



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

SIMULACIÓN MONTE CARLO EN TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE LUMINISCENCIA
ESTIMULADA POR RAYOS X

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS FÍSICAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:
SARAHÍ ROSAS GONZÁLEZ

TUTOR:
DR. ARNULFO MARTÍNEZ DÁVALOS
INSTITUTO DE FÍSICA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. MERCEDES RODRÍGUEZ VILLAFUERTE
INSTITUTO DE FÍSICA
DR. NEIL CHARLES BRUCE DAVIDSON
CENTRO DE CIENCIAS APLICADAS Y DESARROLLO TECNOLÓGICO
M. EN C. AMANDA OLIVA GARCÍA GARDUÑO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

MÉXICO, D.F. ENERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Somos parte del universo, estamos en este universo, pero tal vez más importante que esos dos hechos es que el universo está dentro de nosotros.”

Neil deGrasse Tyson.

“Cuando miro al cielo y admiro las estrellas me siento grande aún siendo tan pequeña comparada con el universo pero yo me siento grande porque sé que mis átomos provienen de esas estrellas.”

¡Qué maravilla!



Agradecimientos

Al Dr. Arnulfo Martínez Dávalos por guiarme de cerca durante todo el proceso de la tesis, por todo el tiempo que dedicó a este trabajo, por sus amenas explicaciones que hacen parecer sencillos los temas complicados pero sobre todo por transmitir su fascinación por la ciencia y el conocimiento.

A la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte por todo el apoyo brindado y por sus siempre difíciles pero interesantes preguntas que me ayudaban a comprender mejor.

Al M. en C. Tirso Murrieta por toda la ayuda en el laboratorio, por su amable trato y grata compañía a la hora de la comida, por tu confianza y amistad.

A Noemi Salas Bautista mi hermana académica por hacer de mi estancia en el laboratorio y la maestría más agradable, por tu confianza y amistad.

A mis profesores de la maestría por compartir sus conocimientos y su confianza.

A mis sinodales el Dr. Rickards Campbell, M. en C. Olinca Galván de la Cruz, Dr. Adolfo Cordero y Dr. Fernando Brambila por sus acertadas correcciones para mejorar esta tesis.

Al Dr. Héctor Alva por brindarme su confianza al darme la oportunidad de ser su ayudante y por su amistad.

Al M. en C. Alberto Reynoso por darme la oportunidad de trabajar con él, por su apoyo en la parte final de la escritura de ésta tesis, por su confianza y amistad.

A mis compañeros y amigos de la maestría por las discusiones, explicaciones y todos los buenos ratos.

A los amigos y familia que dejé de frecuentar para escribir esta tesis pero que saben que eso no cambia en nada el cariño y la amistad.

A los nuevos amigos que he hecho en el INNN.

A mis padres y mis abuelos, en especial a mi abuelita Ernestina por su amor incondicional.

A mi hermano Saúl por entenderme siempre y por su apoyo.

Y finalmente agradezco a Osbaldo López Charcas por apoyarme siempre, por su amor y ternura pero sobre todo por brindar felicidad a mi vida.

Contenido

Resumen	7
Capítulo 1	9
Introducción	9
1.1. Técnicas de tomografía en investigación preclínica	9
1.1.1. Clasificación de las imágenes	9
1.1.2. Tomografía Computarizada (CT) con Medio de Contraste	12
1.1.3. Tomografía de Fluorescencia de Rayos X (TF-RX)	12
1.1.4. Técnicas de tomografía óptica	13
1.1.5. Tomografía Óptica de Luminiscencia estimulada por Rayos X (TORX)	14
Capítulo 2	18
2.1. Transporte de luz en tejidos biológicos	18
2.1.1 Modelos de transporte	18
2.1.2. Teoría del transporte de radiación	19
2.1.3. Ecuación de transporte de radiación	21
2.2. Propiedades ópticas del tejido biológico	23
2.2.1. Comportamiento general de la luz en tejido biológico	23
2.2.2. Física básica de la luminiscencia	23
Capítulo 3	26
3.1. Simulaciones Monte Carlo de transporte de radiación	26
3.1.1. Método de Monte Carlo	26
3.1.2. Muestreo de una variable aleatoria	30
3.1.3. Tamaño de paso entre eventos de dispersión de un paquete de fotones	32
3.1.4. Dispersión Compton	34
3.1.5. Movimiento de una partícula	36

