los espectros totalmente ideales y los espectros que tienen en cuenta la resolución energética de los detectores, sin embargo en el caso de los detectores centellantes del ClearPET b y d se aprecia la influencia de los valores de resolución energética de los detectores de LYSO-LuYAP en el deterioro del espectro energético de las coincidencias Compton. Sin embargo, como el ángulo Compton se calcula a partir de la energía depositada en el CZT, la pobre resolución de los detectores centellantes no ejerce ninguna influencia en la indeterminación angular.

#### 4.2.2. Simulación PET-Compton.

Las condiciones de simulación del sistema PET-Compton de la figura 4.12 del montaje experimental se detallan en la tabla 4.7.

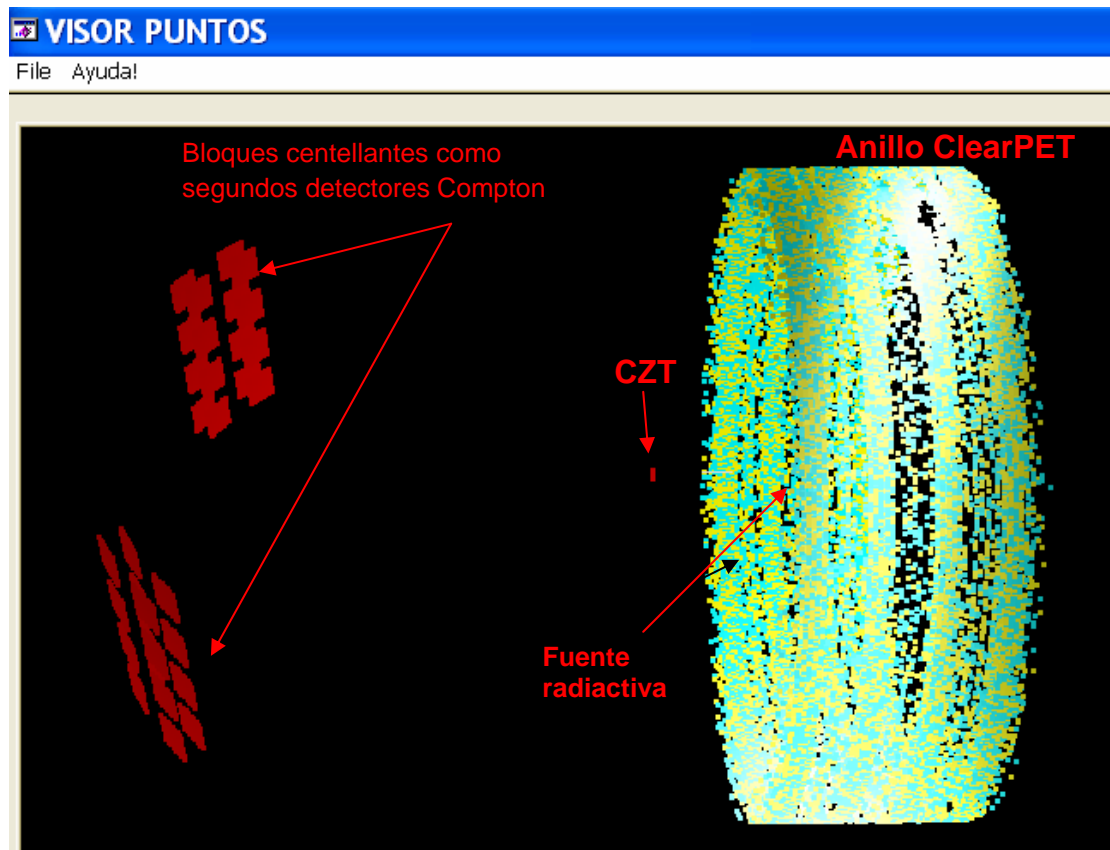
Fuente radiactiva		Radionucleido	$^{22}\text{Na}$
		Energía del cuanto $\gamma$ (keV)	<b>1274,53</b>
		Diámetro (mm)	<b>0,8</b>
		Actividad (MBq)	<b>1</b>
Geometría sistema		Distancia fuente-CZT (mm)	<b>100</b>
		Distancia CZT-ClearPET (mm)	<b>155</b>
		Distancia CZT-centellantes (mm)	<b>120</b>
		Ángulos CZT-ClearPET (grados)	<b><math>\pm 30, \pm 40</math></b>
Detección coincidencia Compton	Detector Compton (CZT)	Número de píxeles activos	<b>9</b>
		Largo píxel (mm)	<b>1,4</b>
		Ancho píxel (mm)	<b>1,4</b>
		Grosor píxel (mm)	<b>5</b>
	Detectores centellantes (ClearPET)	Número de módulos	<b>4</b>
		FM	<b>16</b>
		Unidades de medición	<b>1024</b>
		Unidades de cristales centelladores	<b>2048</b>
Detección PET	Detectores centellantes (ClearPET)	Número de módulos	<b>16</b>
		FM	<b>64</b>
		Unidades de medición	<b>4096</b>
		Unidades de cristales centelladores	<b>8192</b>

Tabla 4.7. Condiciones para la simulación del montaje experimental PET-Compton.

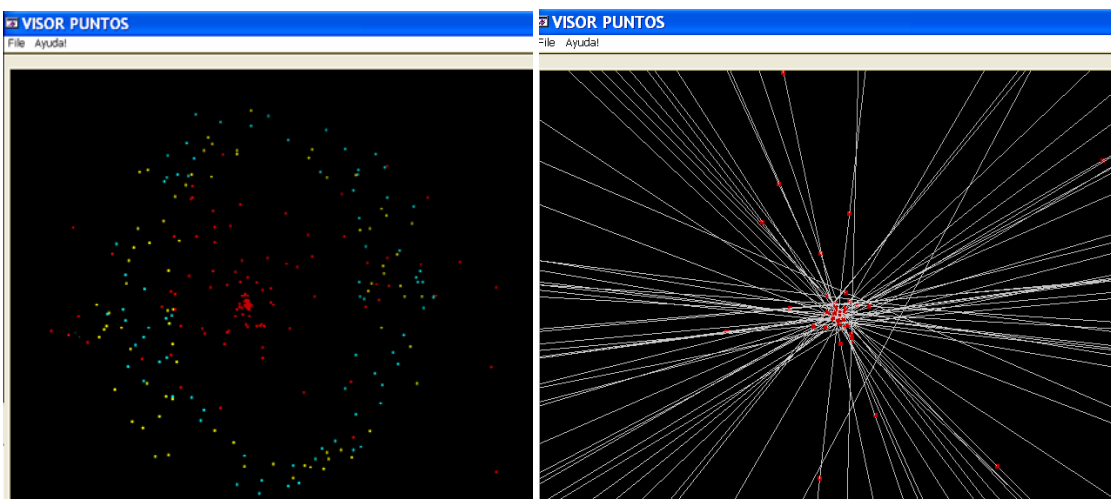
Puede observarse que se incluyen los parámetros del detector de CZT de la simulación de coincidencias Compton y los parámetros del ClearPET de la simulación ideal. La diferencia fundamental radica en la extracción de los cuatro módulos del ClearPET que son colocados a ángulos con respecto al CZT de  $\pm 30^\circ$  y  $\pm 40^\circ$  para que actúen como segundos detectores Compton. Se ha utilizado el sistema de máxima resolución espacial, es decir con el mayor diámetro del ClearPET y han considerado solamente las coincidencias para el mismo instante de tiempo  $t \approx 0$ .

A partir de los resultados de la simulación del montaje experimental ClearPET-CZT, en la figura 4.18 se muestra la visualización de los eventos a) Posición de incidencia de los cuantos  $\gamma$  resultantes de la aniquilación positrónica en los detectores centellantes de anillo PET y detector Compton (CZT+ 4 bloques centellantes) b) Eventos PET-Compton (en rojo) y eventos PET en el anillo (azul y amarillo) c) Detalle de la intersección de las LoR PET y eventos PET-Compton (rojo). En los casos b y c se ha

reducido la cantidad de eventos visualizados para una mejor observación de los puntos producto de la interacción PET-Compton.



a)



b)

c)

Figura 4.18: Simulación con GAMOS del montaje experimental, a) Posición de incidencia de los cuantos  $\gamma$  resultantes de la aniquilación positrónica en los detectores centellantes de anillo PET y detector Compton (CZT+ 4 bloques centellantes) b) Eventos PET-Compton (en rojo) y eventos PET en el anillo (azul y amarillo) c) Detalle de la intersección de las LoR PET y eventos PET-Compton (rojo).

En la figura 4.19 se muestra la visualización de los resultados de la simulación PET-Compton para las condiciones del sistema experimental y la resolución espacial FWHM obtenida.

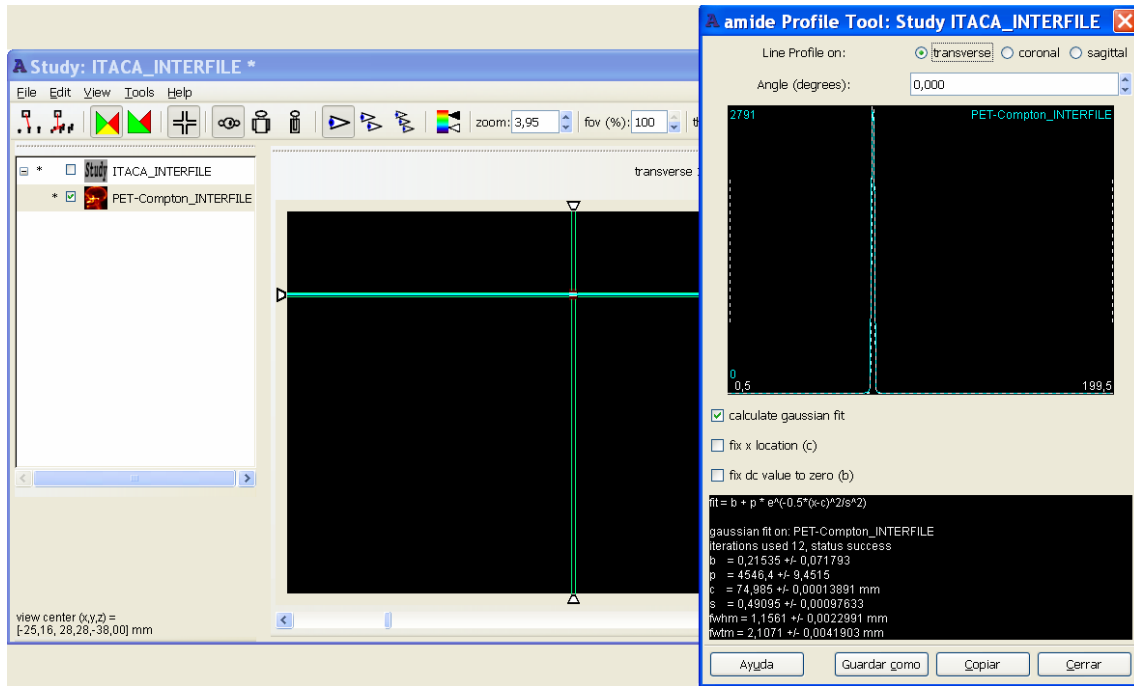


Figura 4.19: Visualización de los resultados de la simulación PET-Compton experimental.

Como se observa los valores de resolución espacial obtenidas para la función de distribución del punto de intersección de la LoR PET y el CoR Compton son de 1,16 mm. Con respecto a la eficiencia global de los eventos PET-Compton válidos es de  $3,58 \cdot 10^{-10}$  mientras que para la simulación ideal es en el mismo caso de  $2 \cdot 10^{-7}$ . La diferencia de superficie del detector de CZT en la simulación ideal y en las condiciones del montaje experimental es:

$$\frac{Eficiencia\_global_{experimental}}{Eficiencia\_global_{ideal}} = \frac{(1,4 \times 3)^2}{2\pi \times 25 \times 110} = \frac{17,64}{17278,8} = 0,001 \quad (4.2)$$

Se observa una relación de eficiencia global en ambos sistemas proporcional a la superficie de cobertura del detector de CZT que incrementaría en el mismo factor la creación de CoR Compton.



Estos resultados, obtenidos mediante la simulación, indican que con las condiciones iniciales de experimentación propuestas es muy posible lograr evidencias experimentales de eventos PET-Compton.

### **Bibliografía.**

1. Online: <http://www.cern.ch/geant4>.
2. Online: <http://amide.sourceforge.net>.

## 5. DETERMINACIONES EXPERIMENTALES.

La obtención de evidencias experimentales de las coincidencias Compton y PET-Compton se efectuó en una instalación de prueba que contempló dos diseños diferentes: el primero, de coincidencias Compton, para el cálculo de la incertidumbre angular del cono Compton y el segundo, de coincidencias PET-Compton, para la comprobación de la factibilidad del registro de eventos PET-Compton. A partir de los resultados obtenidos en este segundo diseño se ha realizado la comparación de la resolución espacial con la que presenta la medición PET para las mismas condiciones experimentales. A continuación se detallan ambos diseños.

### 5.1. Coincidencia Compton

El montaje experimental para la medición de la coincidencia Compton es el mismo que se describe en el capítulo 4 y consiste en un detector de CZT, en el cual están conectados 9 píxeles de 1,4 x 1,4 mm, de cara a uno de los módulos del ClearPET (4 bloques de FM con 8 x 8 detectores de LYSO-LuYAP) dispuestos en un ángulo de 40°. Para establecer las posiciones de los detectores y las fuentes emisoras referidas a un origen determinado de coordenadas se construyó una mesa metálica que permite fijar el detector de CZT y en un semicírculo alrededor los módulos del ClearPET con un paso de 10 grados entre posiciones sucesivas. La dimensión de la mesa es de 114 x 70 cm.

La figura 5.1 muestra la vista superior de un módulo en la posición de medición (ángulo 40°) y la figura 5.2 muestra una vista lateral con el módulo del ClearPET en la posición de ángulo 0°. El diseño de la mesa de pruebas permite su colocación en el soporte mecánico del ClearPET para las mediciones PET-Compton.

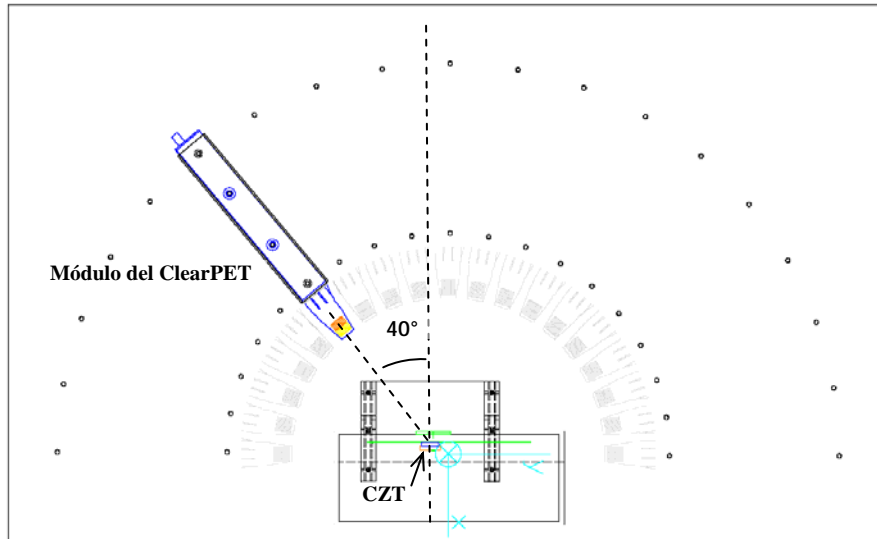


Figura 5.1: Vista superior de la placa soporte con un módulo del ClearPET posicionado en la mesa en un ángulo de 40°.

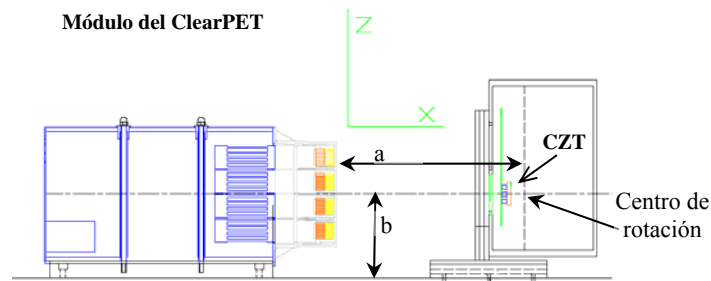


Figura 5.2: Vistas lateral del detector de CZT y un módulo del ClearPET posicionado en la mesa en ángulo 0°.

El detector de CZT, junto con la electrónica asociada, se fija en una caja metálica que es posicionada en la mesa mediante unos carriles que hacen de soporte y permiten el ajuste en los ejes  $x$  y  $z$  (figura 5.3).

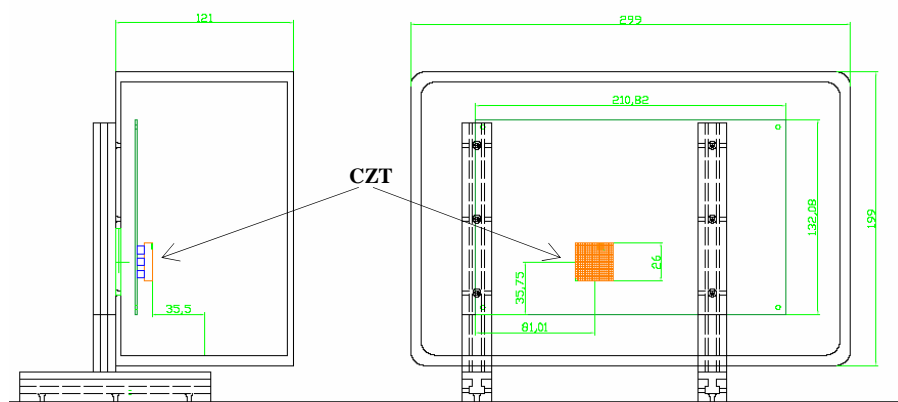


Figura 5.3: Vistas lateral y frontal de la caja soporte de la electrónica frontal del detector de semiconductor.

La figura 5.4 muestra una foto del montaje experimental.

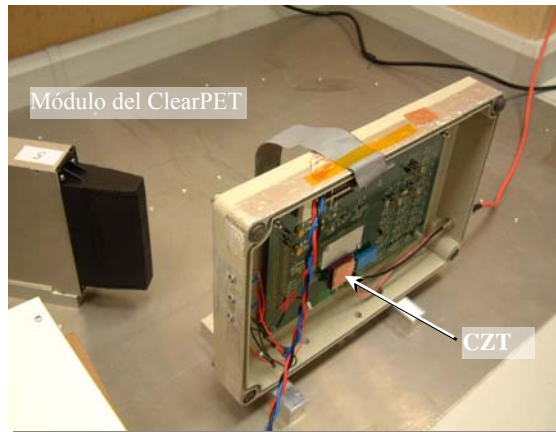


Figura 5.4: Foto del montaje experimental.

Cada detector, CZT y centellantes del módulo del ClearPET posee un sistema propio de lectura de datos y sincronizan la adquisición a partir de las señales externas de reloj (CLOCK) y reinicio (RESET).

#### Calibración energética de los detectores.

Antes de comenzar la medición se realizó la calibración energética de ambos detectores y sus resultados fueron incorporados al programa de medición y procesamiento de las coincidencias.

#### *Detector CZT*

La medición de las características espectrométricas del detector de CZT de conjunto con la electrónica de lectura se llevó a cabo para el grupo de 9 píxeles conectados que son representados en la figura 5.5 en las filas 9 a la 11 y columnas 21 a la 23, de acuerdo a la posición que se les asigna en dicha electrónica de lectura.

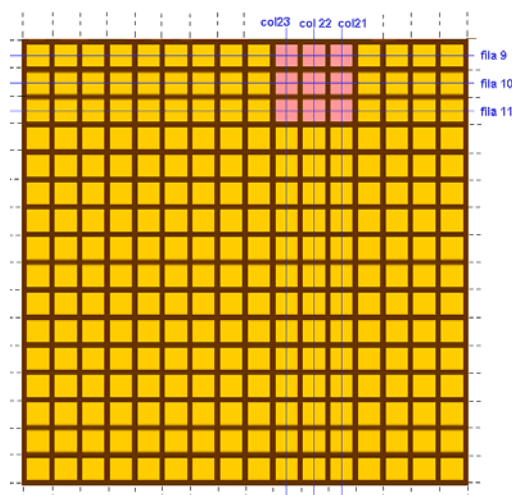


Figura 5.5: Diagrama del detector, remarcando los píxeles utilizados en las mediciones.

En la tabla 5.1 se muestran las coordenadas y distancias de los píxeles activos en el detector CZT y las coordenadas de los cristales centellantes de las posiciones extremas del módulo superior (1, 8, 64), respecto al centro de giro del experimento. Las coordenadas de cada cristal centellante del ClearPET en una posición angular determinada se determinan a partir de las coordenadas obtenidas para un ángulo 0° por medio de una matriz de giro.

Posición del píxel	Coordenadas de los píxeles del CZT respecto al centro de rotación de los módulos del ClearPET. (mm)
9,23	$x = -4.5710 \quad y = -21.10 \quad z = 111.5$
9,22	$x = -4.5710 \quad y = -19.50 \quad z = 111.5$
9,21	$x = -4.5710 \quad y = -17.90 \quad z = 111.5$
10,23	$x = -4.5710 \quad y = -21.10 \quad z = 109.9$
10,22	$x = -4.5710 \quad y = -19.50 \quad z = 109.9$
11,23	$x = -4.5710 \quad y = -21.10 \quad z = 108.3$
10,21	$x = -4.5710 \quad y = -17.90 \quad z = 109.9$
11,22	$x = -4.5710 \quad y = -19.50 \quad z = 108.3$
11,21	$x = -4.5710 \quad y = -17.90 \quad z = 108.3$
Distancia del centro de rotación a la cara externa de los cristales del módulo en posición ángulo 0° (a)	-206.0050
Coordenadas del centro del cristal 1 del FM superior del módulo en posición ángulo 0°	$x = -211.0050 \quad y = -8.0500 \quad z = 148.9500$
Coordenadas del centro del cristal 8 del FM superior del módulo en posición ángulo 0°	$x = -211.0050 \quad y = 8.0500 \quad z = 148.9500$
Coordenadas del centro del cristal 64 del FM superior del módulo en posición ángulo 0°	$x = -211.0050 \quad y = 8.0500 \quad z = 132.8500$
Altura del centro geométrico del módulo (b)	99.5

Tabla 5.1: Distancias y posiciones relativas de interés en la disposición mecánica de los detectores.

La curva de calibración en energías (conversión de canales de ADC en keV) se realizó individualmente para cada uno de los píxeles en el rango energético previsible de deposición de energía en el CZT de acuerdo al intervalo angular seleccionado para las coincidencias Compton. Para ello se utilizaron fuentes patrones de los radionucleidos  $^{133}\text{Ba}$ ,  $^{22}\text{Na}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  y sus fotopicos de energía correspondientes a (33-53-80,9-276-302-356) keV, 511 keV y 662 keV respectivamente. Una representación de dichos resultados se muestra en las figuras 5.6 a)-d). Como puede apreciarse, la linealidad de los píxeles es similar y aceptable, evidenciándose escasa diferencia entre los diferentes canales de electrónica. En la figura 5.6 e) se muestra la calibración en el caso del cátodo. Para su ajuste y teniendo en cuenta la baja calidad espectrométrica en los espectros obtenidos con el cátodo para alta energía, el canal asociado con la energía de emisión del radionucleido se seleccionó en el máximo del pico identificado con dicha energía.

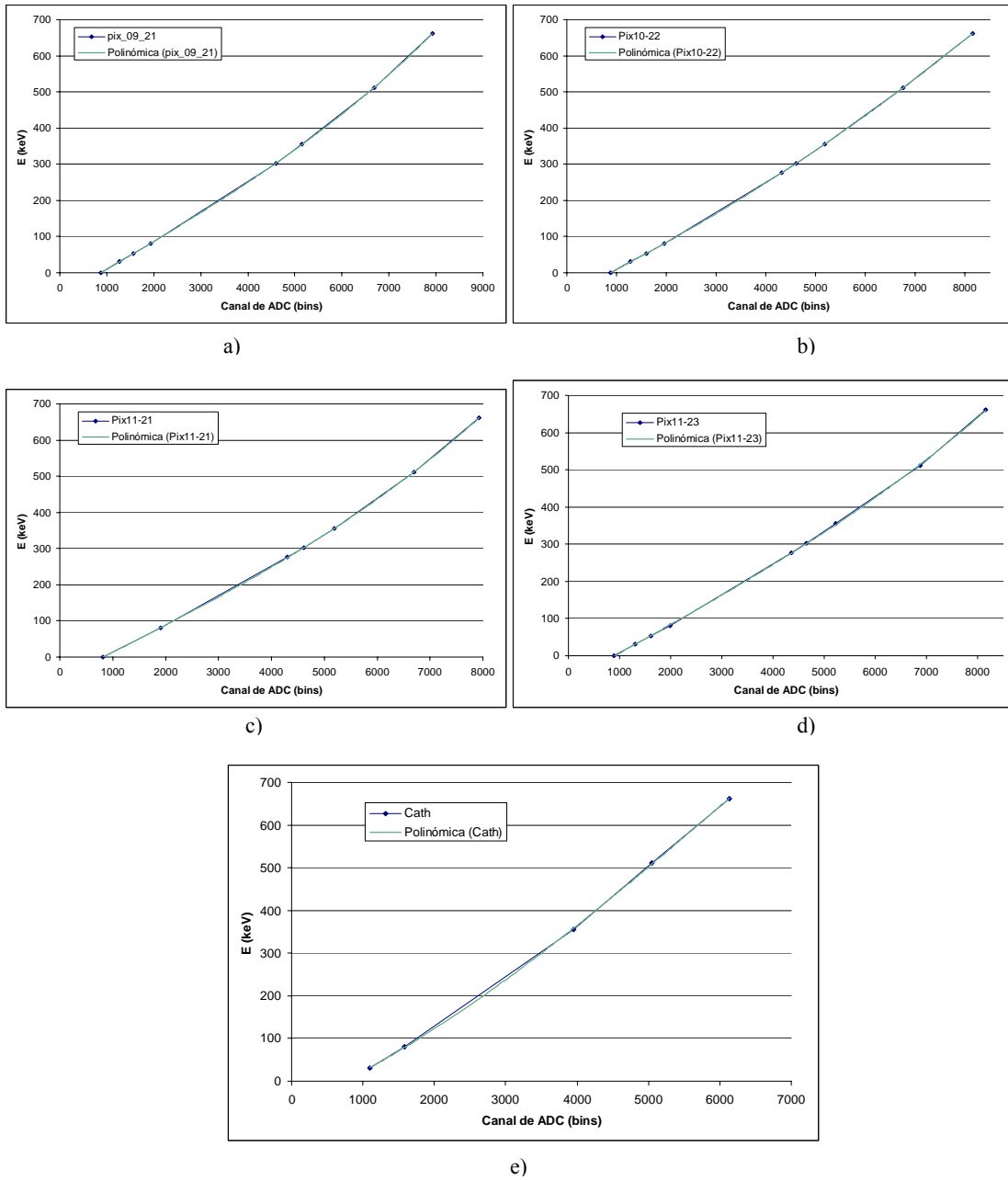


Figura 5.6: Calibración en energías para los píxeles a) (9,21), b) (10,22), c) (11,21), d) (11,23) y e) cátodo.

En la tabla 5.2 se muestran los coeficientes de calibración obtenidos mediante los ajustes de los canales asociados a los fotopicos de energía antes mencionados.

píxel	Coeficientes de calibración. E (keV) = a*canal <sup>2</sup> +b*canal+c			Indeterminación del ajuste (%)
	a	b	c	
(9,21)	a	$3.80 \cdot 10^{-6}$	$2.98 \cdot 10^{-7}$	-7.83
	b	0.0593697	0.002556	-4.31
	c	-51.1794	4.037	-7.89
(9,22)	a	$4.21 \cdot 10^{-6}$	$2.88 \cdot 10^{-7}$	-6.85
	b	0.055314	0.002448	-4.43
	c	-43.5124	4.084	-9.39
(9,23)	a	$3.79 \cdot 10^{-6}$	$2.91 \cdot 10^{-7}$	-7.68
	b	0.0560454	0.002529	-4.51
	c	-44.4837	4.294	-9.65
(10,21)	a	$4.47 \cdot 10^{-6}$	$2.71 \cdot 10^{-7}$	-6.06
	b	0.0539507	0.002312	-4.29
	c	-46.3502	3.892	-8.40
(10,22)	a	$2.81 \cdot 10^{-6}$	$5.66 \cdot 10^{-8}$	-2.01
	b	0.0654757	0.000497	-0.76
	c	-58.8211	0.8635	-1.47
(10,23)	a	$2.41 \cdot 10^{-6}$	$1.09 \cdot 10^{-7}$	-4.52
	b	0.0686134	0.0009708	-1.42
	c	-66.0523	1.72	-2.60
(11,21)	a	$4.03 \cdot 10^{-6}$	$2.93 \cdot 10^{-7}$	-7.26
	b	0.0569689	0.002594	-4.55
	c	-46.3498	5.028	-10.85
(11,22)	a	$4.39 \cdot 10^{-6}$	$2.46 \cdot 10^{-7}$	-5.61
	b	0.0566777	0.002144	-3.78
	c	-42.4908	3.873	-9.12
(11,23)	a	$3.05 \cdot 10^{-6}$	$2.67 \cdot 10^{-7}$	-8.75
	b	0.0626614	0.002353	-3.76
	c	-56.3724	4.098	-7.27
cátodo	a	$4.90 \cdot 10^{-6}$	$7.09 \cdot 10^{-7}$	-14.48
	b	0.0903617	0.005039	-5.58
	c	-74.3807	6.952	-9.35

Tabla 5.2: Coeficientes de calibración para los píxeles utilizados en este experimento.

El término cuadrático de la curva de calibración es cuatro órdenes de magnitud inferior al término lineal. En la tercera columna de datos se representa la indeterminación estándar asociada con el cálculo del coeficiente. El ajuste se realizó con la función *fit* del código gnuplot en una plataforma Linux.

La medición de la resolución energética para los 9 píxeles analizados presenta valores aceptables a baja energía, 4 y 5 keV FWHM en el pico de 33 keV. Hay que hacer notar que estos valores son 8 veces superiores a los valores de resolución energética que se han utilizado para las simulaciones y que son previsibles de obtener en los nuevos diseños de CZT solicitados al productor. La resolución energética obtenida se degrada a medida que aumenta la energía como se evidencia en la figura 5.7a) donde se muestra el espectro de <sup>133</sup>Ba adquirido en el píxel (9,21) que es representativo de un píxel de

comportamiento espectrométrico aceptable. Las figuras 5.7b) y c) muestran los espectros obtenidos en la misma medición en los píxeles (10,23) y (11,21), representativos de mala y buena calidad espectrométrica respectivamente. Cabe señalar que el umbral relativo del píxel (11,21) en la electrónica asociada resultó estar sensiblemente más alto que en los demás píxeles y por ello apreciamos su diferente comportamiento a bajas energías.