3.1.6. Método de la ruleta rusa	37
Capítulo 4	39
4.1. Reconstrucción Tomográfica	39
4.1.1 Problema matemático de la reconstrucción tomográfica	39
4.1.2. Métodos de reconstrucción tomográfica	40
4.1.3. Métodos analíticos	41
4.1.4. Métodos algebraicos	42
3.1.5. Métodos estadísticos	48
Capítulo 5	50
Materiales y métodos	50
5.1. Simulaciones Monte Carlo	50
5.1.1. Transporte de radiación	50
5.1.2. Transporte de luz	53
5.1.3. Diseño, elaboración de maniqués y adquisición de datos	55
5.1.4. Reconstrucción y análisis de las imágenes de TORX	59
5.1.5. Validación de las simulaciones Monte Carlo	60
5.1.6. Evaluación de la calidad de imagen del sistema de TORX	60
Capítulo 6	62
Resultados y discusión	62
6.1. Simulaciones MC de transporte de radiación	62
6.1.1. Mapas de distribución de dosis	62
6.1.2. Relación de la dosis y señal luminiscente como función del voltaje.	63
6.1.3. Relación de la dosis y señal luminiscente como función de la concentración de partículas luminiscentes.	65
6.1.4. Validación de la simulación Monte Carlo utilizando un maniquí de calibración	66
6.1.5. Corrección de artefactos	68

6.1.6. Algoritmos de reconstrucción iterativa y calidad de imagen	69
6.1.7. Evaluación de la calidad de imagen	71
6.2. Simulaciones MC de transporte de luz	74
6.2.1. Medida del espectro de emisión de luz	74
6.2.2. Fluencia de fotones de luz como función de la distancia	75
6.2.3. Fluencia de fotones de luz como función del ángulo polar	76
Capítulo 7	78
Conclusiones	78
Bibliografía	80

Resumen

Los sistemas híbridos de adquisición de imágenes son cada vez más importantes para la investigación preclínica, ya que permiten obtener información anatómica y funcional de modelos biológicos basados en animales pequeños. En la Tomografía Óptica de Luminiscencia estimulada por Rayos X (TORX), se introducen nanopartículas luminiscentes en el sujeto de estudio, las cuales emiten fotones ópticos cuando son irradiadas con un haz colimado de rayos X. Esta técnica combina la alta sensibilidad de las imágenes ópticas y la alta resolución espacial de las imágenes de rayos X. El uso de esta técnica requiere la determinación de la dosis administrada al sujeto. Además, un conocimiento preciso del mapa de depósito de energía en el interior del sujeto es útil para la optimización del modelo óptico de formación de imágenes utilizado en la reconstrucción tomográfica. Sin embargo, el uso de un haz angosto de rayos X de baja energía complica el uso de los métodos tradicionales para la determinación de la dosis absorbida. En esta tesis se presenta la simulación Monte Carlo de un prototipo TORX, la cual se realiza con el fin de estudiar las propiedades de formación de imagen en este tipo de sistemas. Para realizar el cálculo del mapa de distribución de la energía depositada se utilizó el conjunto de subrutinas PENELOPE v.2008 con espectros de un tubo de rayos X en un rango de energía de 30 a 90 kVp para un blanco de W y un filtrado adicional de 1.0 mm de Al. Los resultados muestran que la dosis y la señal óptica se incrementan linealmente con el kVp para una concentración de nanopartículas luminiscentes y tasa de kerma en aire fijas, y que la relación de dosis para un inserto de 3 mm de diámetro que contiene 10 mg/ml de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ incrustado en un maniquí de agua de 30 mm de diámetro es 6:1. Esta relación se reduce a menos de 2:1 para una concentración de 1 mg/ml. La calidad de imagen del sistema ha sido evaluada utilizando un maniquí basado en el protocolo NEMA NU4, así como de un maniquí tipo micro-Derenzo. Los resultados indican que la intensidad de señal óptica de las partículas luminiscentes se deteriora conforme se disminuye el tamaño del objeto, hasta en un 80% cuando se tienen objetos que van de 5 a 1 mm de diámetro a una concentración de 1 mg/ml. La resolución espacial óptica obtenida utilizando un tamaño de paso lineal de 1 mm y un