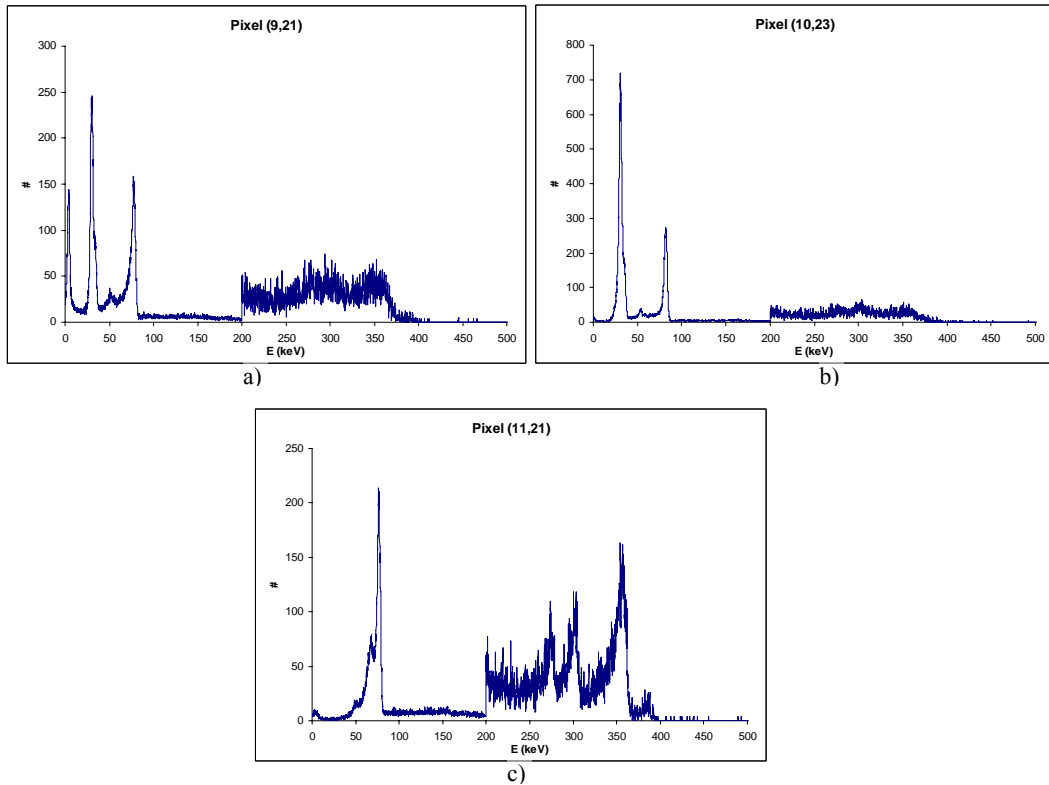
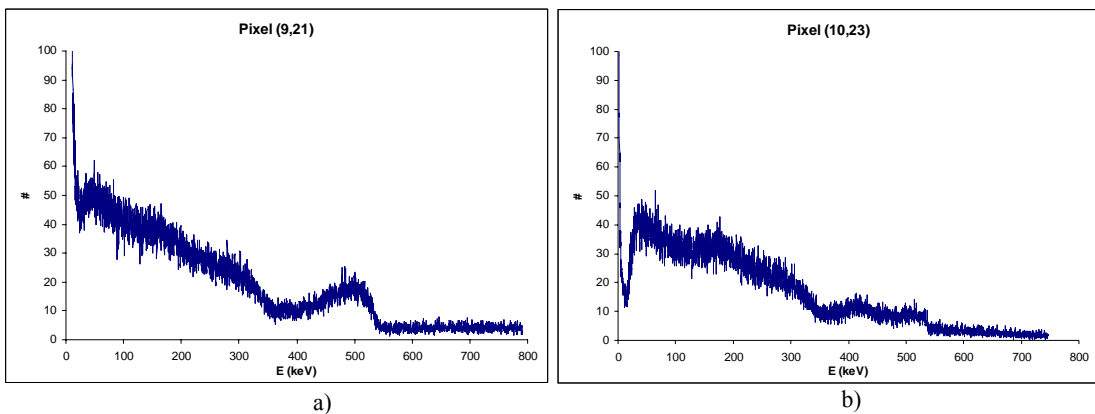
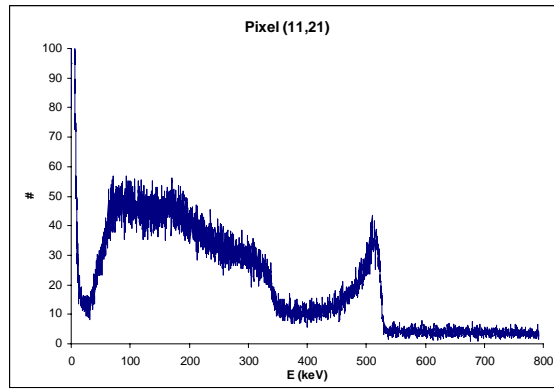


Figura 5.7: Espectros de  $^{133}\text{Ba}$  adquiridos con los píxeles a) (9,21), b) (10,23) y c) (11,21). En todos ellos los canales de energía por encima de 200 keV se muestran en una escala 10 veces superior.

La figuras 5.8 a)-c) muestra los resultados obtenidos para una irradiación con  $^{22}\text{Na}$  en el rango hasta 800 keV.



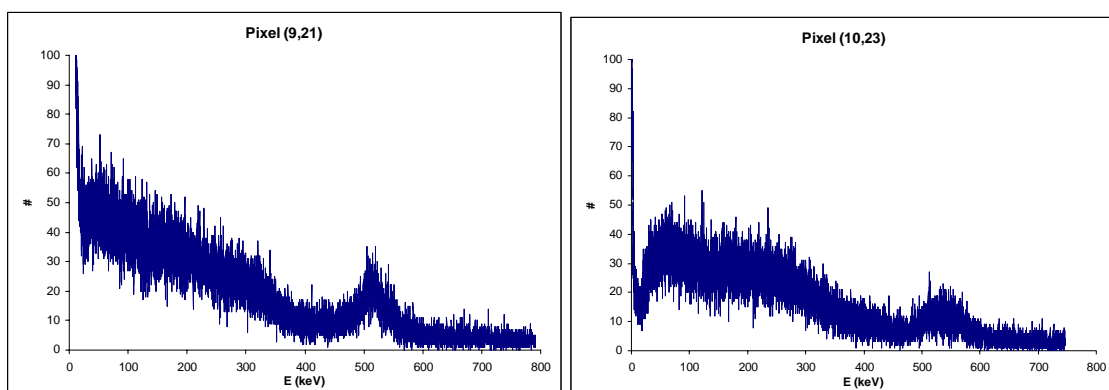




c)

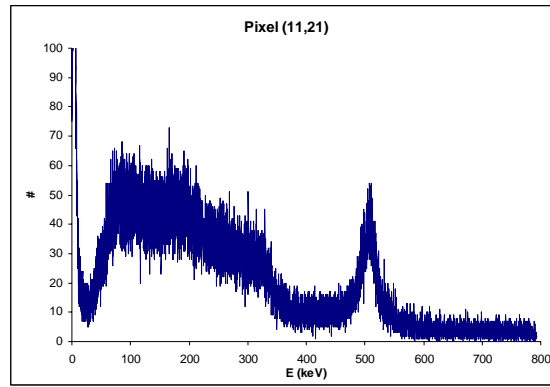
Figura 5.8: Espectros de  $^{22}\text{Na}$  adquiridos con los píxeles a) (9,21), b) (10,23) y c) (11,21).

El deterioro de la calidad espectrométrica en algunos píxeles a medida que aumenta la energía está relacionado con la calidad del cristal semiconductor y fenómenos asociados a la variación de la forma del impulso de la corriente inducida en los electrodos en función de la profundidad de interacción. El primer efecto es irreversible, pero el segundo se puede corregir en función de la forma esperada y amplitud de la señal en el píxel y el canal del cátodo. La relación entre la señal del cátodo y la de los ánodos pixelados da información sobre la profundidad de interacción. En la figura 5.9 se muestran los mismos espectros de la figura 5.8 después de aplicar la corrección por profundidad de interacción. Comparando ambas gráficas para los casos a) y b) se aprecia que es posible mejorar ligeramente la resolución energética en los píxeles de calidad aceptable y mala y que en el caso c), que representa un píxel de buena calidad espectrométrica, se logra una mejora mucho más evidente.



a)

b)



c)

Figura 5.9: Espectros de  $^{22}\text{Na}$  adquiridos con los píxeles a) (9,21), b) (10,23) y c) (11,21) corregidos por profundidad de interacción.

Es importante destacar que la capacidad de corregir el valor espectrométrico medido en un píxel dependerá del ruido electrónico en el canal del cátodo, que es en la práctica mucho mayor que en los píxeles individuales, y del diseño de los píxeles del detector.

#### *Centellantes del ClearPET*

En los detectores centellantes LYSO-LuYAP del módulo del ClearPET no se requieren tan altos valores de resolución energética debido a que el ángulo de dispersión Compton es obtenido mediante la energía depositada en el CZT, la posición de interacción en ambos detectores y el conocimiento de la energía incidente. La resolución energética de estos concuerda con los valores reportados para dichos detectores presentando un valor aproximado de 20 % (102 keV para 511 keV). Sin embargo la limitada eficiencia y el hecho de que se almacenen eventos independientes en ambos detectores para un análisis posterior de las coincidencias conlleva al almacenamiento de una gran cantidad de datos que permitan contar con una estadística significativa. El volumen de datos que aportan los cristales centellantes del módulo del ClearPET en todo el intervalo energético (ficheros de varios GigaBytes) es difícilmente manejable con sistemas informáticos estándar ya que incluyen una gran cantidad de eventos a energías no útiles para el experimento que es preferible rechazar. Una adecuada calibración energética es necesaria para limitar los umbrales de adquisición de eventos en los centellantes solamente al rango energético de interés para las coincidencias Compton.

Para realizar dicha calibración en cada uno de los detectores de LYSO-LuYAP se desarrolló un programa que consiste en una interfaz gráfica donde se selecciona manualmente el pico característico de una línea de emisión de energía conocida en cada

crystal de cada FM y se obtiene el factor de corrección correspondiente. Utilizando el factor de corrección se genera un fichero de conversión de unidades de ADC a keV que es almacenado y utilizado en la medición. La figura 5.10 muestra la interfaz gráfica de calibración para uno de los bloques de 8 x 8 cristales que corresponden a un FM en el caso del pico energético de 511 del  $^{22}\text{Na}$ .

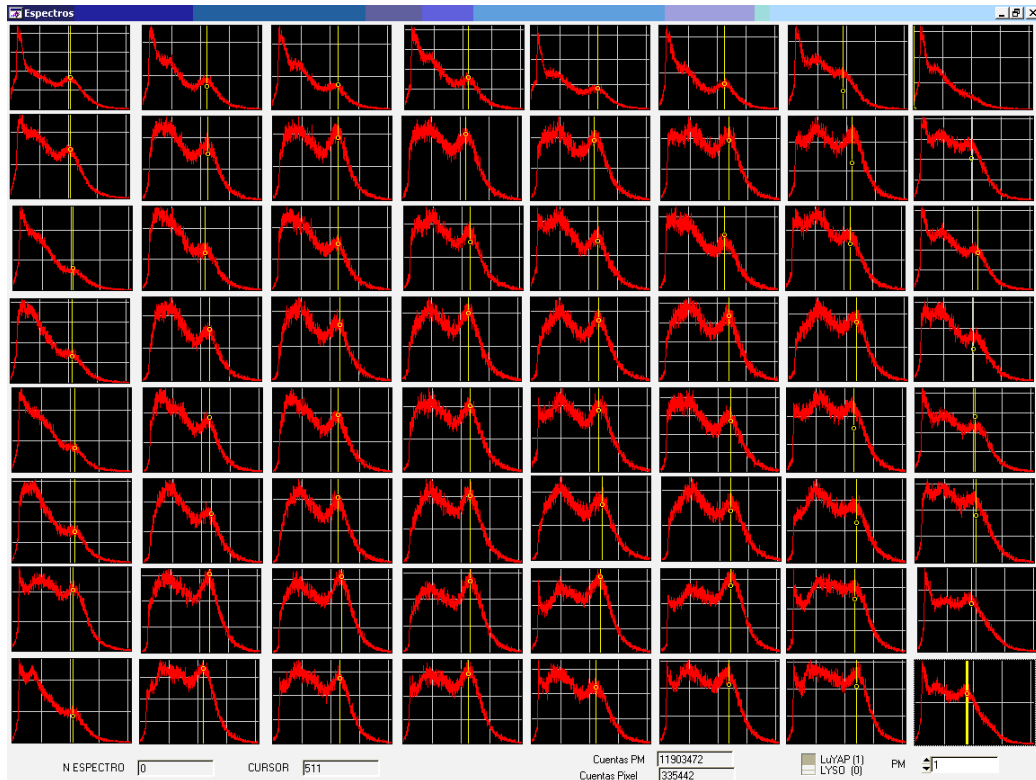


Figura 5.10: Ventana de visualización del software específico desarrollado para calibración.

En la figura 5.11 se muestra la interfaz gráfica que permite establecer los umbrales de adquisición de eventos en los bloques centellantes correspondientes a cada FM. Además por medio de dicha interfaz se envían a los detectores los valores de alto voltaje, se realiza la lectura de los eventos en los 4 fotomultiplicadores del módulo, el control y monitoreo de otros parámetros programables como los voltajes de alimentación, la temperatura en el módulo y la selección del número y tiempo de RESET. Esta interfaz permite, además, a través del control de la señal de RESET común para el detector CZT y los detectores centellantes del ClearPET, el inicio de la adquisición de eventos en el módulo centellante de manera sincronizada con la adquisición eventos en el CZT. Los eventos adquiridos son almacenados en disco para el posterior análisis e identificación de las coincidencias Compton.

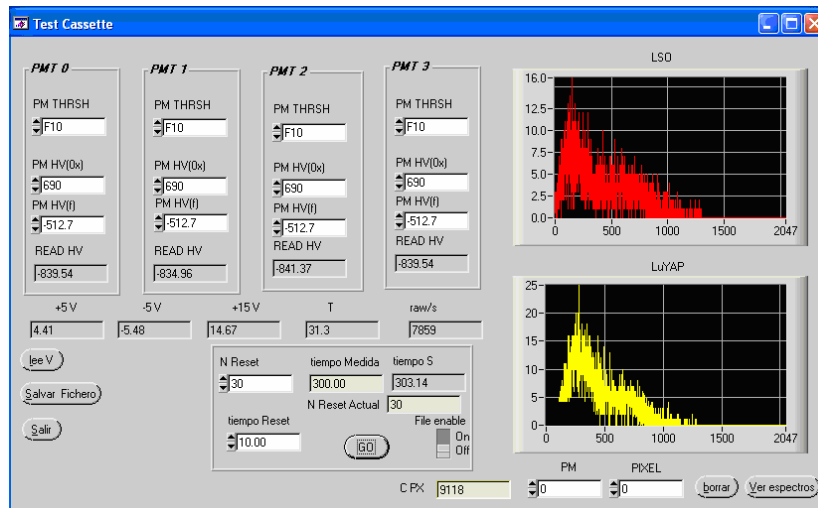


Figura 5.11: Pantalla de interfaz grafica control, monitoreo de los parámetros y visualización de los espectros del módulo del ClearPET.

### Sincronismo CZT-Módulo ClearPET.

La obtención de coincidencias Compton se logra a partir de la sincronización de los eventos en el CZT y el módulo del ClearPET. Como se ha explicado en la descripción de la electrónica de los módulos del ClearPET este contiene un contador que es controlado por señales externas de reloj (CLOCK) y de reinicio (RESET). Cada vez que el módulo detecta un evento, es transferido de conjunto con el tiempo de ocurrencia y el número de RESET a un ordenador para su procesamiento posterior. Con el objetivo de sincronizar las adquisiciones que de forma individual realizan ambos detectores se desarrolló e integró en la FPGA del CZT un circuito (figura 5.12) que entrega a este detector de forma sincronizada las mismas señales externas de CLOCK y RESET del módulo del ClearPET. Estas señales posibilitan la inclusión en los ficheros de datos de ambos detectores de una marca temporal absoluta para cada evento dentro de un mismo RESET, y por tanto, la identificación de los sucesos coincidentes almacenados en los dos ficheros.

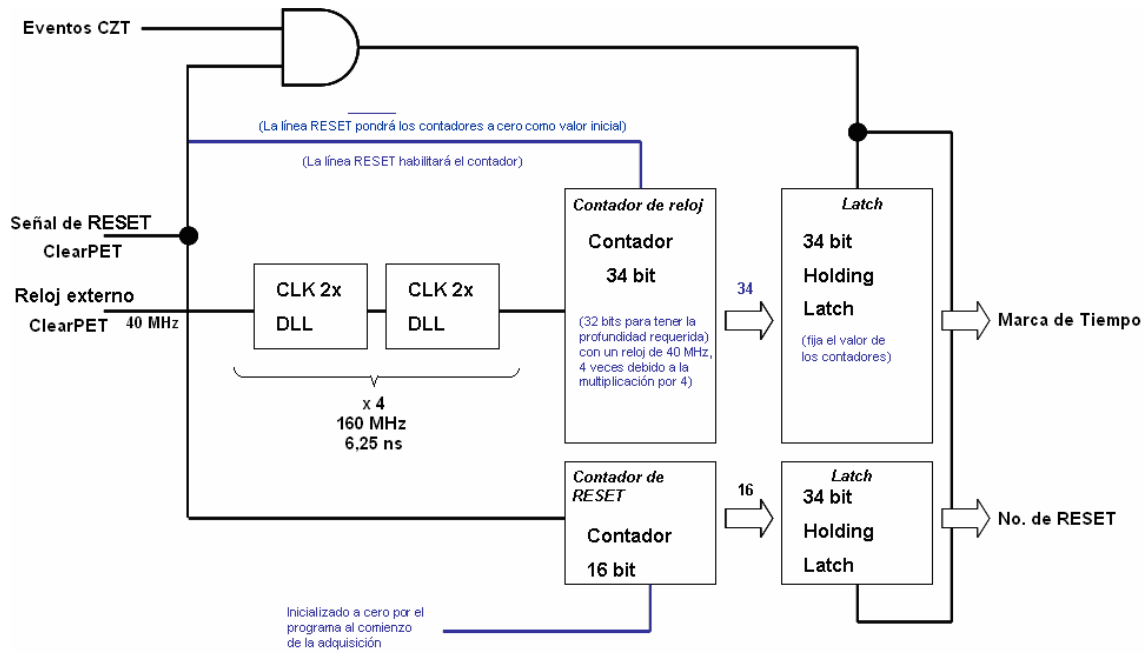


Figura 5.12. Circuito de sincronismo incorporado a la FPGA de la electrónica del CZT.

La adquisición del módulo del ClearPET se inicia enviando desde el ordenador a través de un puerto serie una señal a su tarjeta de CLOCK/RESET con una frecuencia de reloj de 40 MHz. Esta tarjeta genera una señal de reloj continua y una señal de activación (ENABLE) a la FPGA del módulo. Cuando la señal está en alto el contador de eventos se activa y la FPGA envía datos al ordenador. Cuando la señal de ENABLE está en bajo, el contador se pone a 0 y la FPGA pasa a modo desactivado.

Por medio del circuito de sincronismo el detector de CZT comparte las señales de CLOCK y RESET del ClearPET. La señal del reloj es multiplicada internamente en la FPGA por 4 para incrementar la frecuencia del mismo lo que permite mejorar la resolución de la marca temporal de 25 ns a 6,25 ns. Cuando la señal de RESET está a cero, el detector de CZT se pone a cero y la FPGA del módulo de lectura se desactiva poniendo el contador a cero. Cuando la señal de RESET se pone a 1, la FPGA pasa a modo de operación y el contador comienza a operar. Así además de las señales de salida del ASIC de la tabla 3.4 del capítulo 3, en cada adquisición, la electrónica de lectura del ClearPET proporciona el tiempo (valor acumulado en el contador) y el número de veces que la línea de RESET ha sido activada. La escritura de datos se hace en modo lista a fichero, generando cada evento la información mostrada en la tabla 5.3.

No. RESET	Marca de tiempo	Dirección del píxel central	Energía del píxel 0	..	Energía del píxel 8	Energía del cátodo	Valor 1 de la línea de base	Valor 2 de la línea de base
-----------	-----------------	-----------------------------	---------------------	----	---------------------	--------------------	-----------------------------	-----------------------------

Tabla 5.3: Descripción de la línea de escritura por evento en el fichero de adquisición sincronizada del detector CZT y el módulo del ClearPET en el sistema de coincidencias Compton.

### Medición de la coincidencia Compton.

La búsqueda de las coincidencias Compton se realiza posteriormente con los datos de la medición en ambos detectores almacenados en dos ficheros binarios que se generan por cada programa de adquisición. Como se ha explicado la sincronización entre ambos ficheros se alcanza a través del establecimiento de la marca de tiempo común. Los datos binarios, almacenados en una estructura de lenguaje C por el programa de adquisición, se muestran en la tabla 5.4.

CZT	Módulo ClearPET
<pre>typedef struct TrackerOutput {     unsigned short NRESET;     unsigned int T1;     unsigned short T2;     unsigned short col;     unsigned short fil;     unsigned short Epixel;     unsigned short Ecatodo; }TrackerOutput; TrackerOutput tra_READ;</pre>	<pre>typedef struct CalorOutput {     unsigned short NRESET;     double T1;     unsigned char PM;     unsigned char px;     unsigned char ly;     unsigned short energy; }CalorOutput; CalorOutput cal_READ;</pre>

Tabla 5.4: Estructura de los datos binarios almacenados en cada detector.

En ambos casos el valor de *NRESET* indica cuantas veces se ha producido un RESET hasta el momento del suceso a registrar y *T1* es el número de ciclos del reloj desde el último RESET. Cada ciclo corresponde a 6,25 ns.

En el primer caso (CZT) *T2* es una extensión en 16 bit del registro de *T1*. *Col* y *fil* indican la columna y la fila del píxel donde se ha producido una interacción Compton y *Epixel* y *Ecatodo* corresponden a la conversión digital de los valores de pico de energía del formador gaussiano procedentes del píxel que ha disparado así como del cátodo, estos valores son convertidos a energía mediante la correspondiente calibración.

En el segundo caso (centelladores del módulo del ClearPET) *PM*, *px* y *ly*, indican respectivamente el fotomultiplicador (0..3), el píxel (0..63), y el centelleador (0,1) LYSO, LUYAP donde se ha producido la interacción. *Energy* representa la energía en

keV ya que la calibración, a diferencia del caso anterior, se realiza antes del almacenamiento en disco.

El número de veces que la señal de RESET reinicia el contador de tiempo a cero se acumula dentro de cada fichero de salida. Así cada evento contiene la etiqueta del número de RESET al que pertenece con su marca de tiempo y por tanto únicamente aquellos eventos en que ambos detectores tienen la misma etiqueta de RESET son incluidos en el análisis de las coincidencias Compton.

Los eventos en el CZT y centellador son coincidentes en una ventana de tiempos  $T_v$ , si el valor absoluto de  $(T_{CZT} - T_{cent})$  es menor o igual a  $T_v$ , siendo  $T_{CZT}$  la marca de tiempo del CZT y  $T_{cent}$  la marca de tiempo del centellador del módulo ClearPET. Entonces el número de coincidencias para una señal de RESET determinada será:

$$N_{coincidencias R} = \sum_{i=0}^{N_{CZT}} \sum_{j=0}^{N_{cent}} f(abs(T_{CZT Ri} - T_{cent Rj}) < T_v) \quad (5.1)$$

En donde:

$$f(abs(T_{CZT Ri} - T_{cent Rj}) < T_v) = \begin{cases} 1 & \text{si } abs(T_{CZT Ri} - T_{cent Rj}) \leq T_v \\ 0 & \text{si } abs(T_{CZT Ri} - T_{cent Rj}) > T_v \end{cases}$$

siendo

$N_{CZT}$ : el número de eventos del CZT en el RESET correspondiente.

$N_{cent}$ : el número de eventos del centellador en el RESET correspondiente.

$T_{CZTRi}$ : la marca temporal del evento  $i$  CZT en el RESET correspondiente.

$T_{centRj}$ : la marca temporal del suceso  $j$  del centellador en el RESET correspondiente.

Para obtener las coincidencias totales se suman las coincidencias de cada RESET.

### Resultados obtenidos

La medición de la incertidumbre angular (ángulo geométrico frente a ángulo calculado) del CoR Compton se realizó utilizando una fuente puntual de  $^{137}\text{Cs}$  que emite cuantos  $\gamma$  de una sola energía, 662 keV, evitando las interferencias en la medición por la detección de cuantos  $\gamma$  de múltiples energías como ocurre al utilizar el  $^{22}\text{Na}$ . Se muestran los

resultados obtenidos en una medición de 2 horas con una actividad de la fuente radiactiva en el momento de la medición de 5,4 MBq (146  $\mu$ Ci).

El tiempo de ventana de coincidencias se seleccionó experimentalmente realizando un barrido de desplazamiento temporal entre -1 y 1  $\mu$ s con un paso de 6,25 ns y determinando el número de coincidencias en dicho intervalo temporal que se muestra en la figura 5.13.

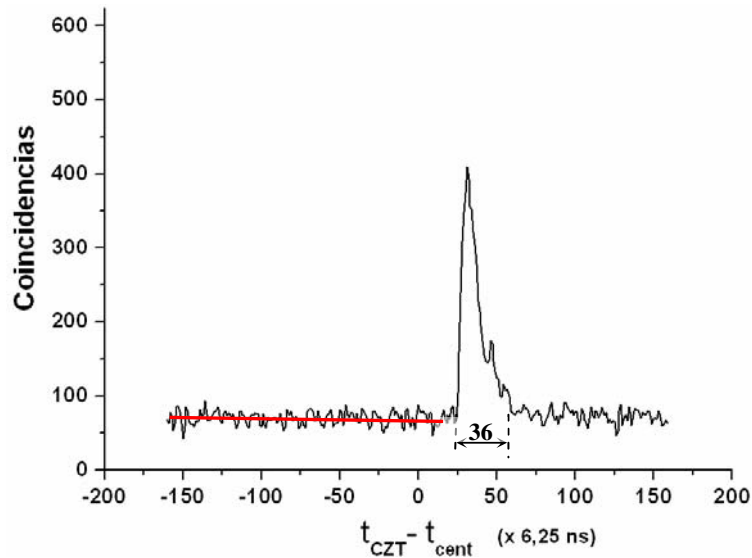


Figura 5.13: Curva experimental del número de coincidencias en función del desplazamiento temporal para la determinación de la ventana temporal.

El segmento constante horizontal (línea en rojo con valor medio igual a 62,6) corresponde a las coincidencias aleatorias que se producen cuando no existe relación alguna entre sucesos, las llamadas coincidencias accidentales  $C_{Acc}$ . Estas se calculan mediante la fórmula 5.2 [1]:

$$C_{Acc} = 2 \cdot \left( \frac{\text{Conteos}}{s} \right)_{CZT} \cdot \left( \frac{\text{Conteos}}{s} \right)_{cent} \cdot T_V \cdot T_M \quad (5.2)$$

En donde,

$T_V$ : es la ventana temporal de coincidencia seleccionada.

$T_M$ : es el tiempo real de medición.

En la medición se acumularon 359 RESET de 20 segundos (7179,9 segundos). Los resultados se exponen en la figura 5.14 utilizando la pantalla de visualización resultados del programa de análisis de coincidencias Compton.



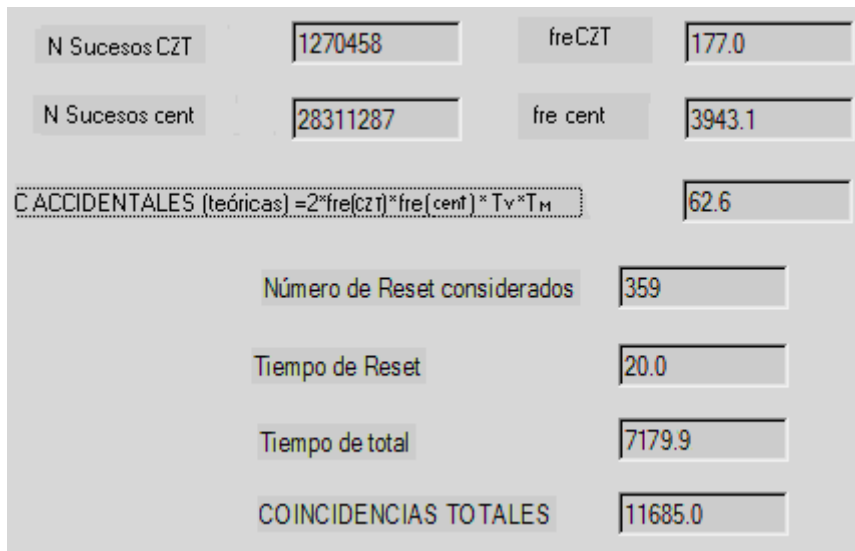


Figura 5.14: Resultados de la medición experimental de las coincidencias.

De acuerdo a los valores obtenidos:

- $T_V = 6.25\text{ns}$
- $T_M = 7.1799 \cdot 10^3 \text{ s}$
- Número de sucesos en el CZT: 1270458
- Número de sucesos en los centelladores : 28311287
- frecuencia de sucesos en el detector:  $1.77012 \cdot 10^2 \text{ Conteos/s}$
- frecuencia de sucesos en el detector2:  $3.943131 \cdot 10^3 \text{ Conteos/s}$

De acuerdo a la figura 5.13 el retardo del tiempo de respuesta de la electrónica del CZT con respecto a la electrónica del centellador es de aproximadamente 150 ns y por tanto el número de coincidencias en la medición aumenta de forma abrupta en ese valor.

La figura 5.15a) muestra la medición realizada de los ángulos geométrico y calculado a partir de la deposición de energía y la 5.15b) la diferencia entre ellos.

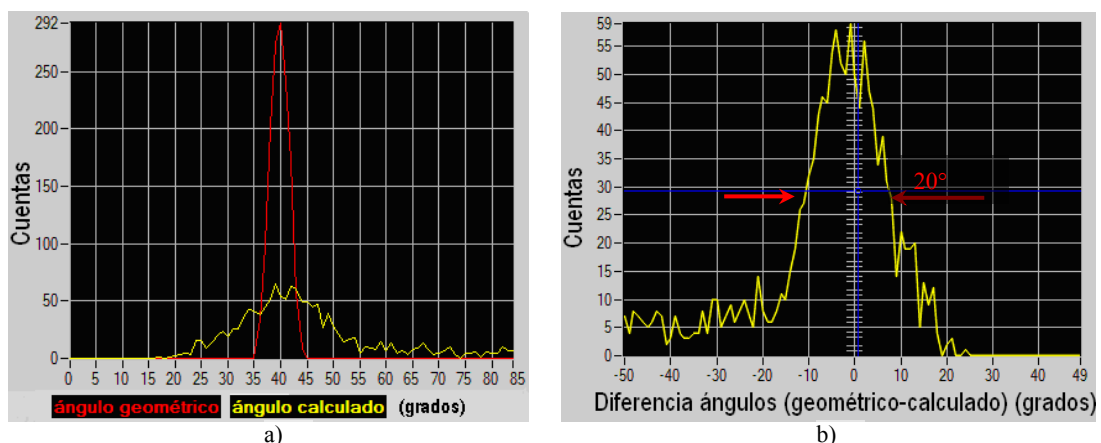


Figura 5.15: a) Histograma de los ángulos geométrico y calculado y b) diferencia entre ellos sin la corrección de la señal teniendo en cuenta la profundidad de interacción.

Como se observa el valor de indeterminación angular, determinada por el FWHM de la diferencia entre el ángulo geométrico, hallado a partir de la disposición geométrica de los detectores utilizando la fórmula (4.1), y el ángulo calculado teniendo en cuenta los datos experimentales de energía depositada en el detector de CZT empleando la fórmula (3.15) es de  $20^\circ$ . Dicho valor es muy alto y no tiene en cuenta la dependencia energética y temporal del CZT de la profundidad de interacción de los cuantos  $\gamma$  en el espacio entre los electrodos de colección. Este comportamiento es característico de los semiconductores de banda ancha, entre los que se incluye el CZT producto del atrapamiento de los electrones en su movimiento a los electrodos de colección. Por ello se han realizado correcciones que permiten compensar este efecto en las características dependientes de la profundidad de interacción y mejorar la incertidumbre angular en el sistema experimental.

#### Corrección de los efectos relacionados con la profundidad de interacción en el detector CZT.

Los efectos en la colección de la señal producto de la dependencia temporal y energética del CZT con la profundidad de interacción se explican a partir de la figura 5.16. En ella están representadas las señales correspondientes a dos deposiciones de la misma cantidad de energía en el CZT en dos profundidades diferentes.

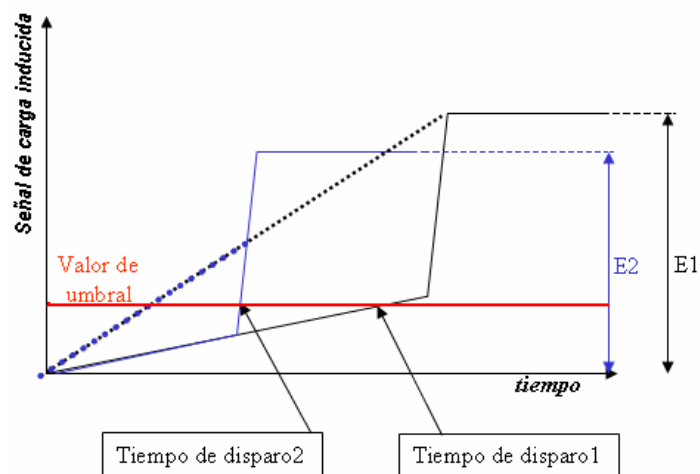


Figura 5.16: Efectos de la profundidad de interacción en el CZT en la señal obtenida.

La línea representada en negro corresponde a la señal producida por la interacción del cuanto  $\gamma$  en las inmediaciones del cátodo. Allí los electrones secundarios producidos por

el fotoelectrón derivan siguiendo las líneas de campo eléctrico aplicado. En una primera fase la velocidad de las cargas al atravesar el cristal es constante y se acelera bruscamente en las proximidades del píxel de colección. Esto da lugar a una carga inducida lineal con el tiempo, seguida de una aceleración brusca en correspondencia al voltaje aplicado en el ánodo. La línea representada en azul muestra la carga inducida en el ánodo por una interacción de un cuanto  $\gamma$  de la misma energía en aproximadamente la mitad de la profundidad del cristal.

Ambas señales, que depositan la misma energía, cruzan el umbral de disparo del sistema de lectura en tiempos diferentes, trayendo como consecuencia retardos temporales variables. Como se aprecia, a pesar de que el cuanto  $\gamma$  deposita la misma energía el valor de la señal en el ánodo es diferente (menor a mayor cercanía del ánodo).

Para contrarrestar estos efectos en el sistema de medición se han aplicado las correcciones que se describen a continuación.

#### *Cálculo de la profundidad de interacción*

Para un detector de CZT ideal la relación  $\text{señal}_{\text{cátodo}}/\text{señal}_{\text{ánodo}}$  puede utilizarse para hacer una estimación de la profundidad de interacción, siendo este cociente igual a 1 cuando la deposición energética es en la parte del cristal más cercana al cátodo y 0 en el caso de deposición muy cercana al ánodo (píxel). Para que esta relación se cumpla en el circuito electrónico las ganancias aplicadas a la señal del cátodo y de los píxeles del ánodo deben ser iguales. En el sistema experimental utilizado, las ganancias electrónicas son diferentes por lo que antes del cálculo de la profundidad de interacción se realiza un ajuste de la ganancia de la señal del cátodo. Para ello se multiplica la señal del cátodo por el factor de calibración obtenido en cada píxel de la siguiente manera:

$$\text{Factor de calibración}_{\text{cátodo}} (1 \text{ píxel}) = \frac{E_{\text{máximo píxel}}}{E_{\text{máximo cátodo}}} \quad (5.3)$$

La figura 5.17 muestra para el píxel (23,11) el espectro energético del  $^{137}\text{Cs}$  medido en el CZT, en rojo la medición en el cátodo y en azul en el píxel (ánodo) con el valor energético en el eje de las abscisas. En a) antes de la corrección, se observa claramente la diferencia de ganancia electrónica entre ambas señales.

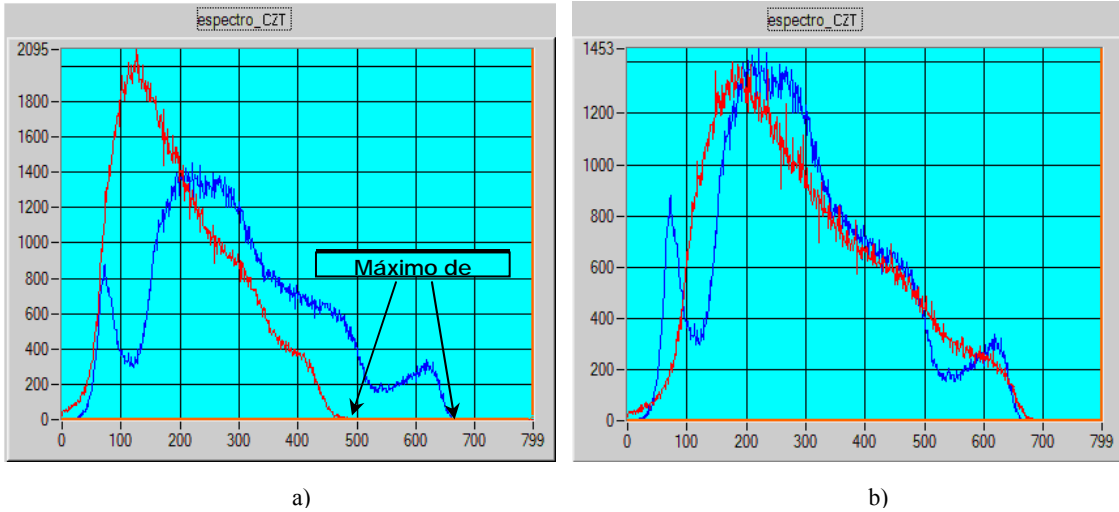


Figura 5.17: Espectros energéticos de una fuente de  $^{137}\text{Cs}$  en píxel (23,11) en azul y en el cátodo en rojo, a) sin efectuar corrección de la ganancia, b) después de la corrección de ganancia.

Después de realizada la corrección de la ganancia electrónica entre ambos electrodos de colección se halla la relación *Epíxel / Ecatodo* en cada píxel para cada una de las mediciones, estimando así la profundidad a la que ha ocurrido la interacción del cuanto  $\gamma$  para cada evento en el material semiconductor. El valor de la profundidad de interacción es usado para corregir la energía y el tiempo de retardo de cada evento.

#### Corrección de la energía

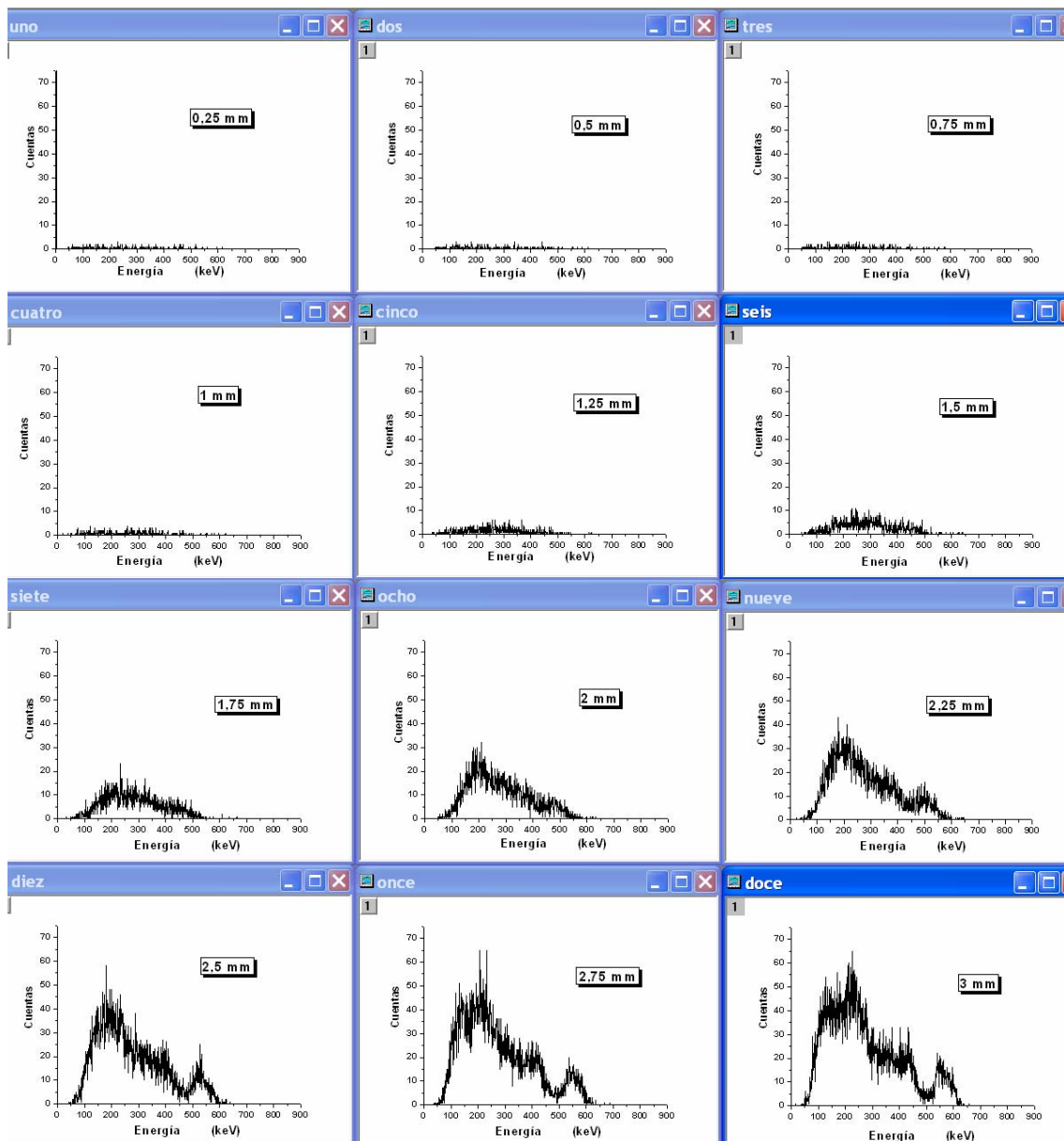
La dependencia de la energía medida en el detector de CZT con la profundidad de interacción se obtuvo a partir de los resultados de la medición de un conjunto de radionucleidos de líneas de emisión  $\gamma$  que barren el espectro del intervalo energético de interés ( $^{33}\text{Ba}$ -E=33-53-80,9-276-302-356 keV,  $^{22}\text{Na}$ -E=511 keV producto de la aniquilación del positrón,  $^{137}\text{Cs}$ -E=662 keV.). El espesor de 5 mm del CZT se dividió virtualmente en  $N=20$  rodajas diferentes de tal forma que se cumpla la relación:

$$\frac{E_{\text{píxel}}}{E_{\text{catodo}}} = \frac{N}{\text{rodaja}} \quad (5.4)$$

A cada rodaja se le asignan los eventos que le corresponden según la relación

$$\text{rodaja} = \frac{E_{\text{catodo}}}{E_{\text{píxel}}} \cdot N \quad (5.5)$$

La primera rodaja es la más cercana al ánodo (píxel). Los eventos son clasificados en función de la rodaja a la que pertenecen y se obtiene el espectro de cada rodaja. Con los valores de los picos de energía de cada línea de emisión por rodaja se realiza la corrección energética para cada una de ellas de forma tal que la línea de emisión esté ubicada en su valor real en el espectro energético. Este procedimiento se realiza para cada uno de los píxeles y a partir de la corrección para cada uno de ellos se obtiene el espectro energético de todos los píxeles activos en una medición. Como ejemplo la figura 5.18 muestra la secuencia por rodajas de la porción de carga depositada en un píxel (9,21) en la medición del  $^{137}\text{Cs}$  antes de la corrección por profundidad en energía en energía y en la última posición la imagen tridimensional por rodajas de todo el volumen del detector.



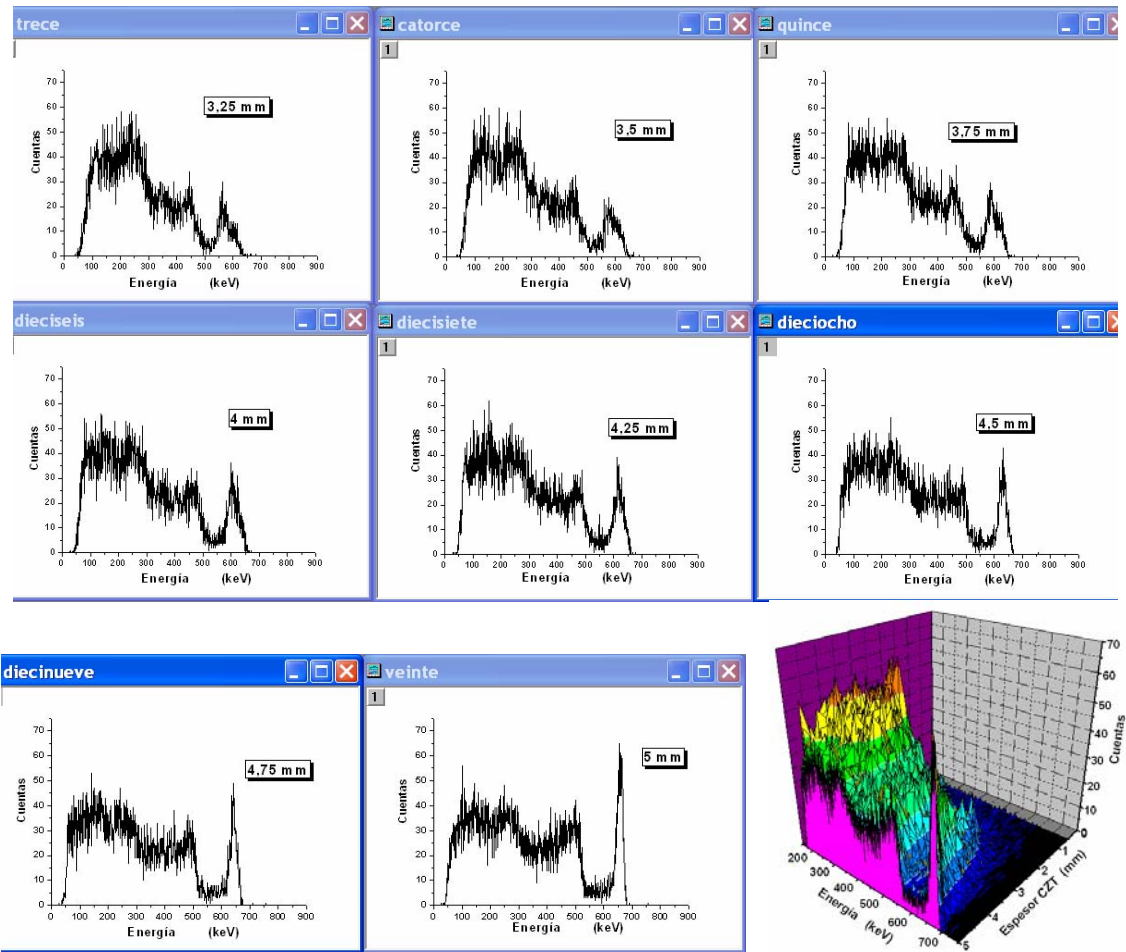


Figura 5.18: Secuencia por rodajas del espectro energético del  $^{137}\text{Cs}$  en el píxel (21-9).

La figura 5.19 muestra la dependencia de la posición del fotopico del  $^{137}\text{Cs}$  en energía de la profundidad de interacción para el píxel (21,9), a) antes de la corrección b) después de la corrección.

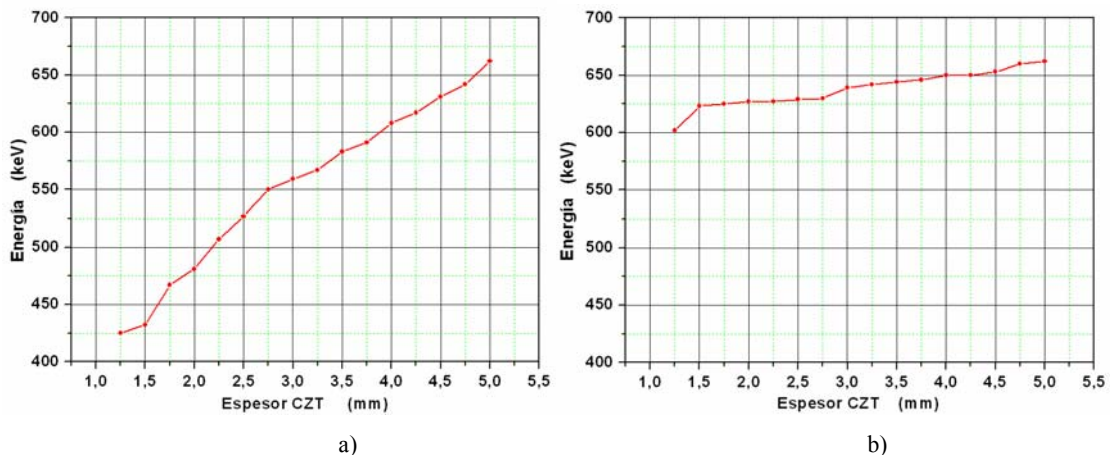


Figura 5.19: Dependencia de la energía del fotopico del  $^{137}\text{Cs}$  de la profundidad de interacción para el píxel (21,9), a) antes de la corrección y b) después de la corrección.

Los resultados de la corrección por profundidad de interacción para cada píxel se integran y se obtiene el espectro corregido para los 9 píxeles activos en la medición. El espectro energético para todos píxeles activos se muestra con la misma escala en la figura 5.20, a) antes y b) después de la corrección en energía.

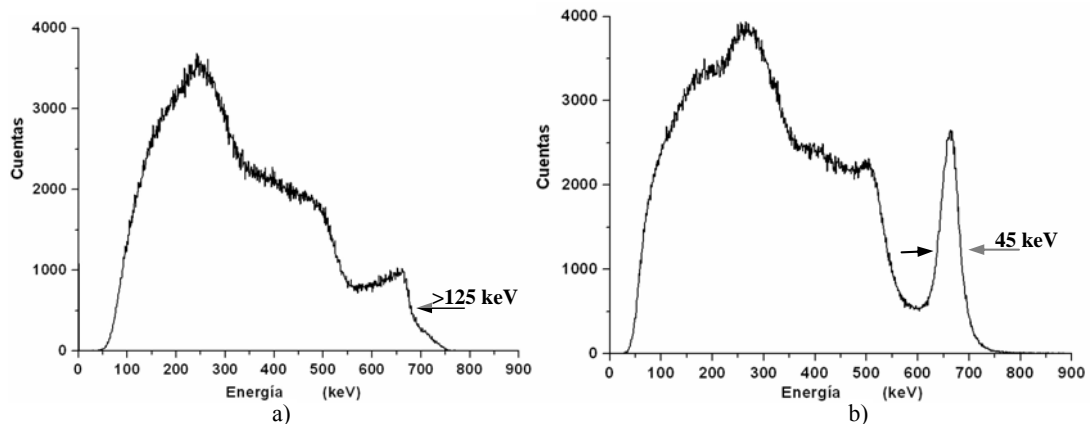
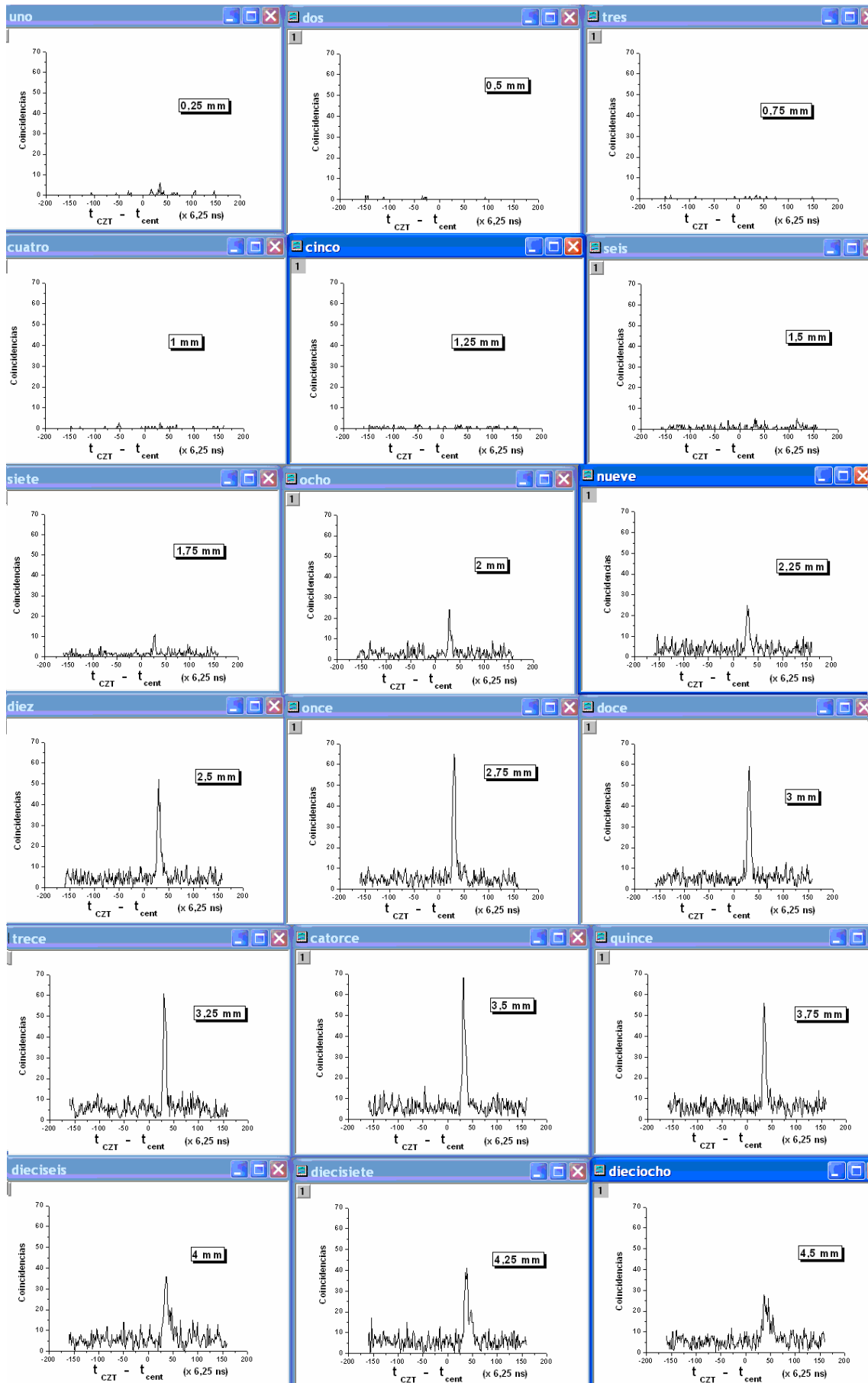


Figura 5.20: Espectro energético del  $^{137}\text{Cs}$  para los 9 píxeles activos a) sin la corrección en energía por la profundidad de interacción y b) con la corrección en energía.

Puede apreciarse que con este método se logra una mejora sustancial de la resolución energética del CZT de más del 20 % a 7 %. Dado que este detector trabaja en el intervalo energético de dispersión Compton es importante hacer notar el aumento en 1,2 veces del área bajo la curva en ese intervalo y por lo tanto la cantidad de cuentas debido al incremento en la resolución energética. Como consecuencia se incrementa la posibilidad de detección de coincidencias Compton.

#### *Corrección temporal*

La dependencia temporal de la profundidad de interacción se obtiene a partir del histograma de frecuencia en función de la separación temporal ( $t_{\text{CZT}} - t_{\text{cent}}$ ) subdividiendo virtualmente en  $N=20$  rodajas. De forma similar a la corrección en energía el pico de coincidencias de cada rodaja se coloca en el mismo valor de diferencia temporal. Esta corrección se realiza para cada píxel y a partir de los resultados para todos los píxeles activos. En la figura 5.21 se muestra la secuencia por rodajas del pico de coincidencias temporales en dependencia de la diferencia de tiempo entre el CZT y los centellantes del ClearPET ( $t_{\text{CZT}} - t_{\text{cent}}$ ) para el conjunto de 9 píxeles activos y en la última posición la imagen tridimensional por rodajas de todo el volumen del detector.





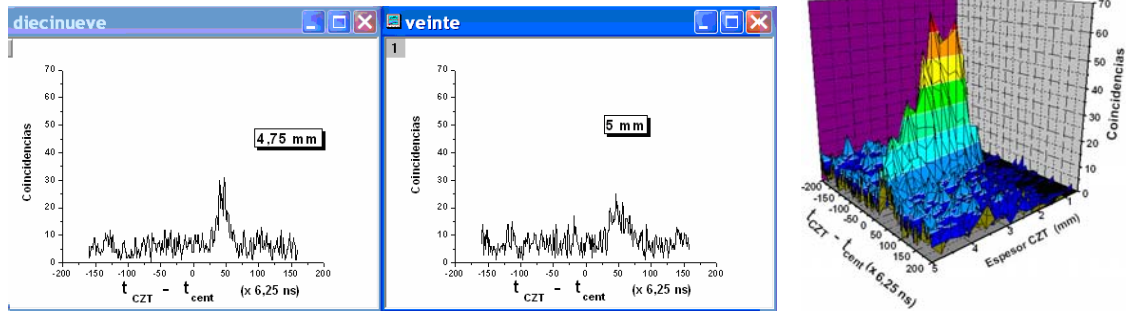


Figura 5.21: Secuencia por rodajas del pico de coincidencias temporales en dependencia de la diferencia de tiempo entre el CZT y los centallantes del ClearPET ( $t_{CZT} - t_{cent}$ ) para el conjunto de 9 píxeles activos.

El histograma de coincidencias en función de la diferencia temporal corregido para todos píxeles activos se muestra figura 5.22.

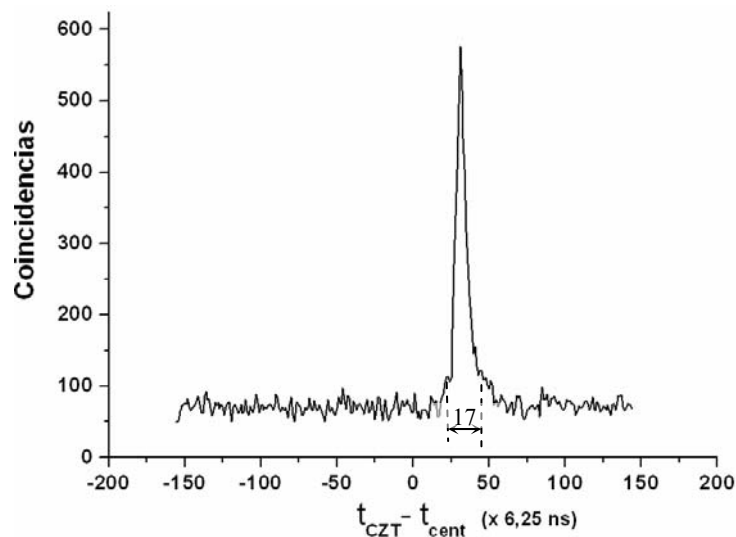


Figura 5.22: Histograma de coincidencias en función del desplazamiento temporal después de la corrección por profundidad de interacción.

Como puede deducirse de la comparación entre las figuras 5.13 y 5.22, utilizando este método se ha logrado disminuir en 119 ns el efecto temporal de la profundidad de interacción en el CZT utilizado en la experimentación, logrando incrementar, además, el número de coincidencias en un 44 %.

Los resultados de la incertidumbre angular obtenidos a partir de la medición en la línea de emisión de 662 keV del  $^{137}\text{Cs}$  después de aplicar las correcciones antes mencionadas se muestran por medio de la pantalla de visualización del programa de procesamiento de las coincidencias Compton. La figura 5.23a) muestra los ángulos geométrico y calculado y la b) la diferencia entre ellos después de efectuar las correcciones energética y temporal.

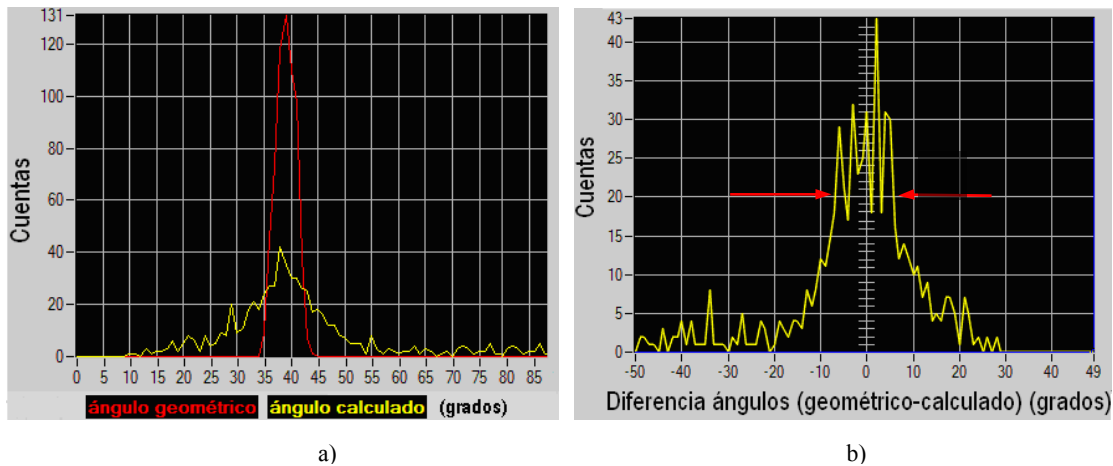


Figura 5.23: Resultados de la medición de la coincidencia Compton en el  $^{137}\text{Cs}$  después de aplicadas las correcciones relativas a la profundidad de interacción. a) Histograma de los ángulos geométrico y calculado y b) diferencia entre ellos con la corrección de la señal teniendo en cuenta la profundidad de interacción.