paso angular de 10 grados es del orden de 2 mm utilizando el método de retroproyección filtrada (FBP, por sus siglas en inglés) para la reconstrucción de la imagen. Se implementó un método iterativo para la reconstrucción de las imágenes, obteniéndose una mejor calidad de imagen con los mismos parámetros de adquisición, y una resolución espacial de 1.25 mm.

También se estudió el efecto del ruido en la calidad de las imágenes de TORX reconstruidas con FBP y SART (Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique) y se mostró cualitativamente que éste deteriora visiblemente la calidad de las imágenes reconstruidas con SART mientras que no causa grandes alteraciones a las imágenes reconstruidas con FBP. Se encontró que el cociente señal-ruido disminuye con el número de iteraciones; que existe una relación lineal entre el contraste en las imágenes y el ruido, y que el contraste en objetos de 1mm de diámetro es menor al ruido por lo que el sistema no detecta objetos de este tamaño o menores.

Por otra parte se realizaron simulaciones Monte Carlo de transporte de luz para cuantificar la fluencia de fotones emitidos por una fuente puntual de luz como función de la distancia radial a la fuente y la dirección angular en la que es detectada.

Por último se compararon los valores de tono de gris como función de la concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ obtenidos de la simulación Monte Carlo con los obtenidos experimentalmente, los cuales resultaron iguales dentro de su intervalo de incertidumbre.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Técnicas de tomografía en investigación preclínica

1.1.1. Clasificación de las imágenes

Las imágenes se pueden clasificar en dos categorías: en imágenes planas (o bidimensionales) y en tridimensionales.

Las radiografías son un ejemplo de imágenes planas; estas son obtenidas por atenuación de los rayos X en un objeto de estudio. El contraste en la imagen bidimensional depende de la atenuación relativa de los componentes del mismo. Para un haz de rayos X monoenergético, la intensidad de la radiación I_0 disminuye al atravesar un medio de acuerdo con la ley de atenuación exponencial (también conocida como la ley de Beer-Lambert), que se describe como:

$$I = I_0 e^{-\mu x}, \quad (1.1)$$

donde I es la intensidad del haz de radiación después de atravesar el medio, μ y x son el coeficiente lineal de atenuación y el espesor del medio. El coeficiente lineal de atenuación está relacionado con la composición química del medio material y con los diferentes procesos con los que el haz de radiación interacciona con el medio pero su significado será discutido más adelante en el capítulo 3.

La proyección de los rayos X que atraviesan un objeto sobre un detector genera una imagen bidimensional en la que se pueden diferenciar estructuras de diferentes materiales tales como hueso, tejido blando e implantes metálicos. Sin embargo, las imágenes reflejan la superposición de las estructuras por las que atravesaron los rayos X, dificultando la visualización individual de las mismas.

Godfrey Newbold Hounsfield resolvió este problema en 1973 con el desarrollo de la técnica de Tomografía Computarizada (CT, por sus siglas en inglés) (Hounsfield G.N. 1973); la cual básicamente consiste en adquirir imágenes bidimensionales por rayos X a diferentes ángulos del sujeto y mediante un algoritmo de reconstrucción inversa se obtiene una imagen tridimensional del mismo. Dicha imagen representa un mapa de la distribución espacial de los coeficientes lineales de atenuación del objeto.