En la figura 5.23 puede observarse que la diferencia entre el ángulo geométrico y calculado a partir de la energía depositada en el CZT, después de aplicar las correcciones se ha reducido en  $10^\circ$  con lo que se mejora la resolución espacial PET-Compton experimental, sin embargo para lograr la resolución espacial esperada es necesario contar con detectores de CZT con mejores características energéticas y temporales.

## 5.2. Coincidencia PET-Compton.

La instalación experimental PET-Compton busca detectar eventos procedentes de la desintegración de un núcleo atómico en un positrón y al menos un cuanto  $\gamma$ . El positrón se aniquilará dando lugar a dos cuantos  $\gamma$  con la misma dirección y sentidos opuestos que definen la LoR PET, y el cuanto  $\gamma$  no positrónico por medio de la interacción Compton da lugar al CoR y la intersección de ambos a dos posibles puntos de emisión. Por tanto la detección de un evento PET-Compton se compone de la medición instantánea de:

- La coincidencia Compton (energía depositada en el detector CZT y posición de interacción en el CZT y centellante del ClearPET que definen el CoR Compton).
- Las dos posiciones de interacción en los centellantes del ClearPET que definen la LoR PET.

Con el propósito de incrementar la capacidad de detección de las coincidencias Compton en el montaje del sistema experimental se han realizado varias modificaciones

al ClearPET: al anillo de detección se le han retirado 4 módulos (1 módulo cada 5 secuencialmente distribuidos), que son utilizados como segundos detectores de la dispersión Compton. Por tanto dicho anillo queda compuesto por 16 módulos. La ausencia de los 4 módulos, no acarrea falta de proyecciones para reconstruir la imagen debido al giro del tomógrafo. La medición de las coincidencias PET la realiza el ClearPET como se describe en el capítulo 3. Asimismo la medición de la coincidencia Compton se realiza manteniendo las condiciones establecidas en el epígrafe anterior. El cuanto  $\gamma$  dispersado en el CZT es detectado solamente en 4 de los módulos (0, 5, 10, 15) que han sido retirados del total (0...19) de la estructura mecánica del ClearPET.

El detector Compton, compuesto por el detector de CZT y los cuatro módulos del ClearPET desmontados del anillo PET como segundos detectores, es montado en una base metálica que se adapta al soporte mecánico del ClearPET. Los módulos están dispuestos en la base metálica con los detectores de cara al detector CZT, en posiciones angulares correspondientes a  $\pm 30^\circ$  y  $\pm 40^\circ$ . La figura 5.24a muestra una vista superior del diseño de ingeniería del este sistema Compton y la b una foto del sistema experimental. Las posiciones de los cristales centelleantes dentro de los módulos en el segundo detector están marcadas en naranja y amarillo.

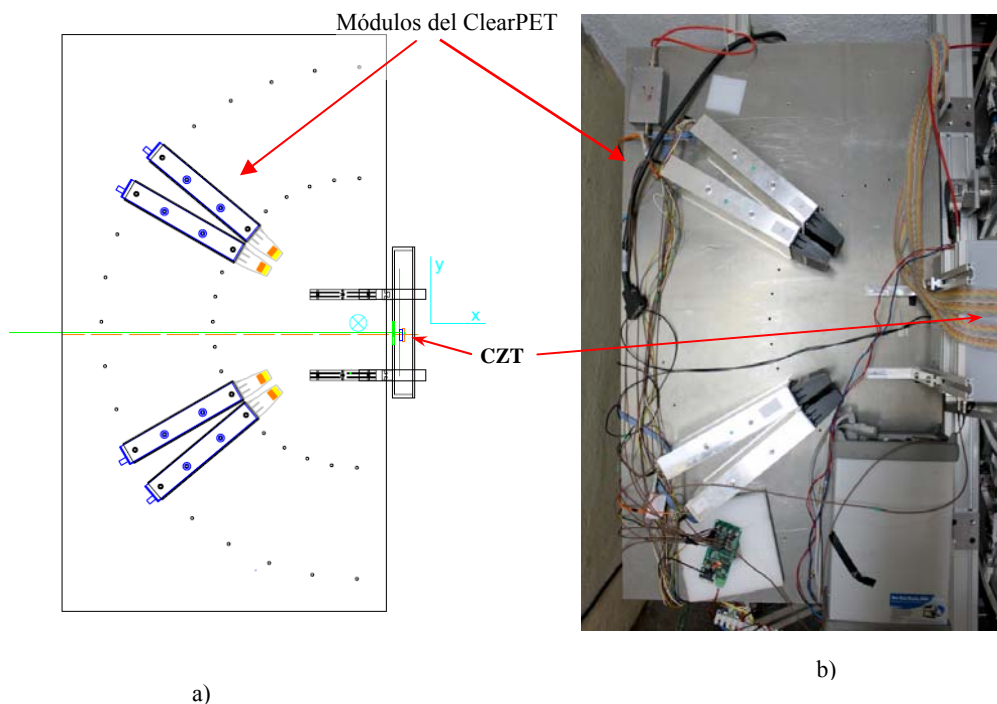


Figura 5.24: Vista superior del montaje del sistema para la medición de la coincidencia Compton.

En la figura 5.25 se muestra un detalle parcial del anillo PET mostrando únicamente la posición de los módulos utilizados para la detección de las LoR en la posición angular inicial. Se observan los vacíos correspondientes a los módulos retirados para ser usados como segundo detector en la medición del cuanto  $\gamma$  dispersado. La posición de los módulos en la estructura mecánica del anillo se muestra en la figura 5.26.

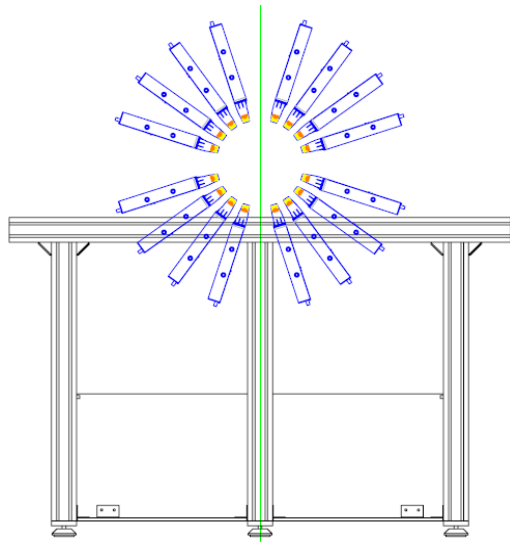


Figura 5.25: Dibujo esquemático de la disposición de los detectores operativos del sistema PET en el diseño para la detección de eventos PET-Compton.

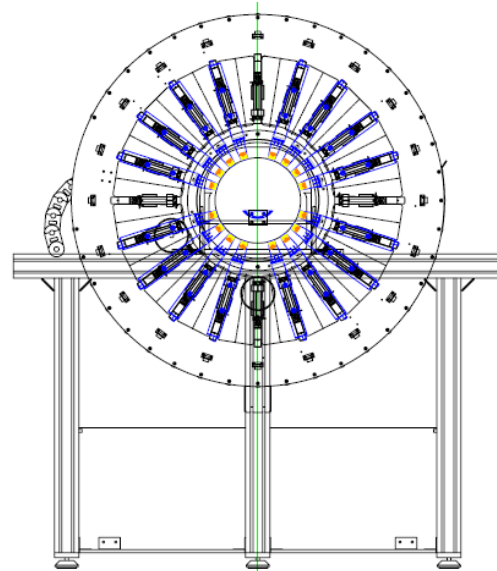


Figura 5.26: Dibujo completo de la vista posterior del sistema PET.

La disposición de los detectores del sistema experimental PET-Compton integrado se muestra esquemáticamente en las figuras 5.27 (vista lateral) y 5.28 (vista frontal).

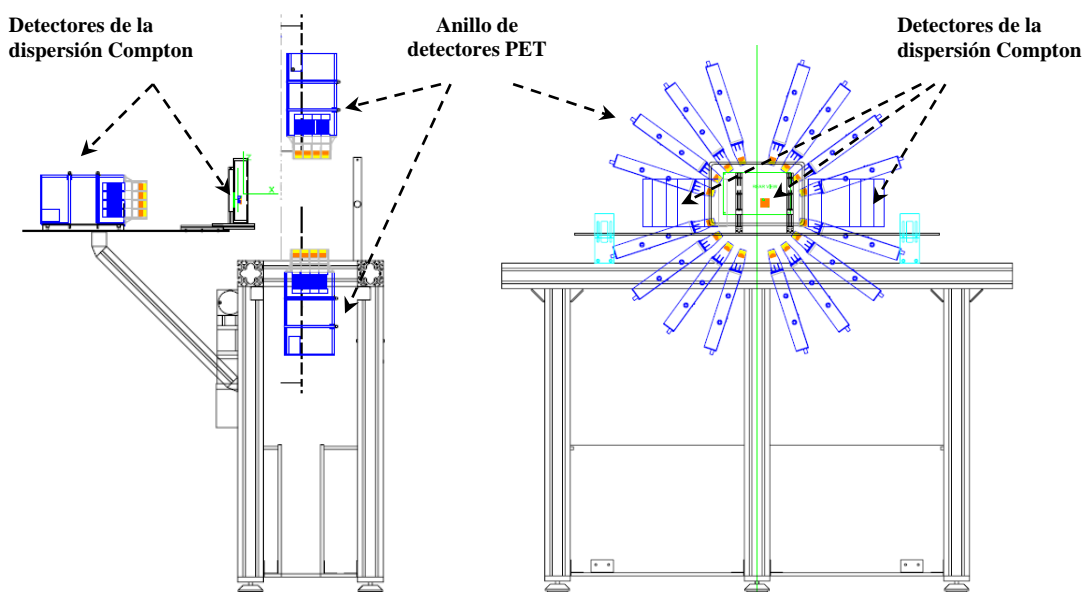


Figura 5.27: Vista parcial lateral de la disposición conjunta de los detectores Compton y PET.

Figura 5.28: Vista frontal trasera (parcial) de la disposición conjunta de los detectores Compton y PET.

En la figura 5.29a y b se muestra el dibujo esquemático y la foto de la vista lateral del montaje conjunto de los detectores de dispersión Compton y los detectores PET en el diseño experimental Compton-PET.

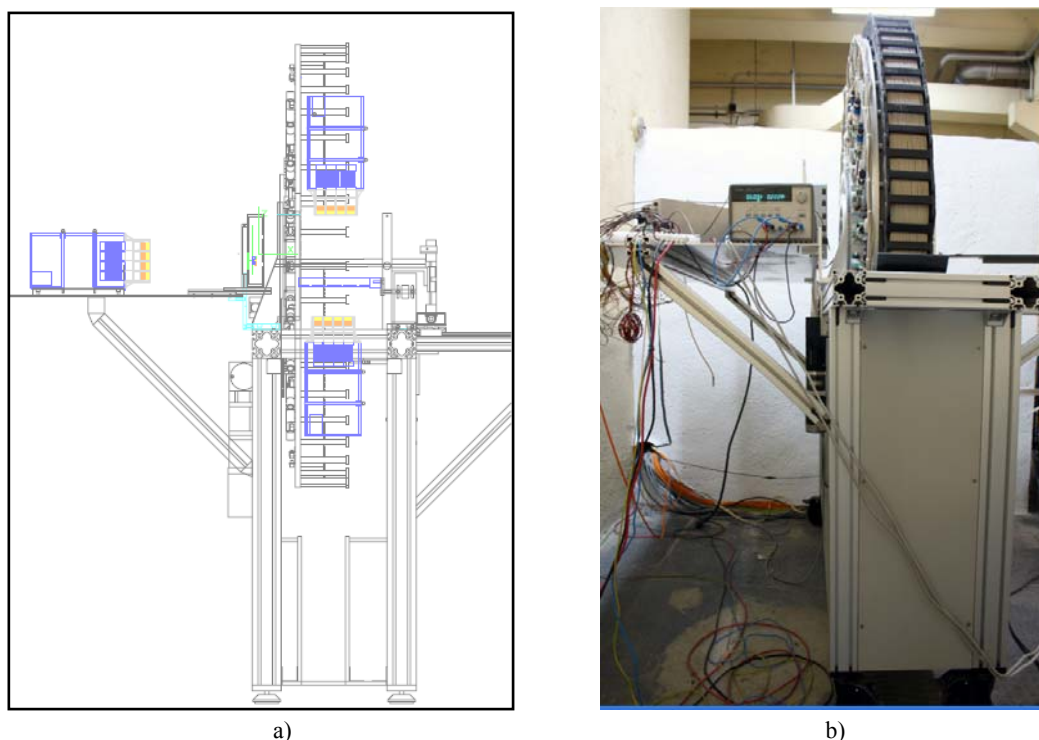


Figura 5.29: Vista lateral completa de la disposición conjunta de los detectores Compton y PET.

### Modificaciones de la electrónica del ClearPET para su uso como sistema PET-Compton.

Dado que el ClearPET puede trabajar en diferentes configuraciones y con diferentes números de módulos, la retirada de estos no afecta a las conexiones dentro del anillo. Sin embargo fueron necesarias las siguientes modificaciones para las conexiones de trabajo de los módulos [0, 5, 10, 15], posicionados fuera del anillo como segundos detectores Compton:

*Alimentación:* Nuevas conexiones en la fuente de alimentación general para la extracción de las tensiones de alimentación (+/-5V, +12, GND) de los módulos [0, 5, 10, 15].

*Fibra óptica:* Nuevas conexiones de fibra óptica entre los módulos [0, 5, 10, 15] y los respectivos ordenadores esclavos.

**Bus RS232:** Aumento de su capacidad del enlace serie con nuevas conexiones que incluyen la configuración de las altas tensiones y los niveles de disparo de los módulos [0, 5, 10, 15].

**CLOCK\_RESET:** Fueron utilizadas dos líneas sobrantes de esta tarjeta para enviar las señales a otra, que en su origen era una tarjeta generadora de reloj, y que ha sido modificada como tarjeta intermedia (figura 5.30), la cual, además, proporciona la corriente suficiente para alimentar hasta 9 módulos como segundos detectores en la dispersión Compton. Inicialmente se valoró la opción de sacar directamente todas las señales de la tarjeta de CLOCK-RESET integrada en la estructura mecánica, lo cual suponía la interferencia con el movimiento giratorio del anillo, en el mejor de los casos, de 8 líneas (cables coaxiales con terminaciones LEMO) atravesando el campo de visión (FoV) del PET. Con la utilización de esta tarjeta intermedia solo dos cables atraviesan el FoV.

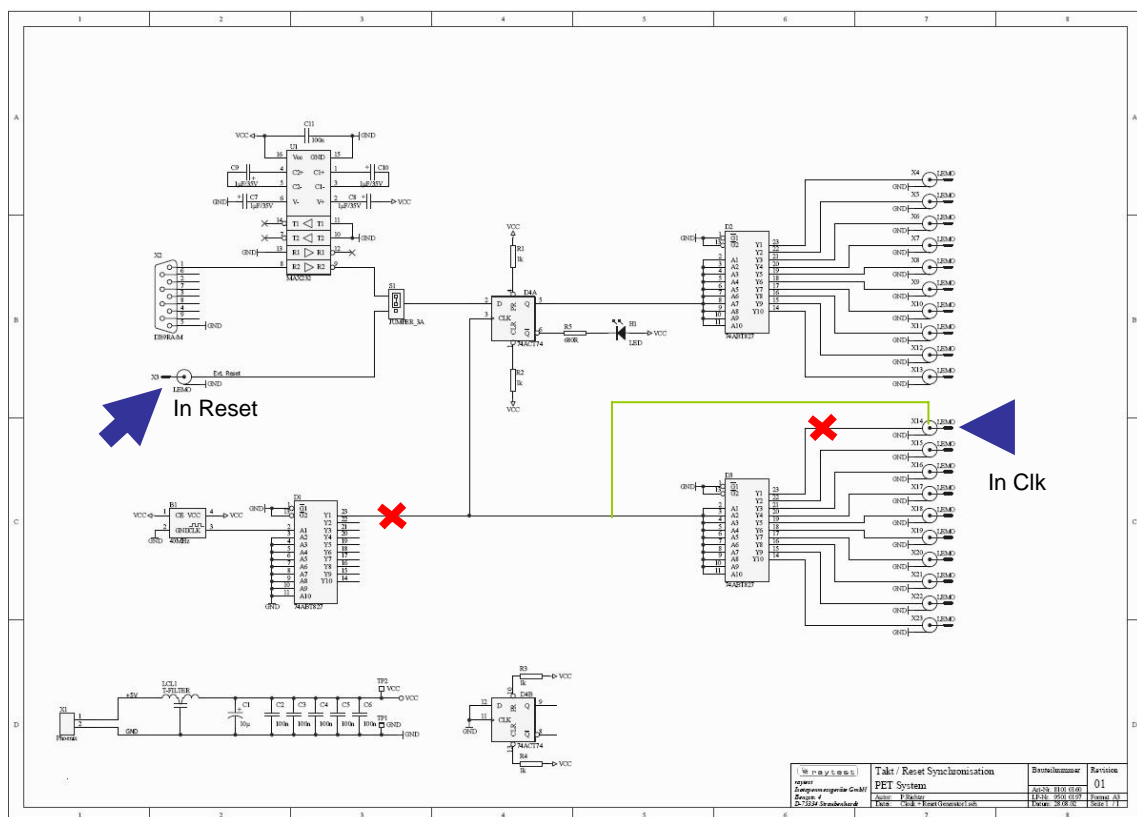


Figura 5.30: Tarjeta electrónica modificada para actuar como intermedia en la transmisión de señales a los módulos del ClearPET que actúan como segundos detectores de la dispersión Compton.

## Programación del sistema PET-Compton

Como se ha mencionado cada ordenador esclavo genera un fichero binario conteniendo la información de cada suceso con el formato descrito en la tabla 3.6 del capítulo 3. En dicha tabla el primer campo de 4 bit corresponde al número del módulo, [0..19], donde se produce la detección. Conociendo la numeración de los módulos que funcionan como segundos detectores de la dispersión Compton [0, 5, 10, 15] es posible distinguir si el evento corresponde a una LoR producto de la aniquilación positrónica o a una detección de un cuanto  $\gamma$  dispersado.

El programa de análisis es el responsable de, analizando los ficheros binarios proporcionados por el programa de toma de datos de ClearPET y los datos proporcionados por la toma de datos del CZT, buscar las coincidencias temporales de los eventos que ocurren en el sistema PET-Compton:

- PET (coincidencia de 2 detecciones en los módulos del anillo).
- PET-Compton (1 detección en el CZT + 1 detección en algún módulo del segundo detector en la dispersión Compton + 2 eventos en los módulos del anillo PET).

El diseño experimental PET-Compton utiliza los programas de control y toma de datos del ClearPET (figuras 5.31 y 5.32).

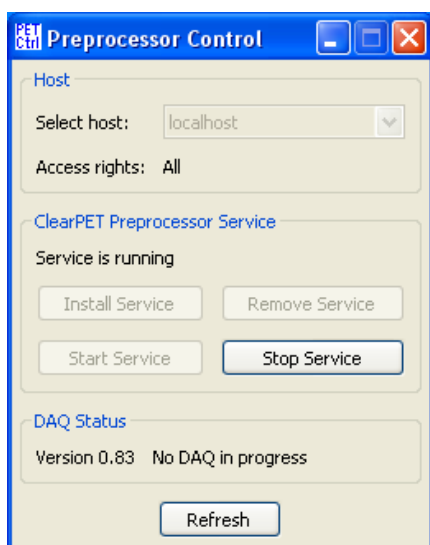


Figura 5.32: Pantalla del programa de control del ClearPET.

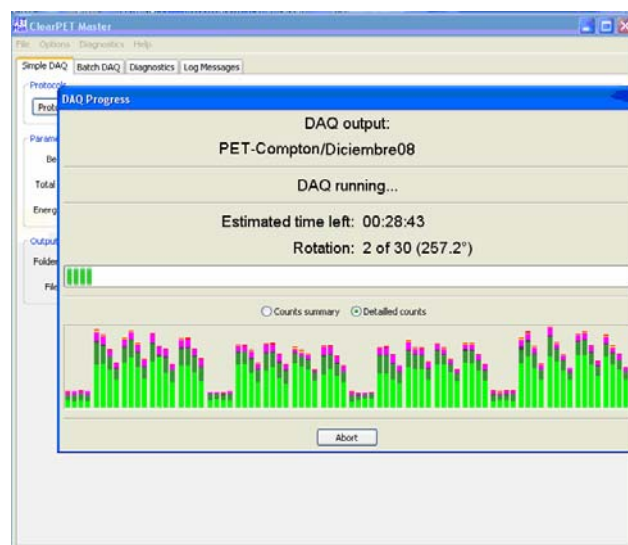


Figura 5.33: Pantalla del programa de toma de datos del ClearPET en una medición real.

La figura 5.33 muestra la pantalla del programa de adquisición de datos en una medición real PET-Compton. Las barras verticales corresponden a la cantidad de eventos simples medidos por cada FM. Puede observarse que la tasa de conteos es menor en algunos grupos de cuatro FM. Estos grupos corresponden a los módulos [0, 5,10,15] utilizados como segundos detectores de la dispersión Compton. El patrón decreciente observado en los grupos de cuatro FM corresponde a la posición de la fuente dentro del FOV. La medición de PET-Compton se realizó utilizando una fuente puntual de  $^{22}\text{Na}$  de 0,5 MBq (13,51  $\mu\text{Ci}$ ) situada en la parte más cercana al detector de CZT lo que se corresponde con los FM del número cero de cada módulo del anillo.

#### Análisis de datos y reconstrucción de la imagen PET-Compton.

Para obtener la imagen PET-Compton a partir de los 5 ficheros binarios, generados por los ordenadores preprocesadores esclavos de ClearPET, y el fichero generado por el control del CZT se utiliza procedimiento descrito a continuación.

Los 5 ficheros binarios de ClearPET y el fichero del CZT se procesan mediante un programa *maquinaPET-Compton* y se obtiene un único fichero que contiene solamente los datos de coincidencias temporales del CZT con alguno de los cristales centelladores dentro de una ventana temporal de 1  $\mu\text{s}$ . En la tabla 5.5 se muestran, a modo de ejemplo, varias líneas en el formato del fichero resultante que se denomina *coincidencias\_múltiples*:

No coincid	No RESET	Tiempo <sub>CZT</sub> (seg)	fil	col	E <sub>pixel</sub> (unid ADC)	E <sub>cátodo</sub> (unid ADC)	Tiempo <sub>cent</sub> (seg)	No módulo	FM	cristal cent	LYSO LuYAP	E cent (x 5 keV)
0	0	217687.0	9	21	4815	7075	217577.0	7	1	59	0	57
1	0	3570877.0	9	21	5520	6371	3570937.0	4	1	36	1	56
2	0	7178477.0	9	22	2736	4768	7178514.0	2	0	61	1	42
2	0	7178477.0	9	22	2736	4768	7178498.0	6	3	55	0	84
3	0	22685917.0	10	22	7592	6600	22686036.0	9	3	38	0	73
4	0	35425086.0	11	23	6731	7746	35425049.0	4	2	38	1	57
4	0	35425086.0	11	23	6731	7746	35424962.0	16	0	51	1	95
5	0	49104561.0	10	21	5859	6404	49104510.0	17	0	22	0	98
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
100	0	1172464945.0	9	21	8177	6324	1172465063.0	1	1	32	1	84
100	0	1172464945.0	9	21	8177	6324	1172465063.0	4	2	31	1	55
100	0	1172464945.0	9	21	8177	6324	1172464886.0	17	2	20	1	108
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Tabla 5.5: Ejemplo de líneas de salida del fichero de *coincidencias\_múltiples*.



Una coincidencia simple (CZT- centellador) viene dada por una única línea con un valor de número de coincidencia determinado. Ejemplos de coincidencias únicas son en el caso anterior las número 0, 1, 3 y 5.

Las coincidencias múltiples vienen dadas por la repetición en diferentes líneas del número de coincidencia. En el caso anterior son coincidencias triples (CZT-centellador-centellador) las 2 y 4. Una coincidencia cuádruple (CZT-centellador y centellador-centellador) es la número 100.

Para la reconstrucción de imagen PET-Compton solo se tienen en cuenta las coincidencias cuádruples en las que uno de los módulos implicados esté detrás del CZT y los otros dos en el anillo del ClearPET.

La posición del CZT y de los 4 módulos de centelladores de la detección de la coincidencia Compton es conocida y se fija mecánicamente para cada la medición (figuras 5.24 y 5.26 a 5.29), pero el ClearPET es un anillo que gira y por tanto es necesario encontrar la posición exacta de los detectores del anillo del ClearPET en el momento de la detección de coincidencias. Esto es posible debido a que el ordenador maestro del ClearPET durante la medición almacena en un fichero codificado (encoder) la posición angular del anillo en períodos de tiempo de aproximadamente 50 milisegundos. Un ejemplo del primer fragmento del fichero encoder en su formato se muestra en la tabla 5.6.

$N_{RESET}$	<i>Tiempo</i> (unidades de 25ns)	<i>Ángulo</i> (grados sexagesimales)
<b>1</b>	<b>0</b>	<b>-0,24</b>
<b>1</b>	<b>1160000</b>	<b>0.01</b>
<b>1</b>	<b>3200000</b>	<b>0.29</b>
<b>1</b>	<b>5200000</b>	<b>0.63</b>
<b>1</b>	<b>7200000</b>	<b>0.95</b>
<b>1</b>	<b>9200000</b>	<b>1.21</b>
<b>1</b>	<b>11160000</b>	<b>1.49</b>
<b>1</b>	<b>13200000</b>	<b>1.84</b>
<b>1</b>	<b>15240000</b>	<b>2.16</b>
<b>1</b>	<b>17200000</b>	<b>2.42</b>
<b>1</b>	<b>19200000</b>	<b>2.71</b>
<b>1</b>	<b>21160000</b>	<b>3.04</b>
<b>1</b>	<b>1160000</b>	<b>0.01</b>

Tabla 5.6: Ejemplo de fragmento del fichero encoder.

Ambos ficheros, *coincidencias\_múltiples* y *encoder*, son utilizados para calcular las coordenadas geométricas absolutas de las posiciones de cada interacción y la energía depositada en el CZT contando con todos los datos que permiten encontrar el punto de emisión del positrón y el tercer cuanto  $\gamma$ , que son:

- Coordenadas (x,y,z) de interacción en el CZT.
- Energía depositada en el CZT.
- Coordenadas (x,y,z) de interacción del centellador como segundo detector de la coincidencia Compton.
- Coordenadas (x,y,z) de interacción del módulo centellador 1 en el anillo del ClearPET.
- Coordenadas (x,y,z) de interacción del módulo centellador 2 en el anillo del ClearPET.

Con estos datos y por medio de un programa de análisis que contiene el algoritmo de intersección de la LoR PET y el CoR Compton expuesto en el epígrafe 3.1.1 del capítulo 3 codificado en una rutina, se obtienen los dos puntos de intersección que son acumulados en un volumen discreto (*voxel*). La imagen se obtiene acumulando uno a uno los puntos de intersección que caen en cada volumen discreto. Los resultados del programa de análisis que contienen la imagen se guardan en un fichero con formato INTERFILE para su posterior visualización con el programa AMIDE.

El proceso completo de análisis de datos y reconstrucción de la imagen PET-Compton a partir de los resultados de la medición se muestra en la figura 5.34:

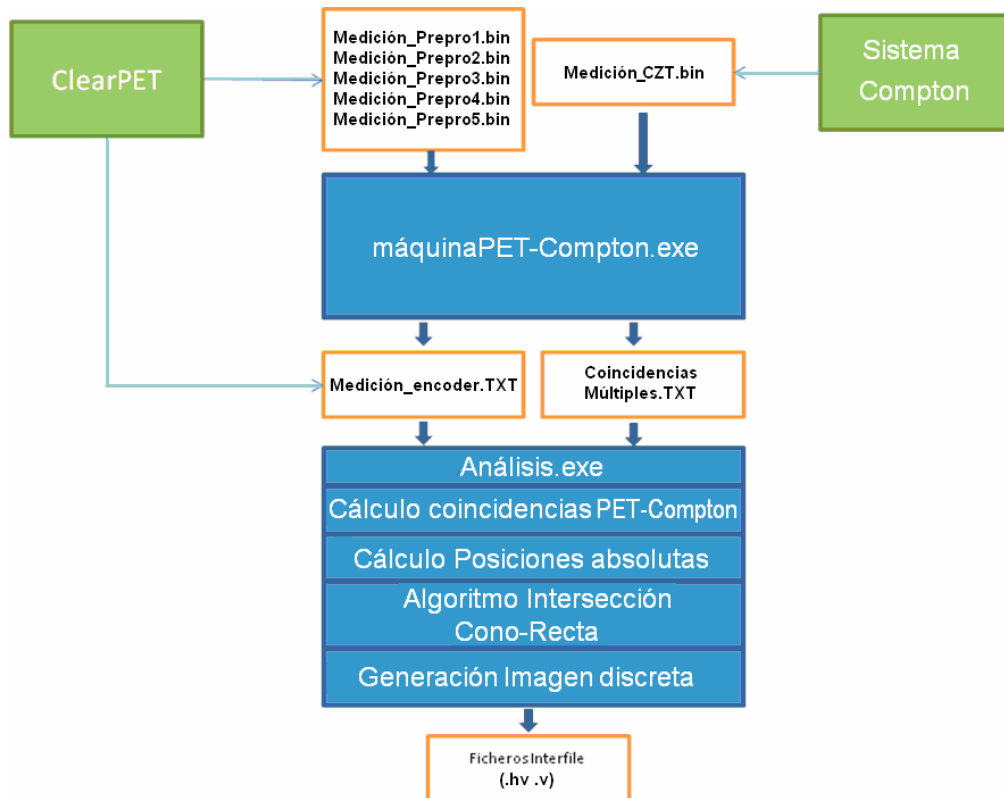


Figura 5.34: Esquema del proceso de análisis de datos y reconstrucción de la imagen PET-Compton.

### Resultados obtenidos

En la medición PET-Compton realizada la fuente puntual de  $^{22}\text{Na}$  de 0,5 MBq se situó dentro del anillo del ClearPET a 180 mm del detector CZT. El tiempo de medición fue de 10 horas.

Los resultados de la medición se muestran en la pantalla del programa de análisis de coincidencias PET-Compton en la figura 5.35:

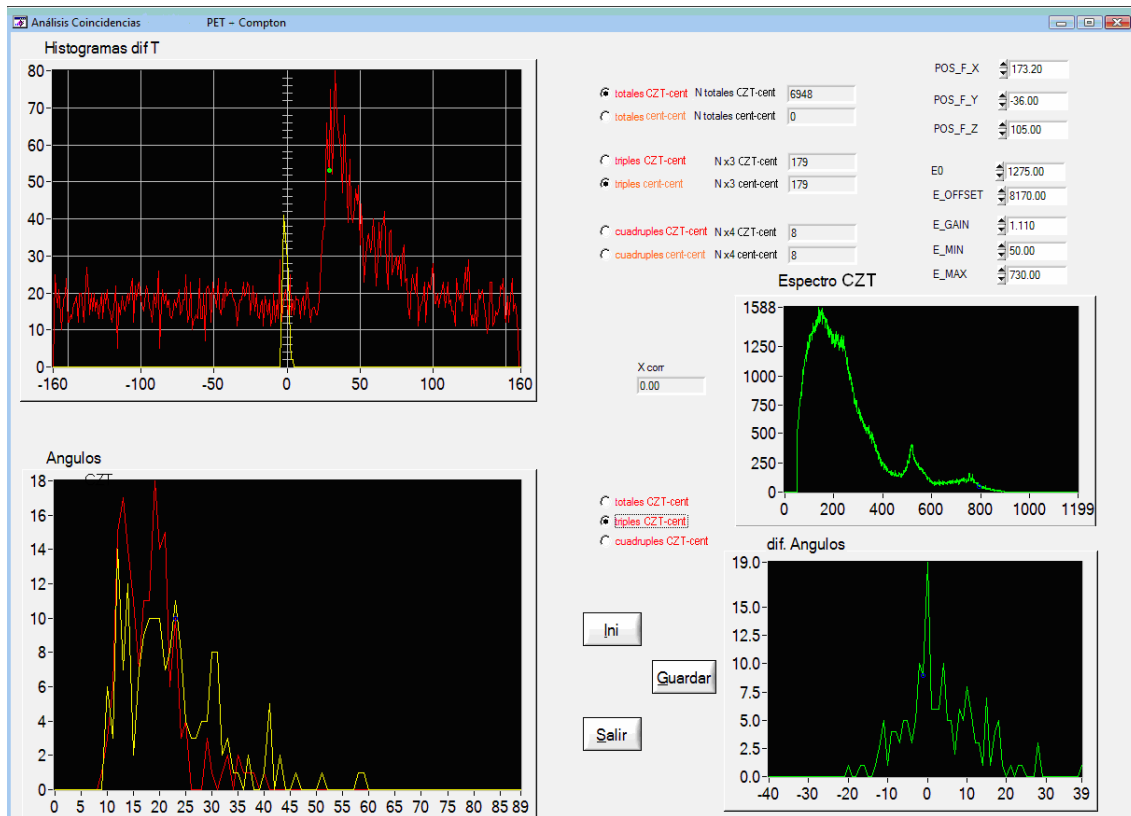


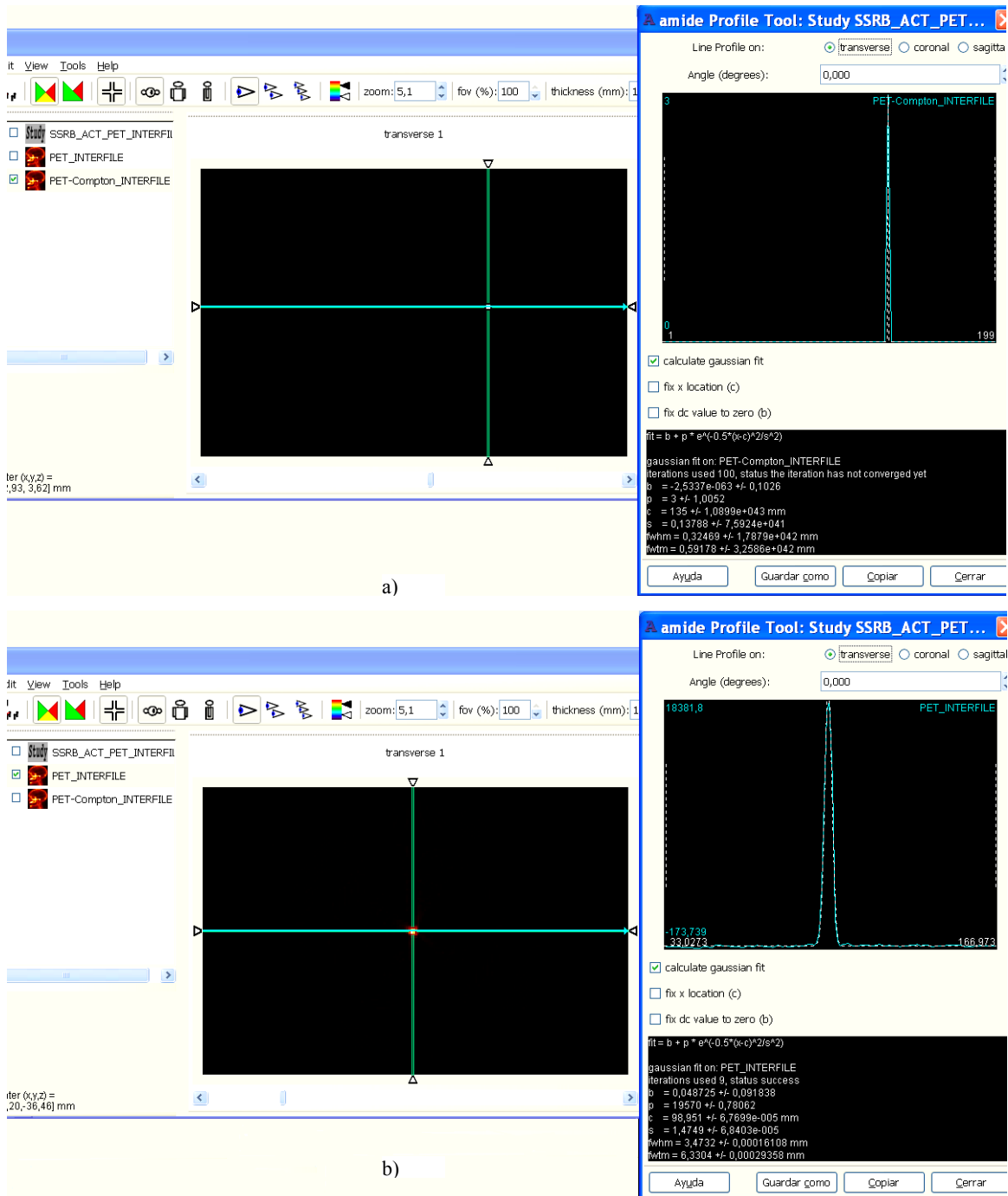
Figura 5.35: Pantalla del programa de análisis de coincidencias PET-Compton con los resultados de la medición de eventos PET-Compton de una fuente puntual de  $^{22}\text{Na}$ .

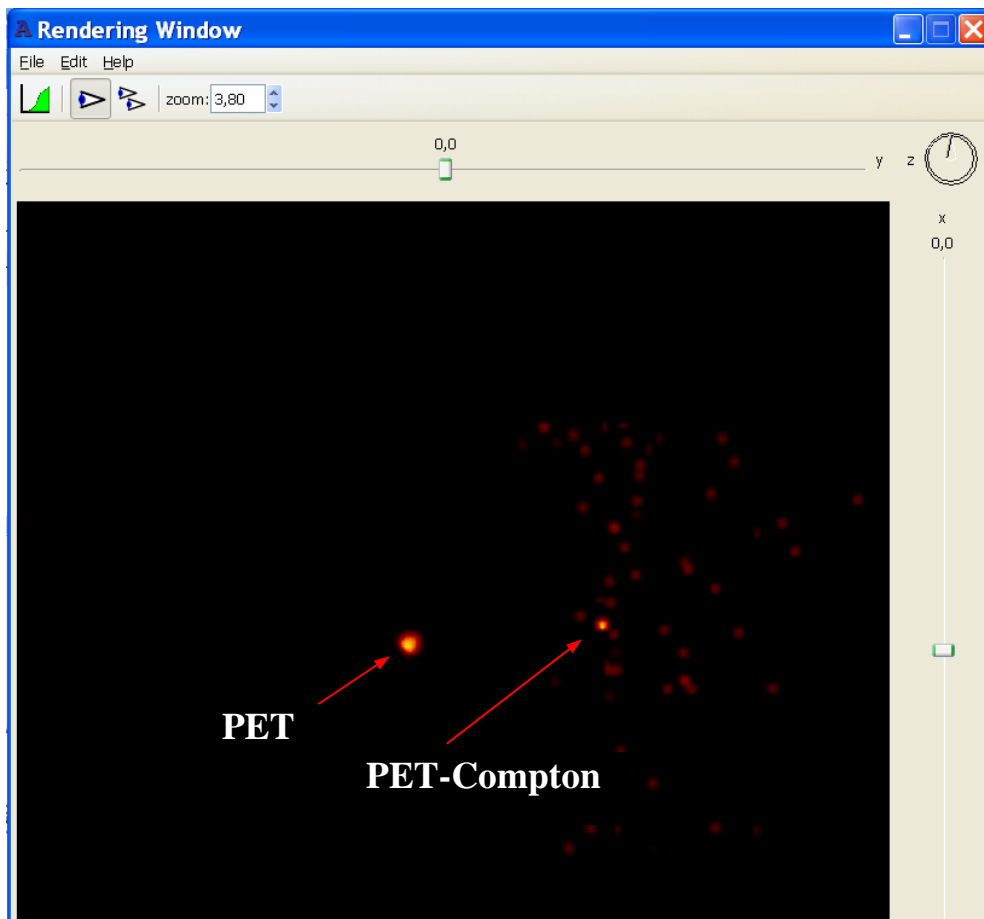
El primer gráfico *Histograma dif T* muestra el histograma de coincidencias temporales triples para la coincidencia Compton (en rojo) y para las coincidencias PET en amarillo. El tiempo en el eje de las abscisas está expresado en unidades de 6,25 ns. Como se aprecia en el caso de las coincidencias PET el intervalo temporal es prácticamente igual a cero.

Los demás gráficos corresponden a la medición de la coincidencia Compton, el gráfico de los ángulos geométrico (rojo) y calculado por la energía depositada en el CZT (amarillo) y la diferencia entre ambos (verde). La diferencia angular como se observa es de 10 % aproximadamente y corresponde con la hallada en la medición del  $^{137}\text{Cs}$ . Se muestra también el espectro energético en el CZT. En él además del Compton y fotoefecto de los cuantos  $\gamma$  de 511 keV se puede observar el Compton de 1275 keV.

En la pantalla de salida se muestran el número de coincidencias totales y las identificadas como triples y cuádruples (PET-Compton). Las coincidencias triples son el 2,6 % y las cuádruples el 0,12 % de las coincidencias totales.

Con el propósito de valorar la resolución espacial fue realizada una medición PET en las mismas condiciones que para la medición PET-Compton y la comparación de forma visual de los resultados obtenidos a través del programa AMIDE se muestra en la figura 5.36.





c)

Figura 5.36: Visualización a través del programa AMIDE de la medición de eventos PET-Compton de una fuente puntual de  $^{22}\text{Na}$ , a) Eventos PET-Compton en el plano transversal y curva de resolución espacial, b) Eventos PET en el plano transversal y curva de resolución espacial c) Visualización volumétrica de la medición PET-Compton y PET para su comparación.

En la figura puede apreciarse que la resolución espacial de los eventos PET-Compton (los eventos están localizados dentro de un espacio volumétrico mucho menor de 1 mm) es significativamente mejor que la obtenida en la imagen PET para las mismas condiciones ( $\sim 3,5$  mm). También en la figura 5.36c) aparecen en la imagen PET-Compton con menos intensidad, los segundos puntos de intersección LoR PET y CoR Compton. Este ruido se ha incluido aumentando la ventana de coincidencia para su demostración visual.

Para calcular la eficiencia global del sistema se ha tenido en cuenta la actividad de la fuente - 0,7 MBq, el tiempo total de medición-10 horas y los eventos PET-Compton (coincidencias cuádruples):

$$\text{Eficiencia global} = \frac{\text{Eventos}_{\text{PET-Compton}}}{\text{Eventos}_{\text{totales}}} = \frac{8}{0,7 \cdot 10^6 \cdot 36000} = 3,17 \cdot 10^{-10} \quad (5.6)$$

La eficiencia es de  $3,17 \cdot 10^{-10}$  lo que se ajusta a los resultados obtenidos a través de la simulación del sistema experimental PET-Compton en el capítulo 4.

La medición ha demostrado la posibilidad de obtener imágenes de una fuente puntual radiactiva partir de eventos PET-Compton con mejor resolución espacial que la obtenida con el PET en las mismas condiciones de medición, sin embargo la limitada eficiencia global demuestran la necesidad de mejorar los parámetros del sistema de detección (en particular la calidad del cristal semiconductor de CZT) y la mejora del diseño experimental en cuanto al incremento de la cobertura de detección para la dispersión Compton.

Existen varias reservas para el incremento de la eficiencia global del sistema PET-Compton, entre ellas: el sistema experimental utilizado tiene un solo detector CZT con 9 píxeles activos (una matriz de 3 x 3), que deben ser incrementados a todo el volumen (una matriz de 32 x32 píxeles) con la posibilidad de colocar varios detectores CZT cubriendo todo el espacio del campo de visión del equipo PET, la dimensión de los píxeles son de 1,4 x1,4 mm y en el nuevo diseño del detector será disminuida a 300 x 300  $\mu\text{m}$ , además pueden incrementarse la cantidad de módulos de detectores centelladores del ClearPET que actúan como segundos detectores del sistema de detección Compton en versión posterior ya que se pretende cubrir todos los ángulos de dispersión.

### **Bibliografía.**

1. Knoll, G.F. Radiation detection and measurement, 3 ed., John Wiley & Sons (1999) p 670.

## 6. RESULTADOS. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN. CONSECUENCIAS Y PROSPECTIVA.

El trabajo desarrollado en la presente tesis ha estado dirigido a la evaluación teórico-experimental de un método de obtención de imágenes de la emisión radiactiva que presenta la posibilidad de lograr mayor resolución espacial y mejor localización del sitio de desintegración del radionucleido. Este método propone la utilización de radionucleidos emisores  $e^+\gamma$  combinando los sistemas de obtención de imágenes por Tomografía de Emisión de Positrones y las Cámaras Compton. Al sistema de detección común se le ha denominado “PET-Compton”. Mediante modelación matemática se ha demostrado la obtención de mejor resolución espacial que con la utilización de PET. Un primer dispositivo experimental fue diseñado, construido y probado lo que permitió observar la presencia de eventos PET-Compton cercanos al punto de emisión de la fuente radiactiva. La eficiencia global que demuestra este sistema es aún limitada por lo que es un aspecto a perfeccionar con objeto de lograr un incremento sustancial de los valores iniciales obtenidos, que hagan factible la utilización práctica de la propuesta en imagen molecular y biomédica.

### Resumen de resultados comparativos PET y PET-Compton

Los resultados comparativos de la resolución espacial y la eficiencia global evaluados para el montaje experimental por medio de la modelación matemática y el experimento se muestran en la tabla 6.1.

Fuente puntual $^{22}\text{Na}$	PET		PET-Compton	
	Resolución espacial (mm)	Eficiencia global	Resolución espacial (mm)	Eficiencia global
Modelación matemática	<b>2,73</b>	<b><math>4 \cdot 10^{-3}</math></b>	<b>1,16</b>	<b><math>3,58 \cdot 10^{-10}</math></b>
Pruebas experimentales	<b>3,47</b>	<b><math>7,3 \cdot 10^{-7}</math></b>	<b>&lt; 1</b>	<b><math>3,17 \cdot 10^{-10}</math></b>

Tabla 6.1: Resultados comparativos de resolución espacial y la eficiencia global PET y PET-Compton.

Con objeto de comparar en las mismas condiciones la medición experimental en ambos casos se utilizó la mayor abertura del anillo ClearPET por lo que no se alcanzan los mejores valores de resolución espacial y eficiencia en la medición PET observados en la simulación con el menor diámetro del anillo de detección. Como se aprecia en la tabla 6.1 y en la visualización de las mediciones PET y PET-Compton (figura 5.36 del



capítulo 5) la resolución espacial obtenida en este primer diseño experimental del sistema PET-Compton es claramente superior a la del PET bajo las mismas condiciones de medición. Sin embargo, como se intuyó a partir de los resultados de la simulación, los valores de eficiencia global del sistema experimental son aún limitados debido a la poca cobertura de la dispersión Compton con el detector de CZT empleado.

A partir de los resultados de la modelación matemática en la tabla 6.2 se muestra la comparación de estos parámetros en el sistema que denominamos ideal en el capítulo 4, que posee una cobertura amplia del detector CZT para la detección de la dispersión Compton.

Modelación ideal Fuente puntual	PET (Diámetro mínimo anillo ClearPET)		PET-Compton	
	Resolución espacial (mm)	Eficiencia global	Resolución espacial (mm)	Eficiencia global (Eventos PET-Compton $\gamma$ mismo origen)
<sup>22</sup> Na	<b>2,73</b>	<b><math>4 \cdot 10^{-3}</math></b>	<b>0,86</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-7}</math></b>
<sup>48</sup> V	<b>2,85</b>	<b><math>6 \cdot 10^{-3}</math></b>	<b>1,52</b>	<b><math>5 \cdot 10^{-7}</math></b>
<sup>44</sup> Sc	<b>3,87</b>	<b><math>4 \cdot 10^{-3}</math></b>	<b>2,14</b>	<b><math>1 \cdot 10^{-7}</math></b>

Tabla 6.2: Resultados comparativos de resolución espacial y la eficiencia global PET y PET-Compton en un sistema con mayor cobertura de la dispersión Compton para los tres radionucleidos seleccionados.

En este sistema simulado la superficie de cobertura por el detector CZT del campo de visión de la fuente radiactiva se ha incrementado en un factor  $10^3$  con respecto al sistema experimental, lo que ha proporcionado un incremento en la eficiencia de los puntos PET-Compton cercanos al punto de emisión de la fuente de  $10^3$ , manteniendo para todos los radionucleidos evaluados una mejor resolución energética que la obtenida para el sistema PET. Los resultados revelan que con una mayor cobertura del campo de visión del radionucleido para la dispersión Compton se logrará un incremento sustancial de su eficiencia global.

La evidencia experimental de obtención de coincidencia Compton y PET-Compton y la evaluación del sistema “ClearPET-CZT” por medio de la simulación indican que existen aún caminos a explorar que permitirán el logro de una mayor eficiencia absoluta en la dispersión Compton del cuanto  $\gamma$  no positrónico, como: el incremento de la eficiencia geométrica por medio del incremento del área del detector CZT, rellenar con módulos centelladores del ClearPET todos los ángulos posibles de dispersión Compton y mejorar la geometría global del sistema. En el proceso de selección de las características del material semiconductor a utilizar como detector de dispersión

Compton para la energía del cuanto  $\gamma$  no positrónico se ha hecho hincapié en maximizar los factores que contribuyen a mejorar la eficiencia de dispersión Compton intrínseca y la disminución de la auto-atenuación como son el grosor y número atómico del CZT.

Por medio de la comparación de la resolución espacial obtenida a partir de la simulación y con el dispositivo experimental se aprecia que es posible mejorar este parámetro en el PET con la adición de la cámara Compton y la detección simultánea de LoR PET y CoR Compton. Son varios los factores que influyen en ello: la resolución energética y composición del material del primer detector (CZT), la identificación exacta de la posición de incidencia en el primer y segundo detector y la adecuada selección de la distancia entre ellos. Las incertidumbres en el ángulo de dispersión están asociadas al ensanchamiento Doppler (estimado de forma teórica en este trabajo) y a la resolución energética del CZT. La incertidumbre angular origina errores en la estimación del ángulo de dispersión y de la posición de interacción en el segundo detector Compton (centellantes del ClearPET). Los errores en la posición de interacción en ambos detectores dependen de su resolución espacial (dimensión de los píxeles) además de la incertidumbre que provoca la imposibilidad de conocer con exactitud la profundidad de interacción en el volumen del detector. Ambos se evalúan para una distancia específica. Otros aspectos que influyen en la incertidumbre son el tamaño del píxel y la profundidad de interacción.

La tabla 6.3 resume las indeterminaciones del ángulo Compton que se han obtenido para un ángulo de dispersión de  $40^\circ$ .

		Indeterminación ángulo Compton para $40^\circ$ ( $^\circ$ )		
Método	Energía cuanto $\gamma$ incidente (keV)	511	662	1275
Teóricamente	Doppler y otros efectos	2,6	-	1,4
Modelación matemática del diseño experimental	Resolución detectores ideal	-	2,06	1,94
	Resolución detectores 1,5 % y 20 %	-	2,19	2,02
Pruebas experimentales	Sin corregir profundidad CZT	-	20	20
	Con corrección profundidad CZT	-	10	10

Tabla 6.3: Indeterminaciones del ángulo Compton para un ángulo de dispersión de  $40^\circ$ .

La evaluación teórica y la simulación del sistema propuesto se han realizado con parámetros cercanos a los ideales para cada uno de ellos lo que ha permitido la obtención en ambos casos de valores muy pequeños de incertidumbre angular en el CoR Compton  $\approx 2^\circ$ . En el dispositivo experimental las características del CZT utilizado (en

particular la limitada resolución energética) y de la electrónica asociada han permitido obtener una resolución angular de  $10^\circ$  a partir de correcciones que permitieron disminuir la dependencia de la resolución energética y el tiempo de respuesta de la profundidad de interacción del cuanto  $\gamma$  en el material.

La obtención de una pequeña incertidumbre angular en la dispersión Compton es importante para el logro de mejoras en la resolución espacial del sistema PET-Compton. Todo ello y a partir de la evidencia obtenida de eventos PET-Compton en el experimento ha identificado varios aspectos a perfeccionar.

- Utilización de detectores de CZT con mejor resolución energética: Una resolución energética de aproximadamente 2 % es importante para lograr una correcta estimación del cono Compton y aumentar la resolución del sistema.
- Incrementar la relación entre coincidencias reales y aleatorias aumentando la resolución temporal del circuito electrónico del CZT. La resolución temporal actual es de 6.25ns debido a la multiplicación por 4 en la FPGA de la frecuencia del reloj (40MHz).
- Automatizar la corrección de los efectos producidos por la dependencia de la resolución energética y temporal de la profundidad de interacción del cuanto  $\gamma$  en el CZT.
- Mejorar la resolución espacial del CZT. El sistema experimental utilizado tiene un solo detector CZT con 9 píxeles activos (una matriz de 3 x 3), que deben ser incrementados a todo el volumen (una matriz de 32 x32 píxeles). La dimensión de los píxeles son de 1,4 x1,4 mm y en el nuevo diseño del detector será disminuida a 300 x 300  $\mu\text{m}$ .
- Incrementar la eficiencia para la dispersión Compton aumentando la cantidad de detectores CZT a todo el espacio del campo de emisión del radionucleido y la cantidad de módulos de detectores centelladores del ClearPET que actúan como segundos detectores del sistema de detección Compton para más ángulos de dispersión.
- Analizar nuevas geometrías del sistema PET-Compton más eficientes por medio de la modelación por Monte Carlo. También debe considerarse la simulación de fuentes extensas con las nuevas geometrías para conocer las mejoras en la calidad de la imagen obtenida.

- Desarrollar métodos iterativos para la reconstrucción de imágenes PET-Compton ya que permiten obtener mejor resolución espacial que los analíticos que hemos utilizado en el presente trabajo.

En resumen creemos haber cubierto todos los objetivos mencionados en la introducción con el propósito de contribuir a la mejora de la resolución espacial de los sistemas PET de análisis funcional de imagen, utilizándolos conjuntamente con un detector Compton mediante el empleo de radionucleidos emisores  $e^+\gamma$ . Se ha construido un prototipo que ha permitido probar la hipótesis y se ha desarrollado la metodología completa que ha servido para la obtención de resultados y para predecirlos. Cada uno de los pasos mencionados es susceptible de mejoras para optimizar el sistema y constituyen un campo de I+D.

Finalmente conviene enunciar que el proyecto puede ser la base para el desarrollo y prueba de hipótesis alternativas al sistema PET-Compton que sirvan en la línea de mejorar las precisiones y eficiencias de los actuales sistemas sin elevar considerablemente su coste.

## A MODO DE CONCLUSIÓN.

El trabajo objeto de la presente memoria se enmarca en una colaboración entre la AENTA (Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada) y más particularmente el CENTIS (Centro de Isótopos) y CEADEN (Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear) de Cuba y el CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas) de España en particular su División de Instrumentación y concretamente la Unidad de Física Médica creada hace pocos años. Se han mantenido contactos, además con otros institutos españoles, con el grupo de imagen médica de la Universidad de Tennessee de los Estados Unidos<sup>1</sup> y la Asociación de Radioisótopos de Japón<sup>2</sup>.

Uno de los primeros proyectos de la Unidad antes mencionada es el que ha dado lugar a la presente memoria. Se trata de un proyecto ambicioso: conseguir mejorar la precisión espacial de los presentes sistemas de diagnóstico funcional de imagen biomédica específicamente la PET (Positron Emisión Tomography) de forma que se alcancen precisiones espaciales submilimétricas que posibiliten su aplicación, inicialmente en investigaciones de biología molecular y celular como hemos referido.

Son varias las disciplinas que intervienen en su realización, selección de radionucleidos y radiofármacos portadores, detectores de radiación, concretamente de cuantos  $\gamma$ , cálculos numéricos complejos de los sistemas a utilizar, generación de eventos por Monte Carlo, adaptando los programas y desarrollando otros de aplicación específica para el sistema propuesto, adquisición de un PET escáner para pequeños animales que ha sido adaptado a los estudios realizados, construcción de un prototipo de detector Compton como parte de un sistema experimental de prueba de cálculos, simulación y en definitiva de la hipótesis.

Posteriormente la obtención de datos con el sistema mencionado, el análisis crítico de los resultados y su comparación con las predicciones tanto teóricas como simuladas por Monte Carlo.

También es importante la búsqueda de los radionucleidos más adecuados, de las moléculas portadoras así como el estudio de los métodos de suministro y producción.

---

<sup>1</sup> Dirigido por el Prof. D. Townsend inventor de los sistemas PET/CT.

<sup>2</sup> Dirigido por el Prof. T. Ido pionero en describir la síntesis del <sup>18</sup>F-FDG.

El trabajo ha sido de todo un equipo ejemplar cuyo entusiasmo y compañerismo es modélico.

Empecé a trabajar en las ideas del proyecto hace ya años pero me incorporé al CIEMAT hace aproximadamente dos, etapa que alterné con periodos de estancia en Cuba.

Mi aportación ha cubierto todos los campos referidos en el proyecto aunque con especial énfasis en el análisis teórico de los procesos físicos que ocurren en este sistema, la simulación Monte Carlo del sistema y la comprobación experimental del funcionamiento del sistema.

En mi opinión la idea es claramente prometedora pero aún hay que realizar importantes mejoras como la optimización de todos los componentes del sistema experimental, su ampliación y pruebas en aplicaciones reales, inicialmente con pequeños animales. La memoria indica las mejoras que procede realizar para conseguir sistemas eficaces.

Mi objetivo personal es volver a la AENTA a hacerme cargo de la parte cubana de la colaboración.

Queda trabajo pero es apasionante y creo que lo conseguiremos. Desde luego pondremos en ello todo nuestro esfuerzo.

ANEXO 1. RADIONÚCLIDOS EMISORES DE POSITRÓN Y AL MENOS UN CUANTO  $\gamma$ .