Por otra parte, los sistemas de adquisición de imágenes se pueden clasificar en dos tipos de acuerdo a la información que proveen: información estructural (CT; IMR, Imagen de Resonancia Magnética y Ultrasonido) y funcional (PET, Tomografía por Emisión de Positrones; SPECT, Tomografía por Emisión de Fotón Único). Las primeras proveen información anatómica y las segundas permiten medir cambios en las funciones biológicas que pueden ser metabólicas, cambios de flujo sanguíneo y procesos bioquímicos. Cada sistema de adquisición de imagen se caracteriza por su resolución espacial y temporal, su contraste, su sensibilidad a las propiedades que miden y demás características que determinan la calidad de la imagen.

Los sistemas multimodales o duales buscan combinar las características favorables de dos sistemas de adquisición de imagen y al mismo tiempo eliminar las desfavorables, con la finalidad de mejorar la calidad de la imagen obtenida y así mejorar el diagnóstico, seguimiento terapéutico y la investigación preclínica.

El mayor logro obtenido con los sistemas duales ha sido la obtención de imágenes que presentan información funcional y estructural, lo cual se ha conseguido de distintas formas, que van desde la fusión de imágenes que fueron obtenidas de manera independiente con un sistema de cada grupo de los dos mencionados, hasta la adquisición simultánea de imágenes utilizando un sistema dual que combina dos modalidades, como por ejemplo los sistemas PET/CT o SPECT/CT. En estos sistemas se ha logrado mejorar el contraste y la resolución espacial de las imágenes obtenidas con PET (con energías de 511 keV de las gammas de aniquilación) y SPECT (con la energía correspondiente a los emisores gamma utilizados, por ejemplo de 140 keV para el Tc^{99m}) realizando una corrección por atenuación utilizando los mapas de coeficientes de atenuación obtenidos con CT (con un espectro de energía de rayos X de entre 25 y 120 keV).

Existen muchos casos en los que es crucial contar con información anatómica y metabólica, por ejemplo, para la ubicación de anomalías funcionales con el fin de determinar de manera precisa la zona de tratamiento a través de radiación ionizante o cirugía; para localizar dentro del cuerpo células específicas; en estos casos se utilizan los sistemas duales. Por lo anterior, dichos sistemas han sido ampliamente aceptados y sistemas similares están en desarrollo para su uso en la investigación preclínica en modelos de animales pequeños, así como en el desarrollo de nuevas técnicas para el diagnóstico de cáncer de mama (Cherry *et al.*, 2009).

Un enfoque diferente es presentado por los sistemas híbridos; en estos sistemas también se obtienen imágenes con información funcional y anatómica pero su adquisición va más allá de la superposición de dos imágenes obtenidas de manera independiente o con dos equipos que operan de manera simultánea. En estos sistemas se combinan dos técnicas complementarias que dependen una de la otra, de tal manera que durante la adquisición de la información anatómica se genera información *a priori* que será utilizada para la reconstrucción de la imagen funcional. Entre estos sistemas se encuentran la Tomografía de Fluorescencia de Rayos X (TF-RX) y la Tomografía Óptica de Luminiscencia estimulada por Rayos X (TORX). En estos sistemas la fluorescencia y luminiscencia detectadas provienen de átomos y nanopartículas centelladoras, respectivamente, ubicados necesariamente en la trayectoria del haz colimado de radiación que desencadena estos procesos, por lo que esta información *a priori* puede resolver en gran medida el problema de la dispersión de luz en el medio, reemplazando una mala resolución espacial de las técnicas ópticas (5-10 mm) por una alta resolución de la CT (1 mm). Además de que esta información se puede utilizar en el algoritmo de reconstrucción para obtener una imagen de mayor calidad (Levin *et al.*, 1999; Derenzo *et al.*, 1993).

Entre las modalidades híbridas más utilizadas de imágenes funcionales obtenidas por rayos X se encuentran aquellas basadas en los procesos de interacción de los rayos X con la materia que se enlistan a continuación:

1. Atenuación con medio de contraste
2. Fluorescencia de rayos X
3. Luminiscencia

En los tres procesos los rayos X incidentes proporcionan información de diferente manera. En el primero, los rayos X son absorbidos o dispersados por el medio, disminuyendo el número de rayos X transmitidos, en el segundo, son absorbidos por un átomo del medio y parte de su energía es re-emitida como rayos X de fluorescencia; en el tercero, los rayos X son absorbidos por un material centellador y su energía es re-emitida en forma de luz, lo que se conoce como luminiscencia. A continuación se resume las técnicas más utilizadas de CT que proveen información estructural y funcional.

1.1.2. Tomografía Computarizada (CT) con Medio de Contraste

Las estructuras anatómicas del sujeto en estudio poseen un contraste debido a su composición particular, es decir, a los coeficientes de atenuación de los distintos tejidos u órganos que lo constituyen. En esta técnica se administra por vía intravenosa una o más sustancias que poseen coeficientes de atenuación mayores a los tejidos, con la finalidad de distinguir unas de otras. A la sustancia administrada también se le conoce como “medio de contraste”. Estas sustancias pueden ser marcadas químicamente para unirse a blancos moleculares específicos como tejidos, órganos e incluso moléculas expresadas en la superficie de las células. De este modo se puede obtener información funcional, ya que la imagen presentará un mayor contraste en las regiones en las que el medio de contraste se ha concentrado, indicando la localización específica de los blancos moleculares de estudio. Uno de los principales retos es el desarrollo de medios de contraste específicos para tumores y que además sean capaces de permear a través de los vasos sanguíneos.

1.1.3. Tomografía de Fluorescencia de Rayos X (TF-RX)

Esta técnica tomográfica combina los principios de formación de imagen de la técnica de CT con la medición simultánea de rayos X de fluorescencia provenientes de la muestra. En este caso, la muestra es irradiada con un haz colimado de rayos X y la detección de los rayos X de fluorescencia se realiza utilizando un detector de dispersión colocado a 90° del haz incidente para minimizar la detección de los fotones Compton dispersados. La energía de los rayos X de fluorescencia es determinada utilizando un espectrómetro de rayos X.

La TOF-RX produce una imagen tridimensional mediante la reconstrucción a partir de imágenes bidimensionales generadas por la atenuación de los rayos X; estas distribuciones

bidimensionales ya incluyen la corrección respectiva a la atenuación de los rayos X de excitación y de fluorescencia (Cheon *et al.*, 2010).

Mediante esta técnica es posible obtener información funcional de un tejido a través de la cuantificación de iones metálicos, recientemente se ha demostrado que un tejido con cáncer acumula hasta un 40% más de iones de hierro comparado con un tejido sano (Pereira *et al.*, 2011), lo anterior permite diferenciar entre un tejido sano y otro con cáncer.

Por otra parte, existen técnicas de reconstrucción de imágenes tomográficas que no involucran el uso de radiación ionizante, como son las técnicas de tomografía óptica. Entre las más utilizadas encuentran las siguientes:

1.1.4. Técnicas de tomografía óptica

La Tomografía Óptica Proyectada. Esta técnica es muy similar a la CT, sólo que en esta se utiliza un haz de luz en lugar de un haz de rayos X. La luz transmitida a través de la muestra es proyectada utilizando lentes ópticos en el chip de una cámara (Sharpe *et al.*, 2002).

Otra técnica es la Tomografía Óptica Difusa. En esta modalidad la muestra es iluminada utilizando luz láser en el infrarrojo cercano (650-900 nm) de alta frecuencia de modulación. La luz se dispersa dentro de la muestra y cuando emerge es detectada por un conjunto de detectores ópticos. El tiempo de difusión, que es el tiempo transcurrido entre la iluminación de la muestra y la detección de la luz emergente, puede ser deducido del desplazamiento de fase de la luz transmitida respecto de la incidente (Boas *et al.*, 2001).

La medición simultánea de la intensidad de la señal y la fase a diferentes proyecciones permite reconstruir un mapa espacial de los coeficientes ópticos de absorción y dispersión utilizando un modelo avanzado de propagación de fotones.