No	Radionúclido	Vida media	Emisión Gamma		Emisión Beta+		Decaimiento
			% Emisión	Energía (KeV)	% Emisión	Energía (KeV)	
1	$^{22}_{11}\text{Na}$	2,60 a	99,94	1274	89,84	215	$\text{Ne}^{22}$
2	$^{43}_{21}\text{Sc}$	3,89 h	23	373	70,9 17,2	1198,8 826	$\text{Ca}^{43}$
3	$^{44}_{21}\text{Sc}$	3,93 h	99,95	1157	94,34	1474	$\text{Ca}^{44}$
4	$^{45}_{22}\text{Ti}$	3,08 h	0,15	720	84,82	1040	$\text{Sc}^{45}$
5	$^{48}_{23}\text{V}$	15,97 d	97,55 99,98	1312 983	49,9	694,68	$^{48}_{23}\text{Ti}$
6	$^{48}_{24}\text{Cr}$	21,56 h	100 96	308 112	1,55	216	$^{48}_{23}\text{V} \rightarrow ^{48}_{24}\text{Ti}$
7	$^{52}_{25}\text{Mn}$	5,59 d	100 94,5 90	1434 935 744	29,6	575,84	$^{52}_{25}\text{Cr}$
8	$^{52}_{26}\text{Fe}$	8,28 h	99,2	168,69	55	803,52	$^{52m}_{25}\text{Mn} \rightarrow ^{52}_{26}\text{Cr}$
9	$^{55}_{27}\text{Co}$	17,53 h	75	931	46	1498	$^{55}_{27}\text{Fe} \rightarrow ^{55}_{27}\text{Mn}$
10	$^{56}_{27}\text{Co}$	77,27 d	100 67,6	846,77 1238	18,1	1458	$^{56}_{27}\text{Fe}$
11	$^{58}_{27}\text{Co}$	70,86 d	99	810,78	14,9	474,62	$^{58}_{27}\text{Fe}$
12	$^{56}_{28}\text{Ni}$	6,07 d	98,8 86 49,5 $3\gamma \leq 36,5\%$	158 811,8 750	0,0001 0,0001	1113 954,6	$^{56}_{28}\text{Co} \rightarrow ^{56}_{28}\text{Fe}$
13	$^{57}_{28}\text{Ni}$	1,48 d	81,7	1377	35,3	36,87	$^{57}_{28}\text{Co} \rightarrow ^{57}_{28}\text{Fe}$
14	$^{61}_{29}\text{Cu}$	3,33 h	10,77 12,2	656 283	51	1215	$^{61}_{29}\text{Ni}$
15	$^{64}_{29}\text{Cu}$	12,7 h	0,47	1345	17,4	653	61% $^{64}_{29}\text{Ni}$ 39% $^{64}_{30}\text{Zn}$
16	$^{62}_{30}\text{Zn}$	9,19 h	26 25	596 40,84	8,4	605	$^{62}_{30}\text{Cu} \rightarrow ^{62}_{30}\text{Zn}$
17	$^{65}_{30}\text{Zn}$	244,26 d	50,6	1115	1,4	329,9	$^{65}_{30}\text{Cu}$
18	$^{66}_{31}\text{Ga}$	9,49 h	23 37	2751 1039	50	4153	$^{66}_{31}\text{Zn}$
19	$^{68}_{31}\text{Ga}$	67,63 min	3	1077	88	1899	$^{68}_{31}\text{Zn}$
20	$^{66}_{32}\text{Ge}$	2,26 h	28 28,7	381 43	12	696	$^{66}_{32}\text{Ga} \rightarrow ^{66}_{32}\text{Zn}$
21	$^{69}_{32}\text{Ge}$	1,62 d	36	1107	21	1205	$^{69}_{32}\text{Ga}$
22	$^{70}_{33}\text{As}$	52,6 min	81 21,8 21,8 $75\gamma \leq 21,5\%$	1039 1114 668 742	35 30	2139 2151	$^{70}_{33}\text{Ge}$
23	$^{71}_{33}\text{As}$	65,28 h	82	174,95	27,9	816	$^{71}_{33}\text{Ge} \rightarrow ^{71}_{33}\text{Ga}$
24	$^{72}_{33}\text{As}$	26 h	80	834	64	2499	$^{72}_{33}\text{Ge}$
25	$^{74}_{33}\text{As}$	17,77 d	59	595	26	944	34% $^{74}_{34}\text{Se}$ 66% $^{74}_{33}\text{Ge}$
26	$^{73}_{34}\text{Se}$	7,15 h	100 78	361 67	65	1290	$^{73}_{34}\text{As} \rightarrow ^{73}_{34}\text{Ge}$
27	$^{75}_{35}\text{Br}$	1,61 h	88	286	52	1721	$^{75}_{35}\text{Se} \rightarrow ^{75}_{35}\text{As}$
28	$^{76}_{35}\text{Br}$	16,2 h	74	559	25,8	3381	$^{76}_{35}\text{Se}$
29	$^{77}_{35}\text{Br}$	2,37 h	23 22,4	239 520	0,74	343	$^{77}_{35}\text{Se}$

30	<sup>36</sup> <sub>36</sub> <sup>77</sup> Kr	1,24 h	81 37	129 146	41,5 33,8	1911 1764	<sup>77</sup> Br→ <sup>77</sup> Se
31	<sup>36</sup> <sub>36</sub> <sup>79</sup> Kr	1,45 h	14 12,7	511 261	6,8	604	<sup>79</sup> Br
32	<sup>37</sup> <sub>37</sub> <sup>81</sup> Rb	4,58 h	64 23	190 446	25	1024	<sup>81</sup> Kr→ <sup>81</sup> Br
33	<sup>37</sup> <sub>37</sub> <sup>82m</sup> Rb	6,47 h	84 62 38 32	776 554 619 1044	19,7	353	<sup>82</sup> Kr
34	<sup>37</sup> <sub>37</sub> <sup>84</sup> Rb	32,77 d	69	881	13 12,6	1659 777	3,8% <sup>84</sup> Sr 96,2% <sup>84</sup> Kr
35	<sup>38</sup> <sub>38</sub> <sup>80</sup> Sr	1,77 h	39 10	586 175	13	846	<sup>80</sup> Rb→ <sup>80</sup> Kr
36	<sup>38</sup> <sub>38</sub> <sup>83</sup> Sr	1,35 d	30 14	762 381	10 9	1254 1212	<sup>83</sup> Rb→ <sup>83m</sup> Kr→ <sup>83</sup> Kr
37	<sup>39</sup> <sub>39</sub> <sup>85</sup> Y	2,68 h	84 60	231 504	43 37	1490 1994	<sup>85</sup> Sr→ <sup>85</sup> Rb
38	<sup>39</sup> <sub>39</sub> <sup>85m</sup> Y	4,86 h	22,8 3,6	231,7 767	52 4,8	2252 2021	<sup>85</sup> Sr→ <sup>85</sup> Rb
39	<sup>39</sup> <sub>39</sub> <sup>86</sup> Y	14,74 h	83 32 30,5 22	1076 627 1153 777	11,9 5,6 3	1220 1545 1988	<sup>86</sup> Sr
40	<sup>39</sup> <sub>39</sub> <sup>87m</sup> Y	13,37 h	78	381	0,75	1220	<sup>87</sup> Y→ <sup>87m</sup> Sr→ <sup>87</sup> Sr
41	<sup>39</sup> <sub>39</sub> <sup>87</sup> Y	3,32 h	89,7 82	484 388	0,18	451	<sup>87m</sup> Sr→ <sup>87</sup> Sr
42	<sup>39</sup> <sub>39</sub> <sup>88</sup> Y	106,65 d	99,2 93,7	1836 898	0,2	359	<sup>88</sup> Sr
43	<sup>40</sup> <sub>40</sub> <sup>86</sup> Zr	16,5 h	96 21,6	242,8 29	0,05	186	<sup>86</sup> Y→ <sup>86</sup> Sr
44	<sup>40</sup> <sub>40</sub> <sup>89</sup> Zr	3,27 d	100	909	22,7	395	<sup>89</sup> Y
45	<sup>41</sup> <sub>41</sub> <sup>89</sup> Nb	1,9 h	3,4	1627	74	3268	<sup>89</sup> Zr→ <sup>89</sup> Y
46	<sup>41</sup> <sub>41</sub> <sup>89m</sup> Nb	1,18 h	100 85	587,8 507	65 12	2173 2680	<sup>89</sup> Zr→ <sup>89</sup> Y
47	<sup>41</sup> <sub>41</sub> <sup>90</sup> Nb	14,6 h	92,7 82 67	1129 2319 141	51	1499,58	<sup>90</sup> Zr
48	<sup>41</sup> <sub>41</sub> <sup>92m</sup> Nb	10,15 d	99	934,5	0,06	184,6	<sup>92</sup> Zr
49	<sup>42</sup> <sub>42</sub> <sup>90</sup> Mo	5,56 h	78 64	257 122	24,9	1085	<sup>90</sup> Nb→ <sup>90</sup> Zr
50	<sup>43</sup> <sub>43</sub> <sup>93</sup> Tc	2,75 h	66 24	1363 1520	8,63	815,8	<sup>93</sup> Mo→ <sup>93m</sup> Nb→ <sup>93</sup> Nb
51	<sup>43</sup> <sub>43</sub> <sup>94</sup> Tc	4,88 h	100 99,6 95,7	871 702,6 849,7	10,5	810,54	<sup>94</sup> Mo
52	<sup>43</sup> <sub>43</sub> <sup>94m</sup> Tc	52 min	94 5,7	871 1868	67,6	2438	<sup>94</sup> Mo
53	<sup>43</sup> <sub>43</sub> <sup>95m</sup> Tc	61 d	63 30 26,6	204 582 835	0,24	708	96,1% <sup>95</sup> Mo 3,8% <sup>95</sup> Tc→ <sup>95</sup> Mo
54	<sup>44</sup> <sub>44</sub> <sup>95</sup> Ru	1,64 h	70 21 17,8	336 1096 626,8	12,7 12	1208 918	<sup>95</sup> Tc→ <sup>95</sup> Mo
55	<sup>45</sup> <sub>45</sub> <sup>99</sup> Rh	16,1 d	38 34,6 33,4	528 353 90	1,6	578	<sup>99</sup> Ru



56	<sup>45</sup> <sub>45</sub> <sup>99m</sup> Rh	4,7 h	70 12	340,7 618	6,9	744,57	<sup>99</sup> Ru
57	<sup>45</sup> <sub>45</sub> <sup>100</sup> Rh	20,8 h	80,6 32,6 21	539 2376 822	2,4	2608	<sup>100</sup> Ru
58	<sup>45</sup> <sub>45</sub> <sup>102</sup> Rh	207 d	96 38	556 475	10,5 4,2	1301 826	20% <sup>102</sup> Pd 80% <sup>102</sup> Ru
59	<sup>46</sup> <sub>46</sub> <sup>101</sup> Pd	8,47 h	19 12 6,4	296 590 269	4,88 0,19	776 479	<sup>101</sup> Rh→ <sup>101</sup> Ru
60	<sup>47</sup> <sub>47</sub> <sup>103</sup> Ag	1,09 h	31 28,3 13,3	118,7 148 267	14,8 8	1399 1666	<sup>103</sup> Pd→ <sup>103m</sup> Rh→ <sup>103</sup> Rh
61	<sup>47</sup> <sub>47</sub> <sup>104</sup> Ag	1,15 h	92,6 65,7 25	555,8 767,7 941,7	5 4	991,69 1174	<sup>104</sup> Pd
62	<sup>48</sup> <sub>48</sub> <sup>105</sup> Cd	55,5 min	4,69 4,2 3,7	961,8 346,9 607	27	1690	<sup>105</sup> Ag→ <sup>105</sup> Pd
63	<sup>48</sup> <sub>48</sub> <sup>107</sup> Cd	6,5 h	4,8	93	0,2	301,88	<sup>107</sup> Ag
64	<sup>49</sup> <sub>49</sub> <sup>108</sup> In	58 min	100 95 38 31 30γ ≤25,8%	633 875 242,6 1056,6	16,2 4,7	1330 1596	<sup>108</sup> Cd
65	<sup>49</sup> <sub>49</sub> <sup>109</sup> In	4,2 h	74 4	203 426	4,56	794,7	<sup>109</sup> Cd→ <sup>109</sup> Ag→ <sup>109</sup> Ag
66	<sup>49</sup> <sub>49</sub> <sup>110</sup> In	4,9 h	98 92,9 68 29,5	657,8 884,7 937,5 707	0,02	376	<sup>110</sup> Cd
67	<sup>49</sup> <sub>49</sub> <sup>110m</sup> In	1,15 h	98 2	657,8 2129	61	2260	<sup>110</sup> Cd
68	<sup>51</sup> <sub>51</sub> <sup>116m</sup> Sb	1 h	100 74 48 38	1293 972,6 542,9 407	24 2	1159 858	<sup>116</sup> Sn
69	<sup>51</sup> <sub>51</sub> <sup>117</sup> Sb	2,8 h	86	158	1,7	576	<sup>117</sup> Sn
70	<sup>51</sup> <sub>51</sub> <sup>118m</sup> Sb	5 h	100 99 97	1229,7 253,7 1056	0,16	310	<sup>118</sup> Sn
71	<sup>51</sup> <sub>51</sub> <sup>122</sup> Sb	2,72 d	71 3,85	564 693	0,006	594	<sup>122</sup> Te
72	<sup>52</sup> <sub>52</sub> <sup>116</sup> Te	2,49 h	33 3,2	93,9 628,7	0,6	394	<sup>116</sup> Sb→ <sup>116</sup> Sn
73	<sup>52</sup> <sub>52</sub> <sup>117</sup> Te	1,03 h	65 15,9 11 6,9	719,7 1716 2300 1090	23 1,6	1793 1589	<sup>117</sup> Sb→ <sup>117</sup> Sn
74	<sup>52</sup> <sub>52</sub> <sup>119m</sup> Te	4,7 d	66 66 28 6,2	1212,7 153 270 912	0,37	1261	<sup>119</sup> Sb→ <sup>119</sup> Sn
75	<sup>52</sup> <sub>52</sub> <sup>119</sup> Te	16,03 h	84 10 3,9	644 699,9 1749	1,9 0,16	627 571	<sup>119</sup> Sb→ <sup>119</sup> Sn
76	<sup>53</sup> <sub>53</sub> <sup>120m</sup> I	53 min	100 87 67 35	560 601 614 976	41 10,9 6,8 4	1564 968,7 1224 1394	<sup>120</sup> Te
77	<sup>53</sup> <sub>53</sub> <sup>120</sup> I	1,35 h	73 11 9	560 1523 641	37 18,6 7,8 7,5	1743 1999 1441 1032	<sup>120</sup> Te

78	<sup>53</sup> <sub>53</sub> <sup>121</sup> I	2,12 h	84 6 1,5	212 532 598	10	1035,8	<sup>121</sup> Te→ <sup>121</sup> Sb
79	<sup>53</sup> <sub>53</sub> <sup>124</sup> I	4,17 d	63 10,9 10,4	602,7 1691 723	10,8 11,7	2137 1534	<sup>124</sup> Te
80	<sup>53</sup> <sub>53</sub> <sup>126</sup> I	13,11 d	34 33 4	388 666 753,8	0,96 0,2	1133 466	56,3% <sup>126</sup> Te 43,7% <sup>126</sup> Xe
81	<sup>54</sup> <sub>54</sub> <sup>123</sup> Xe	2,08 h	49 14,9	148,9 178	17,4 4	674 661	<sup>123</sup> I→ <sup>123</sup> Te→ <sup>123</sup> Sb
82	<sup>54</sup> <sub>54</sub> <sup>125</sup> Xe	16,90 h	54 30	188 243	0,2 0,13	386,6 441,6	<sup>125</sup> I→ <sup>125</sup> Te
83	<sup>55</sup> <sub>55</sub> <sup>127</sup> Cs	6,25 h	63 11 5	411,9 124,7 462	1,31 1,26 0,4	651 1063 938	<sup>127</sup> Xe→ <sup>127</sup> I
84	<sup>55</sup> <sub>55</sub> <sup>132</sup> Cs	6,48 d	98 1,7	667,7 464	0,43	429	<sup>132</sup> Xe
85	<sup>56</sup> <sub>56</sub> <sup>129</sup> Ba	2,23 h	13 8,5	214 220	15 2,1 1,5	1410 1189 1274	<sup>129</sup> Cs→ <sup>129</sup> Xe
86	<sup>57</sup> <sub>57</sub> <sup>131</sup> La	59 min	25 16,9 18 12	108 365 417 285	6 5,4 4,8 4 2	1412 1572,8 1938 1829 1652,7	<sup>131</sup> Ba→ <sup>131</sup> Cs→ <sup>131</sup> Xe
87	<sup>57</sup> <sub>57</sub> <sup>132</sup> La	4,8 h	76 15,7 9 7,8	464,5 567 1909 1031,7	14 11,5 9,2 1,7	3223 2656 3688 1120	<sup>132</sup> Ba
88	<sup>57</sup> <sub>57</sub> <sup>133</sup> La	3,91 h	1,6	278,8	6 0,03	1195,7 916	<sup>133</sup> Ba→ <sup>133</sup> Cs
89	<sup>58</sup> <sub>58</sub> <sup>133m</sup> Ce	4,90 h	39 20,7 19,2 17,9 9,6	477 510 58 130 784	1,4 0,45	1784 1287	<sup>133</sup> La→ <sup>133</sup> Ba→ <sup>133</sup> Cs
90	<sup>58</sup> <sub>58</sub> <sup>133</sup> Ce	1,61 h	45 15,8 11,3	97 76,9 557,7	17 18	1780,8 1703	<sup>133</sup> La→ <sup>133</sup> Ba→ <sup>133</sup> Cs
91	<sup>58</sup> <sub>58</sub> <sup>135</sup> Ce	17,7 h	41,8 23,5 18,8 13,6	265 300 606,7 518	0,28	703,95	<sup>135</sup> La→ <sup>135</sup> Ba
92	<sup>58</sup> <sub>58</sub> <sup>137</sup> Ce	9 h	1,8	447	0,0085	189	<sup>137</sup> La→ <sup>137</sup> Ba
93	<sup>59</sup> <sub>59</sub> <sup>137</sup> Pr	1,28 h	1,28 137γ≤1%	433,9	24,8	1680	<sup>137</sup> Ce→ <sup>137</sup> La→ <sup>137</sup> Ba
94	<sup>59</sup> <sub>59</sub> <sup>138m</sup> Pr	2,12 h	100 100 80	1037 788,7 302,7	23,4 0,44	1649,8 1014	<sup>138</sup> Ce
95	<sup>59</sup> <sub>59</sub> <sup>139</sup> Pr	4,41 h	0,47 0,23	1347 255	8	1107	<sup>139</sup> Ce→ <sup>139</sup> La
96	<sup>60</sup> <sub>60</sub> <sup>136</sup> Nd	50,65 min	32 18,9 10,4	108,9 40 574,8	4,7 0,7	1039,9 1148,8	<sup>136</sup> Pr→ <sup>136</sup> Ce
97	<sup>60</sup> <sub>60</sub> <sup>139m</sup> Nd	5,5 h	40 35 26	113,9 738 708	1,3	1885	88,2% <sup>139</sup> Pr→ <sup>139</sup> Ce... 11,8% <sup>139</sup> Nd→ <sup>139</sup> Pr....
98	<sup>60</sup> <sub>60</sub> <sup>141</sup> Nd	2,49 h	0,8	1126	2,5	801	Pr141
99	<sup>62</sup> <sub>62</sub> <sup>142</sup> Sm	1,21 h	0,1	679	6	1068	<sup>142</sup> Pm→ <sup>142</sup> Nd
100	<sup>63</sup> <sub>63</sub> <sup>145</sup> Eu	5,93 d	66 15 14,9	893,7 653,5 1658	1,54 0,37	1638 744	<sup>145</sup> Sm→ <sup>145</sup> Pm→ <sup>145</sup> Nd

101	$^{63}_{146}\text{Eu}$	4,61 d	98,5 45 35 7,2	747 634 633 665	2,2 2	1475,7 1474	$^{146}\text{Sm} \rightarrow ^{142}\text{Nd}$
102	$^{63}_{147}\text{Eu}$	24,10 d	27 22,9 9,8	197 122 677	0,14 0,13	578 699	$^{147}\text{Sm} \rightarrow ^{143}\text{Nd}$
103	$^{63}_{148}\text{Eu}$	54,50 d	98,5 71,9 20,5 12,9	550 630 611 553	0,14	904	$^{148}\text{Sm} \rightarrow ^{144}\text{Nd} \rightarrow ^{140}\text{Ce}$
104	$^{63}_{150\text{m}}\text{Eu}$	12,80 h	4 2,8	334 406	0,66	1281	89% $^{150}\text{Gd} \rightarrow ^{146}\text{Sm} \dots$ 11% $^{150}\text{Sm}$
105	$^{63}_{152\text{m}}\text{Eu}$	9,31 h	14 11,7 7	841,6 963 121,8	0,0064	898	72% $^{152}\text{Gd} \rightarrow ^{148}\text{Sm} \dots$ 28% $^{152}\text{Sm}$
106	$^{64}_{147}\text{Gd}$	38,06 h	63 34 20 $164\gamma \leq 17\%$	229 396 929 370	0,13 0,03 0,03	935,7 1165 1165	$^{147}\text{Eu} \rightarrow ^{147}\text{Sm} \rightarrow ^{143}\text{Nd}$
107	$^{64}_{149}\text{Gd}$	9,28 d	48 28,6 23,9 8,2	149,7 298,6 346,7 748,6	0,0036	292	$^{149}\text{Eu} \rightarrow ^{149}\text{Sm}$
108	$^{65}_{147}\text{Tb}$	1,70 h	100 43 27,5	1152 694 139	9 8,9 3,4 3,2	2434 1740 2294 2175	$^{147}\text{Gd} \rightarrow ^{147}\text{Eu} \rightarrow ^{147}\text{Sm} \dots$
109	$^{65}_{148}\text{Tb}$	1 h	84 19,8 11,5 10,7	784 489 1079 632	27 9 6 3,3	3953 2874 3464 3321	$^{148}\text{Gd} \rightarrow ^{144}\text{Sm}$
110	$^{65}_{149}\text{Tb}$	4,12 h	29 26 18,4 16 $229\gamma \leq 15,4\%$	352 165 388 652 853,4	3,8 1	1410 1799	83% $^{149}\text{Gd} \rightarrow ^{149}\text{Eu} \dots$ 16% $^{145}\text{Eu} \rightarrow ^{145}\text{Sm} \dots$
111	$^{65}_{150}\text{Tb}$	3,48 h	0,7 0,45	638 511	14,2 8 1,5	2996 3634 2499,7	$^{150}\text{Gd} \rightarrow ^{146}\text{Sm} \rightarrow ^{142}\text{Nd}$
112	$^{65}_{151}\text{Tb}$	17,61 h	28 26 24 15,6	287 251,8 108 587	0,53 0,2	703,7 1434	$^{151}\text{Gd} \rightarrow ^{151}\text{Eu}$
113	$^{65}_{152}\text{Tb}$	17,50 h	65 9,4 $338\gamma \leq 5,8\%$	344 586 779	6,2 5,5 1,9	2968 2623 2037	$^{152}\text{Gd} \rightarrow ^{148}\text{Sm} \rightarrow ^{144}\text{Nd} \dots$
114	$^{65}_{153}\text{Tb}$	2,34 d	31 6,7 6,4 $419\gamma \leq 6,3\%$	212 109 102 170	0,049	505	$^{153}\text{Gd} \rightarrow ^{153}\text{Eu}$
115	$^{65}_{154}\text{Tb}$	21,50 h	26 10,5 9,9 $505\gamma \leq 7,7\%$	123 1274 2187 722	0,5	1857	$^{154}\text{Gd}$
116	$^{66}_{153}\text{Dy}$	6,40 h	11 10,9 10,5 $505\gamma \leq 8,58\%$	80,7 213,7 99,7 254	0,61 0,08	885,6 1448	$^{153}\text{Tb} \rightarrow ^{153}\text{Gd} \rightarrow ^{153}\text{Eu}$
117	$^{66}_{155}\text{Dy}$	9,90 h	68,4 3,4 $238\gamma \leq 2,8\%$	226,9 184,6 1090	1,27 0,065	845,6 1072	$^{155}\text{Tb} \rightarrow ^{155}\text{Gd}$
118	$^{68}_{163}\text{Er}$	1,25 h	0,049	1113	0,003	188	$^{163}\text{Ho} \rightarrow ^{163}\text{Dy}$

119	$^{69}_{69}\text{Tm}$	1,81 h			0,18 0,058 0,04	1071 1312,7 1417	$^{163}\text{Er} \rightarrow ^{163}\text{Ho} \rightarrow ^{163}\text{Dy}$
120	$^{69}_{69}\text{Tm}$	1,25 d			0,0056	273	$^{165}\text{Er} \rightarrow ^{165}\text{Ho}$
121	$^{69}_{69}\text{Tm}$	7,70 h	18,9 17 16 $315\gamma \leq 14,9\%$	778,8 2052 184	1,2	1937	$^{166}\text{Er}$
122	$^{69}_{69}\text{Tm}$	93,1 d	52 49 23 $73\gamma \leq 17\%$	198 816 447	0,0036	577	$^{168}\text{Er}$
123	$^{71}_{71}\text{Lu}$	51,5 min	14,4 8,6 $435\gamma \leq 3,6\%$	29,7 239	1,5 1,5	2108 2029	$^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm} \rightarrow ^{167}\text{Er}$
124	$^{71}_{71}\text{Lu}$	1,42 h	23 20,6 $298\gamma \leq 9,9\%$	960,6 191	0,6	1271	$^{169}\text{Yb} \rightarrow ^{169}\text{Tm}$
125	$^{71}_{71}\text{Lu}$	2,012 d	9 8 $560\gamma \leq 6\%$	84 1280	0,24	2437	$^{170}\text{Yb}$
126	$^{71}_{71}\text{Lu}$	8,24 d	47,8 13,7 $98\gamma \leq 10\%$	739,8 19	0,007	361,5	$^{171}\text{Yb}$
127	$^{71}_{71}\text{Lu}$	6,70 d	62,5 29,8 20,6 $179\gamma \leq 16,6\%$	1093,6 900,7 181,5	0,04	1237	$^{172}\text{Yb}$
128	$^{72}_{72}\text{Hf}$	23,6 h	83 33,9 $92\gamma \leq 12,7\%$	123,7 297	0,007	324,7	$^{173}\text{Lu} \rightarrow ^{173}\text{Yb}$
129	$^{73}_{73}\text{Ta}$	3,14 h	18 5,9 $218\gamma \leq 5\%$	172 69,7	3 2,3	1598 1426	$^{173}\text{Hf} \rightarrow ^{173}\text{Lu} \rightarrow ^{173}\text{Yb}$
130	$^{73}_{73}\text{Ta}$	1,05 h			17 6	2530 2737	$^{174}\text{Hf} \rightarrow ^{170}\text{Yb}$
131	$^{73}_{73}\text{Ta}$	10,5 h			0,16	896,5	$^{174}\text{Hf} \rightarrow ^{174}\text{Lu}$
132	$^{73}_{73}\text{Ta}$	8,09 h	25 12 $386\gamma \leq 6\%$	1159 88 1225	0,42	2088	$^{176}\text{Hf}$
133	$^{73}_{73}\text{Ta}$	2,36 h	97 94 81 64 31	426 325 213 89 331	0,81 0,3	413 373	$^{178}\text{Hf}$
134	$^{74}_{74}\text{W}$	2,25 h	13 10,3 8,6 $111\gamma \leq 8,5\%$	427 1036 115 186	0,18	761	$^{177}\text{Ta} \rightarrow ^{177}\text{Hf}$
135	$^{75}_{75}\text{Re}$	19,9 h	56 20 6,4	365,6 360,7 639	0,0025	351	$^{177}\text{W} \rightarrow ^{177}\text{Ta}$
136	$^{75}_{75}\text{Re}$	12,7 h	38 32 24,8 $79\gamma \leq 15\%$	67,7 1121 1221 1189	1,4	1677	$^{182}\text{W}$
137	$^{75}_{75}\text{Re}$	38 d	37 37 17 15,6	903 792 111 895	0,0012	349,8	$^{184}\text{W}$
138	$^{76}_{76}\text{Os}$	13 h	89,6 20,6 8,8	381,8 114 167,8	0,469	611,8	$^{183}\text{Re} \rightarrow ^{183}\text{W}$

139	$^{183m}_{76}\text{Os}$	9,90 h	49 22 6	1101,9 1107 1034,8	0,01	176,8	85% $^{183}\text{Re} \rightarrow ^{183}\text{W}$ 15% $^{183}\text{Os} \rightarrow ^{183}\text{Re} \dots$
140	$^{183}_{77}\text{Ir}$	58 min	10 6,9 $266\gamma \leq 5,6\%$	392 228,7 87,7	2 1,6	2169 2428	$^{193}\text{Os} \rightarrow ^{183}\text{Re} \rightarrow ^{183}\text{W}$
141	$^{186}_{77}\text{Ir}$	16,64 h			2,74 1 0,43	1940 2375 1738	$^{186}\text{Os} \rightarrow ^{182}\text{W}$
142	$^{186m}_{77}\text{Ir}$	1,9 h	23 18,4 $68\gamma \leq 15,6\%$	137 767,5 630	3,7 2,2 0,75	2671,8 2041 1898,5	$^{186}\text{Os} \rightarrow ^{182}\text{W}$
143	$^{187}_{77}\text{Ir}$	10,5 h	4,8 4 $94\gamma \leq 3,9\%$	913 427 610,7	0,019	470	$^{187}\text{Os}$
144	$^{188}_{77}\text{Ir}$	1,73 d	29,7 18,7 $188\gamma \leq 18\%$	155 2214 633	0,21 0,12	1632 1154	$^{188}\text{Os}$
145	$^{190m}_{77}\text{Ir}$	3,19 h	92 89,6 66	502,5 361 186,7			94,4% $^{190m}\text{Os} \rightarrow ^{190}\text{Os}$ 5,6% $^{190m}\text{Ir} \rightarrow ^{190}\text{Ir} \dots$
146	$^{191}_{79}\text{Au}$	3,18 h	17 7,2 $129\gamma \leq 6,8\%$	586 277,9 674	0,035 0,034	808 798	$^{191}\text{Pt} \rightarrow ^{191}\text{Ir}$
147	$^{192}_{79}\text{Au}$	4,94 h	58 22 5,6	316 296 2236,9	3,2 1,6	2494 2177	$^{192}\text{Pt}$
148	$^{194}_{79}\text{Au}$	1,58 h	61 10 $190\gamma \leq 6,4\%$	328 293 1469	1,13	1470	$^{194}\text{Pt}$
149	$^{191m}_{80}\text{Hg}$	50,8 min	57 18,6 $87\gamma \leq 17,6\%$	252,5 420 578,6	1,3	1891	$^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt} \rightarrow ^{191}\text{Ir}$
150	$^{193m}_{80}\text{Hg}$	11,80 h	49 32 $249\gamma \leq 26\%$	258 407,6 573	0,03	595	92,8% $^{193}\text{Au} \rightarrow ^{193}\text{Pt} \dots$ 7,2% $^{193}\text{Hg} \rightarrow ^{193}\text{Au} \dots$
151	$^{195}_{80}\text{Hg}$	9,90 h	7 6,2	779,8 61	0,03	213	$^{195}\text{Au} \rightarrow ^{195}\text{Pt}$
152	$^{195}_{81}\text{Tl}$	1,16 h	10,5 10 $293\gamma \leq 8,4\%$	563 884 1364	0,6	1751	$^{195}\text{Hg} \rightarrow ^{195}\text{Au} \rightarrow ^{195}\text{Pt}$
153	$^{196}_{81}\text{Tl}$	1,84 h	84 11,9 $52\gamma \leq 8\%$	426 610 1495,8	10 1	2932 2321	$^{196}\text{Hg}$
154	$^{197}_{81}\text{Tl}$	2,84 h	13 7,3 $74\gamma \leq 4,6\%$	425,8 152 1411	0,9	1158	$^{197}\text{Hg} \rightarrow ^{197}\text{Au}$
155	$^{198}_{81}\text{Tl}$	5,30 h	82 11 $156\gamma \leq 10\%$	411,8 675,9 636	0,26	2026	$^{198}\text{Hg}$
156	$^{198m}_{81}\text{Tl}$	1,87 h	57 57 52 $32\gamma \leq 28\%$	636,4 411,8 587 282,8	0,7	1298	46% $^{198}\text{Tl} \rightarrow ^{198}\text{Hg}$ 54% $^{198}\text{Hg}$
157	$^{199}_{81}\text{Tl}$	7,42 h	12,4 12,3 $33\gamma \leq 9,3\%$	455 208 247	0,02	428	$^{199}\text{Hg}$
158	$^{200}_{81}\text{Tl}$	1,08 h	87 29,9 13,8 $92\gamma \leq 10,8\%$	367,9 1205,7 579 828	0,3	1066	$^{200}\text{Hg}$
159	$^{202}_{81}\text{Tl}$	12,23 d	91	439,5	0,0001	343	$^{202}\text{Hg}$
160	$^{199}_{82}\text{Pb}$	1,50 h	44 9,5 $115\gamma \leq 7,8\%$	367 353,4 1135	2,2	1858	$^{199}\text{Tl} \rightarrow ^{199}\text{Hg}$

161	$^{201}_{82}\text{Pb}$	9,33 h	79 9,9 $73\gamma \leq 7,4\%$	331 361 946	0,05	546,8	$^{201}\text{Tl} \rightarrow ^{201}\text{Hg}$
162	$^{201}_{83}\text{Bi}$	1,80 h	24 11,3 $195\gamma \leq 10,7\%$	629 936 1014	0,7	2189	$^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl} \rightarrow ^{201}\text{Hg}$
163	$^{202}_{83}\text{Bi}$	1,72 h	99 83,7 60,6 $173\gamma \leq 7,8\%$	960,7 422 657,5 654,5	2,2	2745	$^{202}\text{Pb} \rightarrow ^{202}\text{Tl} \rightarrow ^{202}\text{Hg}$
164	$^{203}_{83}\text{Bi}$	11,76 h	30 14,6 $223\gamma \leq 13\%$	830 825 897	0,08	1410,7	$^{203}\text{Pb} \rightarrow ^{203}\text{Tl}$
165	$^{204}_{83}\text{Bi}$	11,22 h	98 82 59 $272\gamma \leq 13,5\%$	899 374,7 984 911,8	0,1	1170	$^{204}\text{Pb}$
166	$^{205}_{83}\text{Bi}$	15,31 d	32,5 31 $148\gamma \leq 16\%$	1764 703 987,6	0,14	982,5	$^{205}\text{Pb} \rightarrow ^{205}\text{Tl}$
167	$^{205}_{84}\text{Po}$	1,66 h	37 28,8 25,5 $101\gamma \leq 19\%$	872 1001 849,8 836,8	1,4	1506,8	$^{205}\text{Bi} \rightarrow ^{205}\text{Pb} \rightarrow ^{205}\text{Tl}$
168	$^{207}_{84}\text{Po}$	5,80 h	59 28 $51\gamma \leq 17\%$	992 742,6 911,8	0,37	894,7	$^{207}\text{Bi} \rightarrow ^{207}\text{Pb}$
169	$^{207}_{85}\text{At}$	1,80 h	44 19 $241\gamma \leq 12,8\%$	814 588 300	0,62	2299,7	$9,1\% ^{207}\text{Po} \rightarrow ^{207}\text{Bi} \dots$ $8,6\% ^{203}\text{Bi} \rightarrow ^{203}\text{Pb} \dots$
170	$^{208}_{85}\text{At}$	1,63 h	98 89 48,6 19,7 $184\gamma \leq 16,8\%$	686 666 177,6 845 1027,7	1,3	2433,8	$^{208}\text{Po} \rightarrow ^{204}\text{Pb}$
171	$^{210}_{85}\text{At}$	8,10 h	99 79 46,5 29 $74\gamma \leq 13\%$	1181 245 1483 1436,7 1599,7	0,09	1485,7	$^{210}\text{Po} \rightarrow ^{206}\text{Pb}$
172	$^{211}_{86}\text{Rn}$	14,60 h	45 32,5 29 23 $45\gamma \leq 22\%$	674 1363 678 442 1126,7	0,01	753,8	$72,6\% ^{211}\text{At} \rightarrow ^{207}\text{Bi} \dots$ $27,4\% ^{207}\text{Po} \rightarrow ^{207}\text{Bi} \dots$
173	$^{228}_{91}\text{Pa}$	22 h	23 21 13,9 $378\gamma \leq 11,4\%$	911 463 969 964,7	0,06	1068	$^{228}\text{Th} \rightarrow ^{224}\text{Ra} \rightarrow ^{220}\text{Rn} \dots$
174	$^{234}_{93}\text{Np}$	4,40 d	18,7 11 6,4	1558 1527 1435	0,046	788	$^{234}\text{U} \rightarrow ^{230}\text{Th} \rightarrow ^{226}\text{Ra} \dots$
175	$^{238}_{95}\text{Am}$	1,63 h	28 23 $75\gamma \leq 10,9\%$	962,8 918,7 561	0,09	1238	$^{238}\text{Pu} \rightarrow ^{234}\text{U} \rightarrow ^{230}\text{Th} \dots$
176	$^{250}_{99}\text{Es}$	8,60 h	72 21,6 19,8 $29\gamma \leq 13,6\%$	828,8 303 349 383,7	0,03	492	$^{250}\text{Cf} \rightarrow ^{246}\text{Cm} \rightarrow ^{242}\text{Pu} \dots$
177	$^{250m}_{99}\text{Es}$	2,22 h	13,3 10,6 $28\gamma \leq 5,5\%$	989 1031,8 828,8	0,18	1078	$^{250}\text{Cf} \rightarrow ^{246}\text{Cm} \rightarrow ^{242}\text{Pu} \dots$
178	$^{251}_{100}\text{Fm}$	5,30 h	2 1,4	880,8 453	0,01	443,7	$^{251}\text{Es} \rightarrow ^{251}\text{Cf} \rightarrow ^{247}\text{Cm} \dots$

Tabla A1.1. Radionúclidos emisores de positrón y al menos un cuanto  $\gamma$ .