Esta técnica permite medir la concentración de oxígeno en la sangre debido a las diferencias en los coeficientes ópticos de absorción de la desoxihemoglobina y la oxihemoglobina, lo que permite diferenciar a los tumores del tejido sano, ya que en un tumor se presenta una disminución en la concentración de oxígeno (hipoxia) .

En la Tomografía Óptica de Fluorescencia (TOF) la luz incidente se dispersa en el tejido de manera similar a la técnica TOD, pero en su camino es absorbida por partículas fluorescentes que re-emiten la energía absorbida en forma de luz de menor frecuencia, la cual también se dispersa en el medio antes de emerger y ser detectada. Cuando en lugar de

partículas fluorescentes se utilizan partículas biológicas auto fluorescentes, la técnica es llamada “tomografía de bioluminiscencia”.

La Tomografía Óptica Coherente (TOC) es conceptualmente análoga a la técnica de imágenes por ultrasonido. En esta técnica se hace incidir un haz de luz de baja coherencia sobre el objeto y se mide la intensidad de la luz dispersada o retro-reflejada por las estructuras internas del objeto, así como el tiempo transcurrido entre la emisión de la luz y la detección de la luz reflejada (tiempo de eco), esto último se logra midiendo las diferencias de fase entre la luz retro-reflejada y la luz que ha seguido un camino de longitud conocida en un interferómetro de Michelson.

A continuación se describe la técnica de tomografía óptica utilizada en la presente tesis.

1.1.5. Tomografía Óptica de Luminiscencia estimulada por Rayos X (TORX)

Esta técnica es semejante a TF-RX ya que involucra dos procesos físicos. En el primero se obtiene una tomografía de rayos X a partir de la muestra y simultáneamente se detecta la luz visible proveniente del material centellador incorporado en la misma. Al igual que en la técnica de TF-RX se utiliza un haz de rayos X colimado, el cual es atenuado por la muestra y en su camino incide sobre partículas centelladoras. El material centellador absorbe la energía de los rayos X y la re-emite en forma de luz, la cual es detectada por fotodetectores colocados a 90° del haz incidente. Actualmente existen nanopartículas centelladoras que se pueden incorporar a un maniquí y detectarse con una alta resolución espacial de hasta 1 mm (Pratx, *et al.* 2010). La alta resolución en esta técnica se debe a que la luminiscencia sólo puede ser producida en la trayectoria del haz colimado de rayos X. Existen evidencias que demuestran que las nanopartículas pueden marcar procesos biológicos *in vivo* de manera específica, de modo que las nuevas nanopartículas luminiscentes representan potenciales marcadores moleculares a nivel metabólico, anatómico y funcional, lo cual incrementa las aplicaciones de esta técnica para obtener información clínica de un paciente, con una alta resolución espacial.

La TORX es una técnica híbrida de adquisición de imágenes que se encuentra en desarrollo para su uso en investigación preclínica (Carpenter *et al.*,2010; Cong *et al.*,2013; Li *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2013). Estos sistemas combinan la técnica de microtomografía de rayos X (microCT) con la detección simultánea de luz visible

proveniente de nanopartículas luminiscentes incorporadas en el sujeto de estudio, las cuales son excitadas por un haz colimado de rayos X. Actualmente existen prototipos que utilizan un micro-CT con una geometría similar a la de los tomógrafos de primera generación (Pratx *et al.*, 2010), en la que el sujeto de estudio se coloca en medio de una fuente colimada de rayos X en forma de “haz de lápiz” y un detector de rayos X diametralmente opuestos, que se trasladan en sincronía adquiriendo medidas sucesivas del sujeto estando paralelos el uno del otro. Una vez barrido el grosor del sujeto, la fuente y el detector rotan simultáneamente un ángulo pequeño alrededor del sujeto para nuevamente realizar la traslación rectilínea emitiendo y detectando una serie de haces paralelos, las rotaciones se realizan hasta cubrir un total de 180°. En los sistemas de TORX se propone que al sujeto se le incorporen moléculas marcadas con partículas centelladoras de tamaños que pueden ser micrométricos e incluso nanométricos.