## ANEXO 2. CÓDIGO DE PROGRAMACIÓN DE FÓRMULAS TEÓRICAS.

Las fórmulas del comportamiento teórico de los sistemas descritas en el capítulo 3 fueron programadas con el código que se muestra a continuación en lenguaje FORTRAN. Los perfiles Compton analíticos expresados en [1] se programaron utilizando el fichero "compton-pen.dat" extraído de Geant 4 [2] y que proporciona para los elementos desde  $Z=1$  hasta  $Z=92$ , las energías de cada nivel atómico y el correspondiente  $J(pz=0)$ . El programa se ha compilado utilizando el "Compaq Visual Fortran Professional Edition 6.6.0" con una única rutina externa, la de integración QDAGS de la librería IMSL [3].

```
! prueba.f90
!  
! FUNCTIONS:  
!     prueba   - Entry point of console application.  
!  
!     Example of displaying 'Hello World' at execution time.  
!  
!*****  
!  
! PROGRAM: prueba  
!  
! PURPOSE: Entry point for 'Hello World' sample console application.  
!  
!*****  
  
    program prueba  
  
    implicit none  
    real*4 Jget  
    real*4 sdoub,sdoubn,sdoubp,sdbp  
    real*4 egam1, theta, egam2, alpha, themin, themax, ampl, r0, dsdw, dsde, sigma, dsdedt  
    real*4 eemax, eemin, ampe  
    real*4 the,ener,pz,qc,jpz,emin,emax,energ  
    real*4 navog,dens,atmas,mu  
    real*4 me, pi  
    real*4 ERREST,ZZ  
    data me/0.511/, r0/2.82e-15/, navog/6.022e+23/  
    common /datos/me,pi,r0  
    common /funct/ egam1,energ,filej,ncol,Z,ZZ(21)  
    integer numint,i,j,caso,Z, numthe,caso1  
    character*20 file,filej  
    integer ncol  
    integer iercd,nlnty  
    EXTERNAL F, QDAGS,Fget,FPEN,FPENN  
    pi=atan2(0.,-1.)  
    print *, 'escribir '  
    print *, '1 para egam2 '  
    print *, '2 para dsigma/domega'  
    print *, '3 para desigma/dee2'  
    print *, '4 para sigma'  
    print *, '5 para d2sigma/dee2dtheta '  
    print *, '6 para ee2 '
```

```

    print *, '7 para atenuacion'
    print *, '8 para d2sigma/dee2domega integrado en teta'
    print *, '9 errores'
!   print *, '10 para d2sigma/dee2dtheta-penelope '
    print *, '11 para d2sigma/dee2dtheta-j-analitica '
    print *, '12 para d2sigma/dee2dtheta-j-analitica int. teta'
    read *, caso
    GO TO (320,330,340,350,360,362,365,367,370,380,390,400), caso

320 continue
    print *, 'escribir egam1, numint, file '
    print *, '      Mev entero caracter'
    read *, egam1, numint, file
    themin=0.
    themax=180
    ampl=(themax-themin)/numint
    alpha=egam1/me
    open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
    do i=1,numint+1
    theta=themin+(i-1)*ampl
    theta=theta*pi/180.
    egam2=egam1/(1+alpha*(1-cos(theta)))
    print*, theta, egam2, egam1
    write(10,*) theta, egam2, egam1
    end do
    close(10)
    goto 1000

330 continue
    print *, 'escribir Z, egam1, numint, file '
    print *, '      entero Mev entero caracter'
    read *, Z, egam1, numint, file
    themin=0.
    themax=180.
    ampl=(themax-themin)/numint
    alpha=egam1/me
    open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
    do i=1,numint+1
    theta=themin+(i-1)*ampl
    theta=theta*pi/180.
    dsdw=Z*r0**2*(1./(1+alpha*(1.-cos(theta))))**2
    dsdw=dsdw*(1.+cos(theta)**2)/2.
    dsdw=dsdw*(1.+(alpha**2*(1.-cos(theta))**2)/((1.+cos(theta)**2)*(1.+alpha*(1.-
cos(theta)))))
    print*, theta, dsdw, Z, alpha
    write(10,*) theta, dsdw, Z, alpha
    enddo
    close(10)
    goto 1000

340 continue
    print *, 'escribir Z, egam1, numint, file '
    print *, '      entero Mev entero caracter'
    read *, Z, egam1, numint, file
    themin=0.
    themax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
    print *, '=====', themax
!   pause
    ampl=(themax-themin)/numint
    alpha=egam1/me
    open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
    do i=1,numint+1

```



```

theta=themin+(i-1)*ampl
dsde=Z*pi*r0**2*(me/egam1**2)
dsde=dsde*(1.+(1.-(theta*me/(egam1*(egam1-theta))))**2+theta**2/(egam1*(egam1-theta)))
! dsde=Z*pi*r0**2/egam1**3
! dsde=dsde*((egam1-theta)**3+theta**2*(egam1-theta))
print*, theta, dsde, Z, egam1
write(10,*) theta, dsde, Z, egam1
enddo
close(10)
goto 1000
350 continue
print *, 'escribir Z, egamin, egamax, numint file '
print *, ' entero Mev MeV entero caracter'
read *, Z, themin, themax, numint, file
ampl=(themax-themin)/numint
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numint+1
theta=themin+(i-1)*ampl
alpha=theta/me
sigma=(1+alpha)/alpha**2
sigma=sigma*(2.*(1+alpha)/(1.+2.*alpha)-1./alpha*log(1.+2.*alpha))
sigma=sigma+1./(2.*alpha)*log(1.+2.*alpha)-(1.+3.*alpha)/(1.+2.*alpha)**2
sigma=sigma*2.*Z*pi*r0**2
print*, theta, sigma, Z
write(10,*) theta, sigma, Z
enddo
close(10)
goto 1000
360 continue
print *, 'escribir egam1, numinten, valorener, numinttheta, valortheta, file '
print *, ' Mev entero MeV entero grados char '
read *, egam1, numint, ener, numthe, the, file
print *, 'escribir fileJ, ncol'
print *, ' char entero'
read *, filej, ncol

if(numint.eq.0.and.numthe.ne.0) then
themin=0.
themax=180.
ampl=(themax-themin)/numthe
alpha=egam1/me
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numthe+1
theta=themin+(i-1)*ampl
theta=theta*pi/180.
dsdedt=sdoub(egam1,ener,theta,filej,ncol)
print*, theta, dsdedt, egam1, ener
write(10,*) theta, dsdedt, egam1, ener
enddo
close(10)

else if(numint.ne.0.and.numthe.eq.0) then
eemin=.0
eemax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
eemax=eemax*1.1
eemax=egam1*.9
ampe=(eemax-eemin)/numint
alpha=egam1/me
the=the*pi/180.
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')

```

```

do i=1,numint+1
energ=eemin+(i-1)*ampe
dsdedt=sdoub(egam1,energ,the,filej,ncol)
print*, energ, dsdedt , egam1, the
write(10,*) energ, dsdedt , egam1, the
enddo
close(10)

else if(numint.ne.0.and.numthe.ne.0) then
eemin=0.
eemax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
eemax=eemax*1.1
eemax=egam1*.9
ampe=(eemax-eemin)/numint
alpha=egam1/me
themin=0.
themax=180.
ampl=(themax-themin)/numthe
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numint+1
energ=eemin+(i-1)*ampe
do j=1,numthe+1
theta=themin+(j-1)*ampl
theta=theta*pi/180.
dsdedt=sdoub(egam1,energ,theta,filej,ncol)
print*, energ,theta, dsdedt , egam1
write(10,*) energ,theta, dsdedt , egam1
enddo
enddo
close(10)

else
print *, ' los numeros de intervalos no pueden ser ambos 0 '
endif

goto 1000
362 continue
print *, 'escribir egam1 numinthteta file '
print *, '      Mev entero char'
read *, egam1,numthe, file
themin=0.
themax=180.
ampl=(themax-themin)/numthe
alpha=egam1/me
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numthe+1
theta=themin+(i-1)*ampl
theta=theta*pi/180.
ener=egam1*((alpha*(1.-cos(theta)))/(1.+alpha*(1.-cos(theta))))
print*, theta, ener
write(10,*) theta, ener, egam1
enddo
close(10)
goto 1000
365 continue
print *, 'escribir Z, A, dens, egamin, egamax, numint file '
print *, '      entero real real Mev MeV entero character'
read *, Z, atmas, dens ,themin , themax , numint , file
ampl=(themax-themin)/numint
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')

```

```

do i=1,numint+1
theta=themin+(i-1)*ampl
alpha=theta/me
sigma=(1+alpha)/alpha**2
sigma=sigma*(2.*(1+alpha)/(1.+2.*alpha)-1./alpha*log(1.+2.*alpha))
sigma=sigma+1./(2.*alpha)*log(1.+2.*alpha)-(1.+3.*alpha)/(1.+2.*alpha)**2
sigma=sigma*2.*Z*pi*r0**2
mu=sigma*navog*dens/atmas
print*, theta , mu , Z
write(10,*) theta , mu , Z
enddo
close(10)
goto 1000
367 continue
print *, 'escribir egam1, numinten , file '
print *, '      Mev entero char '
read *, egam1, numint, file
print *, 'escribir fileJ, ncol'
print *, '      char entero'
read *, filej, ncol
eemin=0.
eemax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
eemax=eemax*1.1
eemax=egam1*.9
print *, eemax , '=====
!
pause
ampe=(eemax-eemin)/numint
alpha=egam1/me
themin=0.
themax=180.
themax=themax*pi/180.
open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numint+1
energ=eemin+(i-1)*ampe
call QDAGS (F, themin, themax, 0.0, 0.001, dsdedt, ERREST)
print*, energ, dsdedt , egam1
write(10,*) energ, dsdedt , egam1
enddo
close(10)

goto 1000

370 continue
print *, ' escribir 1 para dtde 2 para dta 3 para dtd 4 para dtf 5 para etot'
print *, '      6 para P(x,y) '
read *, caso1
call error1(caso1)

goto 1000
380 continue

goto 1000
390 continue
print *, ' egam1, numinten ,valorener , numinttheta ,valortheta, file '
print *, ' Mev entero MeV entero grados char '
read *, egam1, numint, ener , numthe, the, file
print *, 'escribir numero de componentes y Z1, prop1 , Z2 , prop2 ..... '
print *, '      n      z1 p1 z2 p2 ..... '
read *, ZZ(1),(ZZ(i+1),i=1,int(ZZ(1))*2 )

```

```

if(numint.eq.0.and.numthe.ne.0) then
  themin=0.
  themax=180.
  ampl=(themax-themin)/numthe
  alpha=egam1/me
  open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
  do i=1,numthe+1
theta=themin+(i-1)*ampl
  theta=theta*pi/180.
  dsdedt=sdbp(egam1,ener,theta,ZZ)
  print*, theta, dsdedt, egam1, ener
  write(10,*) theta, dsdedt, egam1, ener
  enddo
  close(10)

  else if(numint.ne.0.and.numthe.eq.0) then
    eemin=.0
    eemax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
    eemax=eemax*1.1
    eemax=egam1*.9
    ampe=(eemax-eemin)/numint
    alpha=egam1/me
    the=the*pi/180.
    open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
    do i=1,numint+1
energ=eemin+(i-1)*ampe
  dsdedt=sdbp(egam1,energ,the,ZZ)
  print*, energ, dsdedt , egam1, the
  write(10,*) energ, dsdedt , egam1, the
  enddo
  close(10)

  else if(numint.ne.0.and.numthe.ne.0) then
    eemin=0.
    eemax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
    eemax=eemax*1.1
    eemax=egam1*.9
    ampe=(eemax-eemin)/numint
    alpha=egam1/me
    themin=0.
    themax=180.
    ampl=(themax-themin)/numthe
    open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
    do i=1,numint+1
energ=eemin+(i-1)*ampe
  do j=1,numthe+1
theta=themin+(j-1)*ampl
  theta=theta*pi/180.
  dsdedt=sdbp(egam1,energ,theta,ZZ)
  print*, energ,theta, dsdedt , egam1
  write(10,*) energ,theta, dsdedt , egam1
  enddo
  enddo
  close(10)

  else
  print *, ' los numeros de intervalos no pueden ser ambos 0 '
  endif

  goto 1000

```

```

400 continue
  print *, ' egam1, numintet, file'
  print *, ' Mev entero caracter'
  read *, egam1, numint, file
  print *, 'escribir numero de componentes y Z1, prop1 , Z2 , prop2 ..... '
  print *, '          n          z1 p1 z2 p2 ..... '
  read *, ZZ(1),(ZZ(i+1),i=1,int(ZZ(1))*2 )

  eemin=0.
  eemax=egam1/(1.+(me/(2.*egam1)))
  eemax=eemax*1.1
  eemax=egam1*.9
  print *, eemax, '=====
!
  pause
  ampe=(eemax-eemin)/numint
  alpha=egam1/me
  themin=0.
  themax=180.
  themax=themax*pi/180.
  open(10,FILE=file,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
  do i=1,numint+1
  energ=eemin+(i-1)*ampe
  call QDAGS (FPENN, themin, themax, 0.0, 0.001, dsdedt, ERREST)
  print*, energ, dsdedt, egam1
!   if(iercd().eq.0) write(10,*) energ, dsdedt, egam1
!   if(nlnty(1).lt.4) write(10,*) energ, dsdedt, egam1
  write(10,*) energ, dsdedt, egam1
  enddo
  close(10)

  goto 1000
1000 continue
  end program prueba
! ===== sdoub
=====
  real*4 function sdoub(eg1,ee2,tet,filej,ncol)
  character*(*) filej
  integer ncol
  real*4 Jget,jnorm
  real*4 eg1,ee2,tet,dsdedt
  common /datos/me,pi,r0
  real*4 me,pi,r0,Jpz,qc,pz,dpzdt
  EXTERNAL F, QDAGS,Fget
  qc=eg1**2-2.*eg1*(eg1-ee2)*cos(tet)+(eg1-ee2)**2
  if(qc.lt.0.) then
  dsdedt=0.
  goto 30
  endif
  qc=sqrt(qc)
  pz=1./qc*(ee2*me-(eg1-ee2)*eg1*(1.-cos(tet)))
  dsdedt=pi*r0**2*(me/eg1**2)
  dsdedt=dsdedt*(1.+(1.-(ee2*me/(eg1*(eg1-ee2))))**2+ee2**2/(eg1*(eg1-ee2)))
  dpzdt=abs((eg1-ee2)*sin(tet)*eg1*(qc+pz)/qc**2)
!   print *, pz, 'pz =====
!   dsdedt=pi*r0**2
!   dsdedt=pi*1000.
!   dsdedt=dsdedt*me*(eg1-ee2)/(eg1*qc**2)
!   dsdedt=dsdedt*(1.+cos(tet)**2+ee2**2/(eg1*(eg1-ee2)))
  Jpz=Jget(filej,ncol,-pz*137./me)
  dsdedt=dsdedt*Jpz*dpzdt

```

```

!      print *, Jpz, 'Jpz ====='
!      call QDAGS (Fget, -25., 25., 0.0, 0.001, jnorm, ERREST)
!      jnorm=1.
!      if(ee2.lt.0.002) Jpz=0.
!      dsdedt=dsdedt*(pz+qc)*Jpz/jnorm
30     continue
      if(dsdedt.le.0.) dsdedt=0.
         sdoub=dsdedt
         return
      end
! ===== Jgett
=====
      real*4 function Jgett(filej,ncol,pz)
      character*(*) filej, dumc*10
      integer ncol,i,j
      real*4 pz,pzt(100),valor, jval(100),fcon
      data fcon/1./
      open(11,FILE=filej,STATUS='OLD',FORM='FORMATTED')
      read (11,*) dumc
      i=1
1     continue
      read (11,*,end=10) pzt(i),(dumm,j=1,ncol-1), jval(i)
      pzt(i)=pzt(i)/fcon
      i=i+1
      goto 1
10    continue
      close(11)
      valor=0.
      do j=1,i-1
      if(abs(pz).ge.pzt(j).and.abs(pz).lt.pzt(j+1)) then
      valor=jval(j)+(jval(j+1)-jval(j))/(pzt(j+1)-pzt(j))*(abs(pz)-pzt(j))
      exit
      endif

      enddo
      Jgett=valor*3.7e-3
      return
      end

! ===== Jget
=====
      real*4 function Jget(filej,ncol,pz)
      character*(*) filej, dumc*10
      integer ncol,i,j, ncore,nval
      real*4 pz,pzt(100),valorv, jval(100),fcon, jcore(100),valorc
      data fcon/1./
      data ifent/0/
      save ifent
      if(ifent.eq.0) then
      open(11,FILE=filej,STATUS='OLD',FORM='FORMATTED')
      read (11,*) dumc
      read (11,*) (dumm,j=1,ncol), ncore, nval
      i=1
1     continue
      read (11,*,end=10) pzt(i),(dumm,j=1,ncol-1), jcore(i), jval(i)
      pzt(i)=pzt(i)/fcon
      i=i+1
      goto 1
10    continue
      close(11)

```

```

    ifent=1
    endif
    valorc=0.
    valorv=0.
    do j=1,i-1
    if(abs(pz).ge.pzt(j).and.abs(pz).lt.pzt(j+1)) then
    valorv=jval(j)+(jval(j+1)-jval(j))/(pzt(j+1)-pzt(j))*(abs(pz)-pzt(j))
!   valorv=valorv*nval
!   valorc=jcore(j)+(jcore(j+1)-jcore(j))/(pzt(j+1)-pzt(j))*(abs(pz)-pzt(j))
!   valorc=valorc*ncore
    exit
    endif

    enddo

    Jget=(valorc+valorv)/3.7e-3
!   Jget=valorv

    return
    end

! ===== sdoubn
=====
    real*4 function sdoubn(eg1,ee2,tet,filej,ncol)
    character*(*) filej
    integer ncol
    real*4 Jget
    real*4 eg1,ee2,eg2,tet,dsdedt,a1,a2,b,ee,e1,e2
    common /datos/me,pi,r0
    real*4 me,pi,r0,Jpz
    real*8 m0,c,pzz
    real*4 qc,pz
    data m0,c/9.109e-31,299792458./
    e2=(eg1-ee2)
    e1=eg1
    ee=ee2
    qc=(e1**2+e2**2-2.*e1*e2*cos(2.*tet))**(1./2.)
    pzz=-137./qc*(e1-e2-e1*e2*(1.-cos(2.*tet))/(me))
    pz=pzz
    a1=1.+pz/(me)
    a2=1.-pz/(me)
    b=e1*a1/(e2*a2)+e2*a2/(e1*a1)
    b=b-4./(a1*a2)+4./(a1**2*a2**2)
    print *, pzz, 'pz ====='
    dsdedt=2.*pi*r0**2*me
    dsdedt=dsdedt*e2*(1.-e1/(me))*b
    dsdedt=dsdedt/(a1*(e1+e2)**2*(1.+ee/(me)))
    Jpz=Jget(filej,ncol,pz)
    print *, Jpz, 'Jpz ====='
    dsdedt=dsdedt*Jpz

    sdoubn=dsdedt
    return
    end

! ===== F =====
    real*4 function F(x)
    real dsdedt,egam1,energ,x
    character*20 filej
    integer ncol
    common /funct/ egam1,energ,filej,ncol

```

```

dsdedt=sdoub(egam1,energ,x,filej,ncol)
F=dsdedt
return
end
! ===== Fget
=====
real*4 function Fget(x)
real dsdedt,egam1,energ,x
character*20 filej
integer ncol
common /funct/ egam1,energ,filej,ncol
dsdedt=Jget(filej,ncol,x)
Fget=dsdedt
return
end
! ===== FPEN
=====
real*4 function FPEN(x)
real dsdedt,egam1,energ,x,ZZ
character*20 filej
integer ncol,Z
common /funct/ egam1,energ,filej,ncol,Z,ZZ
dsdedt=sdoubp(egam1,energ,x,ZZ)
FPEN=dsdedt
return
end
! ===== sdoubp
=====
real*4 function sdoubp(eg1,ee2,tet,ZZ)
real ZZ
real*4 Jgetpn,ka,EC
real*4 eg1,ee2,tet,dsdedt,dpzde
common /datos/me,pi,r0
real*4 me,pi,r0,Jpz,qc,pz
EXTERNAL F, QDAGS,Fget,FPEN,EFE
ka=eg1/me
EC=eg1/(1.+ka*(1.-cos(tet)))
qc=eg1**2-2.*eg1*(eg1-ee2)*cos(tet)+(eg1-ee2)**2
qc=sqrt(qc)
pz=-1./qc*(ee2*me-(eg1-ee2)*eg1*(1.-cos(tet)))
dpzde=me/qc*(eg1/EC+(eg1*cos(tet)-(eg1-ee2))/qc*pz/me)
! print *, pz, 'pz ====='
! dsdedt=r0**2/2.*(EC/eg1)**2
! dsdedt=pi*1000.
dsdedt=dsdedt*(EC/eg1+eg1/EC-(sin(tet))**2)*dpzde
dsdedt=dsdedt*EFE(pz,qc,eg1,EC,tet,me)
dsdedt=dsdedt*Jgetpn(ZZ,pz*137./me,ee2)

sdoubp=dsdedt
return
end

! ===== sdbp
=====
real*4 function sdbp(eg1,ee2,tet,ZZ)
real ZZ
real*4 Jgetpn,ka,EC
real*4 eg1,ee2,tet,dsdedt,dpzde,dpzdt
common /datos/me,pi,r0
real*4 me,pi,r0,Jpz,qc,pz

```



```

EXTERNAL F, QDAGS, Fget, FPEN, EFE
qc=eg1**2-2.*eg1*(eg1-ee2)*cos(tet)+(eg1-ee2)**2
if( qc.lt.0) then
dsdedt=0.
goto 30
endif
qc=sqrt(qc)
pz=1./qc*(ee2*me-(eg1-ee2)*eg1*(1.-cos(tet)))
dsdedt=pi*r0**2*(me/eg1**2)
dsdedt=dsdedt*(1.+(1.-(ee2*me/(eg1*(eg1-ee2))))**2+ee2**2/(eg1*(eg1-ee2)))
dpzdt=abs((eg1-ee2)*sin(tet)*eg1*(qc+pz)/qc**2)
! print *, pz, 'pz ====='
! dsdedt=pi*r0**2
! dsdedt=pi*1000.
! dsdedt=dsdedt*me*(eg1-ee2)/(eg1*qc**2)
! dsdedt=dsdedt*(1.+cos(tet)**2+ee2**2/(eg1*(eg1-ee2)))
dsdedt=dsdedt*Jgetpn(ZZ,pz*137./me,ee2)
dsdedt=dsdedt*dpzdt
! print *, Jpz, 'Jpz ====='
! call QDAGS (Fget, -25., 25., 0.0, 0.001, jnorm, ERREST)
! jnorm=1.
! if(ee2.lt.0.002) Jpz=0.
! dsdedt=dsdedt*(pz+qc)*Jpz/jnorm
30 continue
if(dsdedt.le.0.) dsdedt=0.
! dsdedt=-1.e-32

sdbp=dsdedt
return
end

! ===== Jgetpn
=====
real*4 function Jgetpn(ZZ,pz,ee2)
real buff(1600*3)
integer ibuff(1600*3)
equivalence(buff,ibuff)
data ifent/0/
save ifent
integer i,j,numa,mumfil,numoc(100),dum
real*4 pz,eenl(100),j0(100),ee2,valor(10),salto,jan,ZZ(*)
real*4 valort
if (ifent.eq.0) then
open(11,FILE='compton-pen.dat',STATUS='OLD',FORM='FORMATTED')
index=0
100 read (11,*,END=200) (ibuff(i), i=index+1,index+2)
! print *,(ibuff(i), i=index+1,index+2)
index1=index+2
do j=1,ibuff(index+2)
index1=index1+1
read(11,*) ibuff(index1),buff(index1+1),buff(index1+2)
! print *, ibuff(index1),buff(index1+1),buff(index1+2)
index1=index1+2
enddo
read (11,*) dum, dum
index=index1
goto 100

endif

```

```

200  continue
      close(11)
      ifent=1
!     pause
      valort=0.

      do j=1,int(ZZ(1))
        index=0
1       continue
        numa=ibuff(index+1)
        numfil=ibuff(index+2)
!       print *, numa,numfil
        index1=index+2
        do i=1,numfil

          index1=index1+1
          numoc(i)=ibuff(index1)
          eenl(i)=buff(index1+1)
          j0(i)=buff(index1+2)
!         print *, numoc(i), eenl(i),j0(i)
          index1=index1+2
          enddo
          index=index1
!         pause
          if (int(ZZ(2*j)).eq.numa) go to 10
          goto 1

10      continue

        valor(j)=0.
        do i=1,numfil
          valor(j)=valor(j)+numoc(i)*jan(j0(i),pz)*salto(ee2-ee1(i))
!         print *, '=====', valor
          enddo
          valor(j)=valor(j)*ZZ(2*j+1)
          valort=valort+valor(j)
          enddo
          Jgetpn=valort/3.7e-3

        return
      end
! ===== salto
=====
      real*4 function salto(x)
      real*4 x,valor
      valor=0.
      if(x.gt.0) valor=1.
      salto=valor
      return
      end
! ===== jan
=====
      real*4 function jan(x,pz)
      real*4 x,valor
      valor=x*sqrt(2.)*(sqrt(1./2.)+sqrt(2.))*x*abs(pz)
      valor=valor*exp(0.5-(sqrt(0.5)+sqrt(2.))*x*abs(pz))**2)
!     print *, '=====', valor
      jan=valor
      return
      end

```

```

! ===== EFE
=====
      real*4 function EFE(pz, qc, eg1, EC, tet, me)
      real*4 pz, valor, qc, eg1, EC, tet, me, pzz
      if(abs(pz).lt.0.2*me) then
      valor=1.+qc/eg1*(1.+EC*(EC-eg1*cos(tet))/qc**2)*pz/me
      else
      valor= 1.+qc/eg1*(1.+EC*(EC-eg1*cos(tet))/qc**2)*sign(0.2,pz)
      endif
      if(valor.lt.0) valor=0.
      EFE=valor
      return
      end

! ===== FPENN
=====
      real*4 function FPENN(x)
      real dsdedt, egam1, energ, x
      character*20 filej
      integer ncol, Z, IZ
      real ZZ
      common /funct/ egam1, energ, filej, ncol, Z, ZZ(21)
      dsdedt=sdbp(egam1, energ, x, ZZ)
      FPENN=dsdedt
      return
      end

! ===== error1
=====
      subroutine error1(caso)
      common /datos/me, pi, r0
      real*4 me, pi, r0
      integer caso
      character*30 filen
      goto (100,200,300,400,500,600), caso
100 continue
      print*, ' escribir egam1, deltae2, numint, file '
      print *, '   real real int char'
      read *, egam1, de2, numint, filen
      themin=1.
      themax=180.
      ampl=(themax-themin)/numint
      alpha=egam1/me
      open(10, FILE=filen, STATUS='UNKNOWN', FORM='FORMATTED')
      do i=1, numint+1
      theta=themin+(i-1)*ampl
      theta=theta*pi/180.
      dtde=de2*me/egam1**2/sin(theta)*(1.+egam1/me*(1.-cos(theta)))**2
      print*, theta, dtde, egam1, de2
      write(10, *) theta, dtde, egam1, de2
      enddo
      close(10)
      return
200 continue
      print*, ' escribir a, ddet12, Phi, numint, file '
      print *, '   real real real int char'
      read *, a, ddet12, phi, numint, filen
      themin=10.
      themax=60.
      ampl=(themax-themin)/numint

```

```

alpha=egam1/me
phi=phi*pi/180.
open(10,FILE=filen,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numint+1
theta=themin+(i-1)*ampl
theta=theta*pi/180.

dta=a/2./ddet12
if(phi.ne.0.) dta=dta+tan(theta+phi)-tan(theta)
print*, theta, dta, a, ddet12, phi
write(10,*) theta, dta, a, ddet12, phi
enddo
close(10)
return
300 continue
print*, ' escribir d, ddet12, numint , file '
print *, '      real  real  int  char'
read *, d, ddet12, numint , filen
themin=10.
themax=60.
ampl=(themax-themin)/numint
alpha=egam1/me
open(10,FILE=filen,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numint+1
theta=themin+(i-1)*ampl
theta=theta*pi/180.
dtd=d/2./ddet12*tan(theta)
print*, theta, dtd, d, ddet12
write(10,*) theta, dtd, d, ddet12
enddo
close(10)
return
400 continue
print*, ' escribir fwd2, ddet12, file '
print *, '      real  real  char'
read *, fwd2, ddet12, filen

dtfw=fwd2/ddet12
print*, dtfw , fwd2 , ddet12
write(10,*) dtfw , fwd2 , ddet12

close(10)
return
500 continue
print*, ' escribir egam1, deltae2, a, ddet12, Phi, d, fwd2 , numint , file '
print *, '      7*real                int  char'
read *, egam1, de2, a, ddet12, phi, d, fwd2, numint , filen
themin=10.
themax=60.
ampl=(themax-themin)/numint
alpha=egam1/me
phi=phi*pi/180.
open(10,FILE=filen,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numint+1
theta=themin+(i-1)*ampl
theta=theta*pi/180.

dtd=de2*me/egam1**2/sin(theta)*(1.+egam1/me*(1.-cos(theta)))**2
dta=a/2./ddet12
if(phi.ne.0.) dta=dta+tan(theta+phi)-tan(theta)

```

```

dtd=d/2./ddet12*tan(theta)
dtfw=fwd2/ddet12
dt=atan(sqrt(tan(dta)**2+4.*tan(dtd)**2+tan(dtfw)**2+tan(dtde)**2))
print*, theta, dt, egam1, de2, a, ddet12, phi, d, fwd2
write(10,800) theta, dt, egam1, de2, a, ddet12, phi, d, fwd2
800 format(1x,9(e10.5,1x))
enddo
close(10)
return
600 continue
print*, ' escribir sigc, sigp, alpha ,numx , numy ,nsigma, file '
print *, '          3*real          3*int          char'
read *, sigc, sigp, alpha ,numx , numy ,nsigma, filen
alpha=alpha*pi/180.
xmin=-nsigma*sigp
xmax=-xmin
amplx=(xmax-xmin)/numx
ymin=-nsigma*sigc
ymax=-ymin
amply=(ymax-ymin)/numy
open(10,FILE=filen,STATUS='UNKNOWN',FORM='FORMATTED')
do i=1,numx+1
x=xmin+(i-1)*amplx
do j=1,numy+1
y=ymin+(j-1)*amply
pxy=exp(-(x**2/(2.*sigp**2)+y**2*sin(alpha)**2/(2.*sigc**2)))
print*, x,y,pxy, sigc,sigp,alpha
write(10,900) x,y,pxy, sigc,sigp,alpha
900 format(1x,6(e12.5,1x))
enddo
enddo
close(10)
return
end

```

## Bibliografía.

1. Salvat, F.; Fernández-Varea, J.M.; Sempau, J. Penélope-2006: A Code System for Monte Carlo Simulation of electron and Photon Transport. Workshop Proceedings. ISBN 92-64-02301-1. 2006, p 60-62.
2. Online: <http://www.cern.ch/geant4>.
3. On line: <http://www.vni.com/products/imsl/documentation/fort06/Math.pdf> p 589-591.

### ANEXO 3. GAMOS- Geant4 Architecture for Medical Oriented Simulations

Para la modelación por Monte Carlo de los diferentes configuraciones del sistema PET-Compton se ha utilizado el programa GAMOS (Geant4 Architecture for Medical Oriented Simulations) que es una variante de GEANT4 para aplicaciones específicas en medicina. Desde el punto de vista informático usa la programación orientada a objeto y está implementado en lenguaje C<sup>++</sup>.

Las herramientas de simulación de GAMOS [1] usan la estructura de Geant4 [2] para la definición de la física, los radionucleidos y la geometría, junto con la posibilidad de programación, por medio de la combinación de módulos a través de ficheros de comandos, de las operaciones y características deseadas para cada sistema en concreto. Las fundamentales son:

- La señal en los detectores- Se especifica el tipo de detector (existen varios tipos de detectores predefinidos), su volumen sensible y los resultados de la interacción de la radiación (colisiones): energía depositada, tiempo inicial y tiempo final, posición de interacción, lista de las colisiones, lista de partículas.
- Características de la detección- Resolución energética, temporal y espacial, tiempo de medición, tiempo muerto.
- Digitalización- Forma del impulso, ruido electrónico, filtrado de la señal, muestreo, conversión análogo-digital.
- Reconstrucción- Transformación de señales digitales en colisiones (posición, energía, tiempo).

Procesos físicos: Para establecer los procesos físicos GAMOS utiliza la extensión a bajas energías (hasta 250 eV) de las interacciones electromagnéticas. En los positrones incluye el proceso de aniquilación con los electrones del medio de acuerdo a su energía. En los electrones y cuantos  $\gamma$  considera los procesos electromagnéticos relevantes para el intervalo energético de interés, es decir, el efecto fotoeléctrico y los efectos de dispersión Compton y Raleigh para los cuantos  $\gamma$  y la radiación de frenado e la ionización para los electrones. Los efectos nucleares se pueden despreciar a las energías en las cuales se desarrolla este trabajo por lo que no han sido incluidos.

Radionucleidos: GAMOS permite simular fuentes de radiación de diferentes radionucleidos y contiene una base de datos de los más comunes en aplicaciones médicas, entre los cuales se encuentran:  $^{18}\text{F}$ ,  $^{22}\text{Na}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{48}\text{V}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  y  $^{241}\text{Am}$ , pudiéndose adicionar otros de interés. Las fuentes de radiación pueden ser puntuales (se especifica posición y actividad) o volumétricas (se asocia la actividad a un volumen). Para cada radionucleido la base de datos contiene una tabla de la probabilidad de cada proceso de desintegración con la emisión de las partículas correspondientes (electrón, positrón o cuanto  $\gamma$ ). La emisión de los cuantos  $\gamma$  es monocromática, mientras que los electrones y positrones son emitidos con una distribución continua como corresponde a la desintegración beta [2].

Simulación de eventos: GAMOS genera sucesos de acuerdo con las propiedades de desintegración de los radionucleidos y en correspondencia con los procesos físicos que tienen lugar en una geometría determinada, procesa las partículas producidas y las interacciones entre la radiación y la materia. Ello se logra por medio de rutinas definidas por el usuario que son llamadas al inicio y al final de cada suceso y que emulan la operación de los detectores y el sistema de adquisición de datos, produciendo una salida de acuerdo a las especificaciones dadas.

Generación de sucesos: Para cada proceso radiactivo todas las partículas primarias y secundarias son monitoreadas desde su generación en la fuente de radiación hasta su destino final (se desintegran, son absorbidas o salen fuera de la geometría del sistema). Toda la energía depositada en los detectores, definidos como volúmenes sensibles son convertidas en colisiones y la información sobre estas es almacenada en listas, una para cada sensor de radiación.

Detectores de radiación: En los detectores del ClearPET (LYSO/LuYAP) y el detector Compton de CZT cada unidad de detección es definida como volumen sensible. De esta forma todas las funcionalidades de GAMOS relativas a las colisiones se aplica a cada una de ellas. Los materiales: el LYSO:Ce, el LuYAP:Ce y el CZT están definidos en términos de su fórmula química, el número atómico de sus elementos y su densidad.

En los centelladores la energía depositada es convertida directamente en carga eléctrica en el fotomultiplicador. Se establece la resolución energética en los detectores de acuerdo a las características que presentan y es utilizada para tener en cuenta los efectos

estadísticos en la conversión de luz en carga. También se define de antemano el intervalo energético de precisión para cada uno de los procesos: PET y PET-Compton

GAMOS presenta además facilidades para el análisis de los datos resultantes por medio de los siguientes histogramas:

- Colisiones en el detector sensitivo: energía, cantidad, distancia entre ellas y su diferencia temporal.
- Historia del positrón: energía inicial, rango, distancia al origen, energía en la aniquilación y energía de los fotones resultantes.
- Historia de los cuantos  $\gamma$ : clasificación por cantidad y tipo de interacciones, pérdida energética, posición de interacción y desviación angular.
- Sucesos PET y PET-COMPTON: clasificación, distancia de la línea PET al origen y distancia de la interacción de la línea PET con el cono Compton al origen.

Clasificación de coincidencias: GAMOS clasifica todos los sucesos procedentes de las interacciones con una valoración la estadística de la siguiente manera:

- Coincidencias PET:
  - Busca dos colisiones reconstruidas con energías cercanas a 511 en los detectores (se define precisión en dependencia de la resolución energética del detector).
  - Construye la línea que las une y se comprueba que la distancia de esta línea al origen del suceso esté dentro del valor definido previamente.
  - Comprueba que las colisiones reconstruidas sean de trayectorias provenientes de la misma aniquilación positrónica.
- Coincidencias Compton-PET
  - Comprueba que exista una coincidencia PET
  - Busca un par de colisiones reconstruidas (una en el detector 1 y otra en el detector 2) con la suma de energías cercana a la del tercer cuanto  $\gamma$  (la precisión en energía se define previamente).
  - Construye el cono Compton y aplica el algoritmo matemático de reconstrucción de la intersección del cono Compton con la línea PET expuesto en el epígrafe 3.1.1 del capítulo 3.



- Comprueba que la distancia del punto de intersección del cono Compton con la línea PET al origen del suceso esté dentro de un valor definido previamente.
- Comprueba que las colisiones reconstruidas del tercer cuanto  $\gamma$  provienen de las mismas trayectorias que el evento de aniquilación.

### **Bibliografía.**

1. Arce, P.; Rato, P.; Canadas, M.; Lagares, J. I. GAMOS: A Geant4-based easy and flexible framework for nuclear medicine applications. Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. IEEE (2008), p 3162-3168.
2. S. Agostinelli et al. GEANT4—a simulation toolkit. Nucl. Instr. Meth. in Phys. Res. A 506 (2003) 250-303.

## ANEXO 4. RECONSTRUCCIÓN DE LA IMAGEN.

Para realizar el análisis de los resultados obtenidos en el sistema Compton-PET y evaluarlos comparativamente con los del sistema PET aplicando el mismo formato en la simulación y experimentación, se ha hecho uso del programa de reconstrucción que se expone a continuación.

### A4.1. Reconstrucción de imágenes PET.

Los resultados obtenidos por medio de la simulación o experimentación, a continuación de un procesado en el cual es filtrada la información no relevante para la reconstrucción, son almacenados en un fichero binario en el que cada suceso (PET o PET -Compton) tiene el siguiente formato:

```
typedef struct PetOutput  
{  
  char name[8];  
  float xVtx,yVtx,zVtx,x1,y1,z1,x2,y2,z2;  
}PetOutput;
```

Esta estructura está compuesta por:

- Una cadena de caracteres PET o PET-Compton donde se determina el tipo de suceso almacenado.
- Tres números tipo flotante que representan las coordenadas de la desintegración radiactiva que dio lugar al suceso.
- Seis números de tipo flotante que tienen un significado dependiente del tipo de suceso.

Si el suceso es de tipo PET, los tres primeros números representan las coordenadas ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) de la interacción de uno de los dos fotones en coincidencia, con un cristal CZT o centellador del ClearPET en un rango determinado de energías que es introducido en el caso de los datos de la simulación y está relacionado con la resolución energética del detector. La segunda terna de números representa las coordenadas de la segunda interacción en coincidencia con la anterior. A efectos de reconstrucción y dado que en la simulación del sistema ideal PET-Compton se pueden producir líneas de LoR PET tanto en el CZT como el centellador es necesario distinguir los tres tipos:

- Centellador- Centellador.

- CZT- CZT.
- CZT- Centellador.

Para ello se miden las distancias de los puntos de interacción al centro de sistema y se comparan con los distintos radios de los cilindros del CZT y el anillo centellador del ClearPET.

Cuando se analiza la interacción PET-Compton los seis números representan las coordenadas de los dos puntos de la intersección de la LoR PET y el CoR Compton de acuerdo al algoritmo expuesto en el epígrafe 3.1.1 del capítulo 3.

La reconstrucción de los sucesos PET se ha realizado utilizando el método analítico de reordenamiento de cortes simples denominado SSRB (Single Slice ReBinning). Este es el más utilizado en los estudios PET comerciales y reduce un problema tridimensional pobremente caracterizado a varios problemas 2D perfectamente caracterizados. Se ha seleccionado este método y no el de retroproyección filtrada en 3D (3DFBP-3D Filter Back Projection) que permite obtener mejores resultados cuando se conocen las proyecciones en todos los ángulos posibles, ya que debido a la geometría cilíndrica del sistema ideal simulado esto no es posible.

#### Algoritmo SSRB

Los eventos PET en un sistema cilíndrico 3D (anillos múltiples en dirección axial, en el ClearPET son 4) generan un conjunto de LoR a partir de las cuales se procede a la reconstrucción. Estas líneas, pueden tener origen en el mismo anillo y el problema de reconstrucción está perfectamente caracterizado y tiene una solución única mediante el algoritmo en dos dimensiones (FBP-2D) o en diferentes anillos, en cuyo caso es necesario asignar líneas de diferentes anillos (LoR oblicuas) a un mismo anillo como se muestra a continuación.

En un PET de  $N$  anillos, podemos clasificar las LoRs, dependiendo de los anillos inicial y final de cada LoR en  $N^2$  diferentes posibilidades. Esto puede deducirse teniendo en cuenta que cada LoR que comienza en un anillo  $i$ , puede terminar en un anillo  $j$ . Ambos índices van de 1 a  $N$  como se muestra en la figura A4.1.

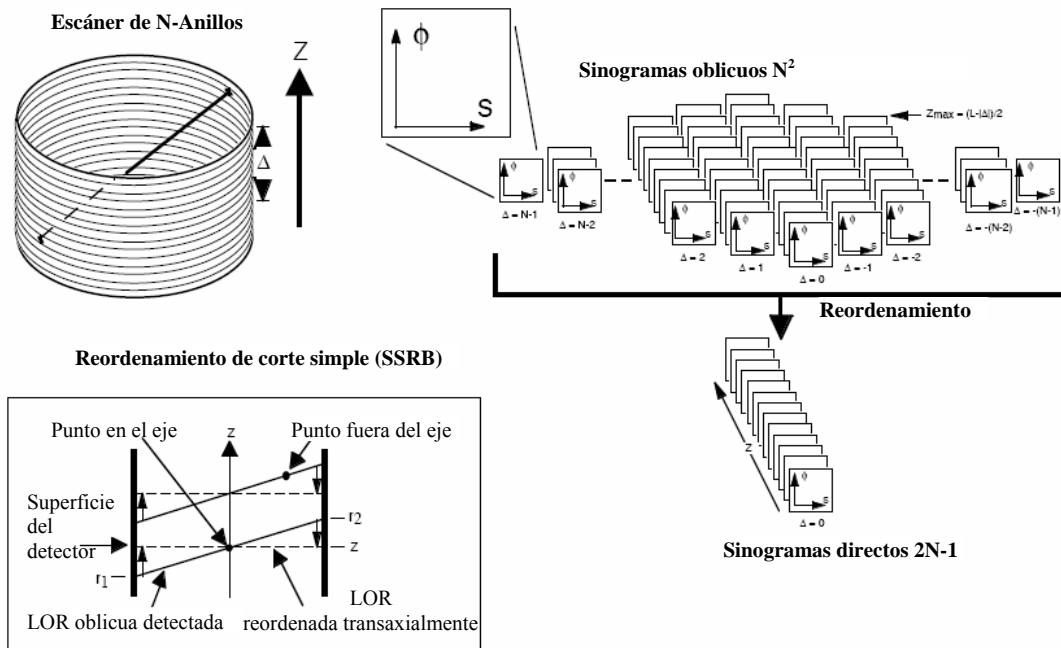


Figura A4.1: Método analítico de reconstrucción SSRB

En el algoritmo SSRB se generan  $(2N - 1)$  anillos virtuales a partir de los  $N$  anillos iniciales intercalando uno entre cada dos anillos reales, y se asignan como sigue:

Sea la  $LoR(i,j)$  donde  $i = \{0, \dots, N-1\}$  y  $j = \{0, \dots, N-1\}$  con  $i, j$  los anillos de salida y llegada de la  $LoR$ , el anillo virtual al que se asigna esta  $LoR$  es  $i+j$  como muestra la tabla A4.1.

$i$	0	1	2	3*	4	5		6		7		8		9					
$i+j$	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10*	11	12	13	14	15	16	17	18
$j$	0	1	2	3	4	5		6		7*		8		9					

Tabla A4.1: Asignación de anillos virtuales  $i+j$  en el método analítico SSRB.

La fila superior representa el anillo de salida de la  $LoR$  y la inferior el de llegada. La fila intermedia en rojo representa el número de anillo virtual. Nótese que los anillos virtuales pares corresponden a los reales si estos se multiplican por 2.

Si tomamos un número de la fila superior ( $3^*$ ) y otro de la inferior ( $7^*$ ), la suma ( $10^*$ ), representa el anillo virtual asignado equidista de ambos anillos inicial y final. Esta es la base del algoritmo SSRB. Cada anillo virtual ( $k=i+j$ ) está formado por las  $LoR$  que equidistan de  $k$ ,  $(k-r, \dots, k-2, k-1, k, k+1, k+2, \dots, k+r)$ .

Una vez clasificadas las  $LoR$  se aplica el algoritmo 2DFBP a cada anillo para obtener la imagen de cada uno.

## Algoritmo 2DFBP

El principio de la reconstrucción de imagen en todas la modalidades de tomografía se basa en que: un objeto se puede reproducir exactamente, a partir del conjunto de sus proyecciones tomadas en todos los ángulos posibles [1].

Las LoR obtenidas en un sistema PET están caracterizadas por los parámetros  $\rho$  y  $\theta$  correspondientes a la distancia de la recta al punto central y el ángulo que forma la normal a la recta con el eje x. Si si registramos el número de cuentas obtenidas a lo largo de una LoR  $(\rho, \theta)$  obtenemos una función  $P(\rho, \theta)$  llamada sinograma que se muestra en la figura A4.2.

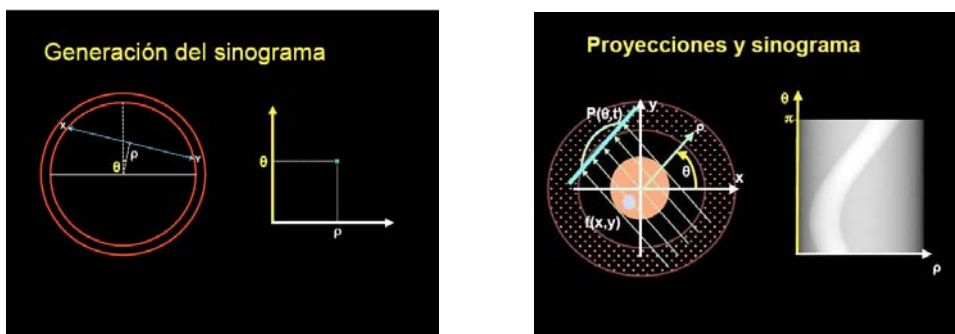


Figura A4.2: Representación de la función sinograma  $P(\rho, \theta)$ .

Esta función representa el valor de la integral de línea de la distribución de actividad definida por los parámetros  $(t, \theta)$  de acuerdo a la ecuación:

$$P(\rho, \theta) = \int_{\text{linea}(\rho, \theta)} f(x, y) ds = \int_{\text{linea}(\rho, \theta)} f(\rho \cos \theta - s \sin \theta, \rho \sin \theta + s \cos \theta) ds \quad (\text{A4.1})$$

La función  $P(\rho, \theta)$  representa la transformada Radon de la función  $f(x, y)$ . Los algoritmos de reconstrucción tratan de invertir la relación anterior conocida la función sinograma para obtener la distribución de actividades. La solución al problema de la reconstrucción fue publicado por Johann Radon en 1917 [2] con una formula de inversión que expresa  $f$  en términos de  $P$ , siendo aplicada inicialmente en la práctica, en la reconstrucción de la imagen CT mucho después [3].

En los casos reales las medidas físicas no pueden proporcionar el conjunto continuo de proyecciones de la ecuación (A4.1) y únicamente se obtiene un estimado aproximado. De hecho, según demostraron Smith y colaboradores [4] un objeto queda determinado

únicamente por el conjunto infinito de sus proyecciones. A su vez ningún conjunto finito de estas puede determinar fielmente el objeto.

Según el teorema de cortes de Fourier o teorema de proyección “La transformada unidimensional de Fourier de la proyección de la imagen  $f(x,y)$ , obtenida a partir de los rayos paralelos entre sí y formando un ángulo  $\theta$  con el eje  $x$ , es el corte o muestreo de la transformación bidimensional de la imagen  $F(u,v)$  a lo largo de una línea que forma un ángulo  $\theta$  con el eje  $u$ ”. Esto indica que si tomamos la proyecciones para varios ángulos,  $P_{\theta 1}(t), P_{\theta 2}(t), \dots P_{\theta P}(t)$  y calculamos sus transformadas de Fourier  $S_{\theta 1}(\rho), S_{\theta 2}(\rho), \dots S_{\theta P}(\rho)$  podemos obtener la función transformada  $F(u,v)$  en cualquier punto del plano  $(u,v)$  e inmediatamente estimar la imagen  $f(x,y)$  calculando la transformada inversa de  $F(u,v)$  por medio de la ecuación (A4.2).

$$f(x, y) = \int_{-\infty-\infty}^{+\infty+\infty} \int F(u, v) e^{j2\pi(ux+vy)} du dv \quad (A4.2)$$

Para la implementación del algoritmo de FBP conviene reescribir las ecuaciones realizando un cambio de variables coordenadas  $(u,v)$  a polares  $(\rho, \theta)$ :

$$\begin{aligned} u &= \rho \cos \theta \\ v &= \rho \sin \theta \\ du dv &= \rho d\rho d\theta \\ t &= x \cos \theta + y \sin \theta \end{aligned}$$

de forma que la transformada inversa se convierte en:

$$f(x, y) = \int_0^\pi \left[ \int_{-\infty}^{+\infty} F(\rho, \theta) |\rho| e^{j2\pi\rho t} d\rho \right] d\theta \quad (A4.3)$$

Aplicando ahora el teorema de proyección obtenemos:

$$f(x, y) = \int_0^\pi \left[ \int_{-\infty}^{+\infty} S_\theta(\rho) |\rho| e^{j2\pi\rho t} d\rho \right] d\theta \quad (A4.4)$$

y su equivalente en es dominio espacial

$$f(x, y) = \int_0^\pi [P_\theta(t) * h(t)] d\theta \quad (A4.5)$$

Las ecuaciones A4.4 y A4.5 representan un método sencillo de obtener la imagen a partir de las proyecciones de la imagen, (sinogramas) convolucionando estas con un filtro  $h(t)$  que es la forma temporal de su transformada  $H(\rho) = |\rho|$  también conocido como tipo rampa y realizando una retroproyección representada por la integral entre  $\theta$  y  $\pi$ .

En la figura A4.3 se representa el proceso de filtrado en el dominio de la frecuencia. A partir de una imagen con forma de cruz se han simulado las medidas en un PET plano obteniéndose un sinograma. Para cada ángulo de proyección se le aplica la transformada rápida de Fourier FFT (Fast Fourier Transform) y se multiplica por el filtro rampa. Seguidamente se obtiene el sinograma filtrado aplicando una FFT inversa, para finalmente obtener la imagen por retroproyección del sinograma filtrado.

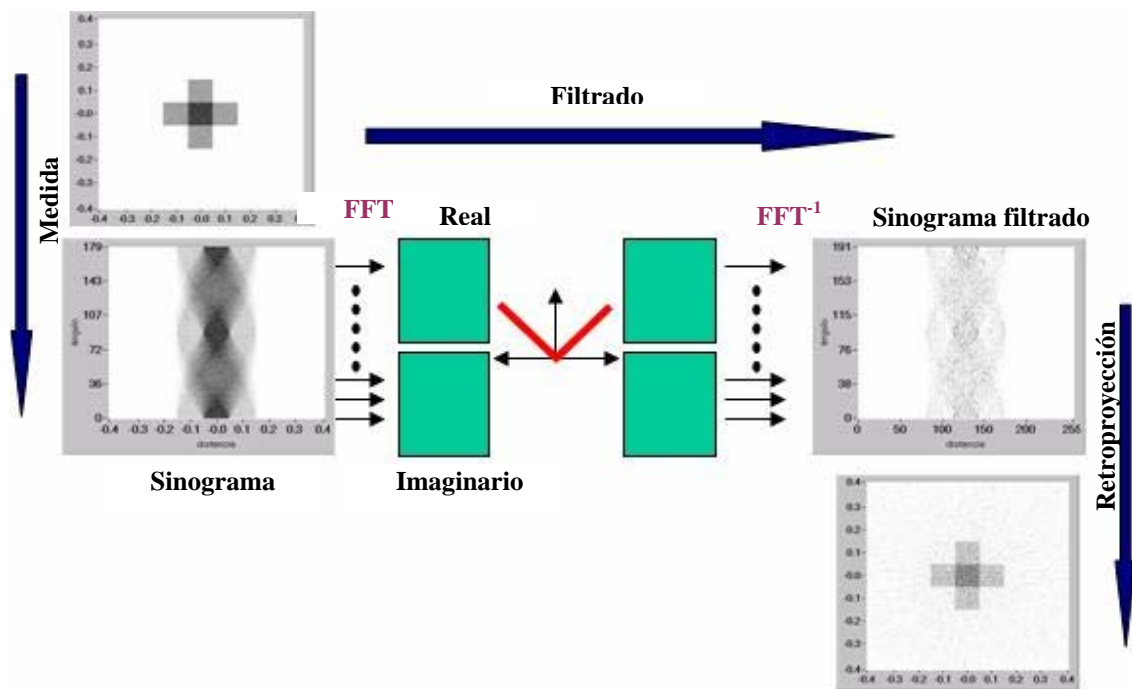


Figura A4.3: Proceso de filtrado del sinograma.

El método empleado es ligeramente más lento que el que resulta de la aplicación de la convolución pero evita obtener el filtro temporal  $h(t)$  y otros problemas derivados de la convolución de dos series de longitud finita (Zero-padding).

En ambos casos la aplicación del algoritmo sobre medidas reales supone el filtrado tipo rampa “paso alto” de señales ruidosas. Esto da lugar a una amplificación al ruido de alta frecuencia que produce una disminución de la calidad de la imagen. Para solucionarlo se

aplican otros filtros, como el tipo ventana de Hamming mostrado en la figura A4.4, multiplicando a la rampa, que en el dominio de la frecuencia tienen la forma:

$$W(\nu) = \begin{cases} \alpha + (1-\alpha)\cos(\pi\nu/\nu_c) & \text{if } \nu < \nu_c \\ 0 & \text{if } \nu > \nu_c \end{cases} \quad (4.6)$$

En donde  $\nu_c$  es la frecuencia de corte y  $\alpha$  es un parámetro que controla el ancho de banda de la ventana.

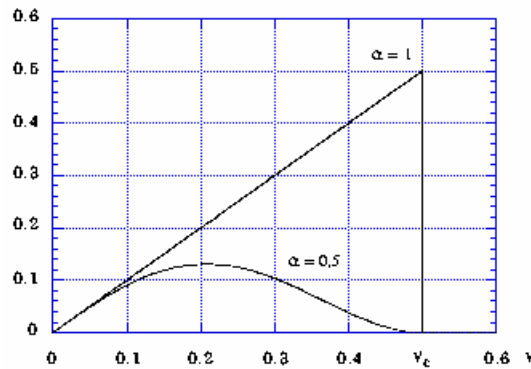


Figura A4.4: Filtro Hamming.

El programa de reconstrucción desarrollado emplea el algoritmo de reconstrucción en la modalidad de transformada de Fourier a cada uno de los anillos virtuales proporcionados por SSRB. Para ello calcula los sinogramas para cada anillo haciendo discretas las distancias al centro de las LoR. Esto se realiza en potencias de dos para aplicar a continuación una FFT unidimensional a cada línea de sinograma de ángulo constante, tal como se describe arriba. Seguidamente, en el dominio de la frecuencia, se multiplica por un filtro tipo rampa y se aplica una ventana de Hamming con  $\alpha$  seleccionable en el programa. Por último se calcula la  $FFT^{-1}$  para cada línea de sinograma dando como resultado la imagen.

#### A4.2. Reconstrucción de imágenes PET-Compton.

Los datos necesarios para la visualización de los resultados de la simulación en el sistema PET-Compton se obtienen directamente del programa GAMOS, el cual tiene implementado el algoritmo de intersección LoR PET- CoR-Compton (epígrafe 3.1.1 del capítulo 3), y la reconstrucción analítica se realiza en el mismo código de simulación. Por tanto, en la simulación de las imágenes PET-Compton, la salida a fichero contiene los puntos  $(x, y, z)$  resultantes de la intersección. El programa de reconstrucción se



limita en este a construir el histograma tridimensional de los puntos  $(x, y, z)$  de salida en volúmenes discretos dando como resultado la imagen PET-Compton.

El resultado de la simulación con GAMOS contiene además de datos PET y PET-Compton, los puntos de la posición exacta de las fuentes correspondientes a los sucesos simulados (imagen real) y con el objetivo de comparar estas con las imágenes reconstruidas se genera una imagen REAL en volúmenes discretos y construyendo el histograma de los puntos de la posición real de las fuentes proporcionados por GAMOS en la simulación.

Cada una de las tres imágenes obtenidas (PET, PET-COMPTON y REAL) es una matriz tridimensional donde sus puntos en el espacio tienen un valor y una posición  $(x, y, z)$  conocida. El almacenamiento de las imágenes se realiza en formato "INTERFILE". Este formato utiliza un fichero binario que contiene los valores de la matriz de imagen y uno de texto (cabecera) en el que se especifican los siguientes datos:

- El nombre de fichero binario que contiene la imagen.
- El formato de los valores almacenados (int, unsigned int, float, etc.)
- Las dimensiones de la matriz de imagen.
- Las características geométricas de la imagen (rango  $x, y, z$ );

Finalmente los datos obtenidos a partir de la reconstrucción en formato interfile han sido introducidos en el programa AMIDE para su visualización.

### **Bibliografía.**

1. Kontaxakis, G.; Vaquero, J. J.; Santos, A. Reconstrucción de imágenes en tomografía por emisión de positrones. Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis, Nat. 96 (2002), p 45-57.
2. Radon, J. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. Berithe Sächsische Akademie der Wissenschaften, Leipzig, Math.-Phys. Kl.,69, (1917), p 262-267.
3. Shepp, L.A.; Kruskal, J. B.. Computerized Tomography: The new medical x-ray technology. Am. Math. 85 (1978), p 420-439.
4. Smith, K.T.; Solomon, C.; Wagner, L. Practical and mathematical aspects of the problems of reconstructing objects from radiographs. Bull. Am. Math. Soc. 83(6) (1977), p 1227-1270.

5. Lorensen, W. E.; Cline, H. E. Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics*, Vol. 21, No 4, (1987).