Cuando el haz colimado de rayos X incide sobre una partícula centelladora o luminiscente, se desencadena un proceso molecular de excitación en la que la energía del fotón incidente es absorbida y re-emitida en forma de luz infrarroja (NIR).

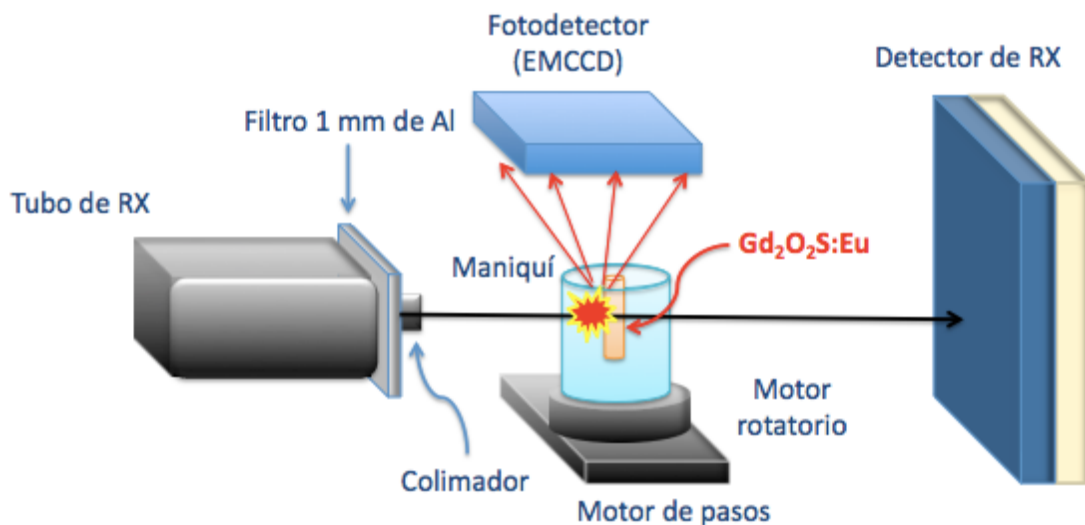


Fig.1.1 Geometría de adquisición de las proyecciones en un sistema TORX.

En la **Fig.1.1** se muestra el diseño de un prototipo de TORX en la cual se muestra cómo la luminiscencia generada por las partículas de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ es detectada por un fotodetector.

Con esta técnica se obtienen simultáneamente dos sinogramas, uno correspondiente a la señal luminiscente y otro correspondiente a la imagen CT.

El primer reporte en el que se estudió un prototipo TORX mediante la emisión de luz de nanopartículas luminiscentes estimuladas con rayos X se realizó en el 2010 (Carpenter *et al.*, 2010). En éste se encontró que el campo cuántico de luminiscencia, definido como el cociente del número de fotones emitidos entre el número de fotones de rayos X absorbidos, es proporcional a la dosis absorbida. Además en ese trabajo se propuso la aplicación de las nanopartículas centelladoras en la formación de imágenes de animales pequeños, así como la utilización de las cámaras CCD (en inglés charge coupled device) para su detección, las cuales son los fotodetectores más utilizados actualmente en técnicas ópticas de formación de imagen.

Los centelladores de oxisulfuro de tierras raras como los $M_2O_2S_2:Ln$, donde M puede ser Itrio (Y) o Gadolinio (Gd), y Ln (de Lantánidos) puede ser alguno de los siguientes: Cerio (Ce), Prasedodimio (Pr), Europio (Eu), Tulio (Tm) o Terbio (Tb); los cuales son centelladores cerámicos prometedores por su mejor absorción de rayos X, mayor densidad y alta eficiencia de conversión de rayos X en luz, aproximadamente 60, 000 fotones emitidos por fotón de rayos X de 1 MeV (Dorenbos *et al.*, 2002; Feldmann *et al.*, 2003). Comúnmente estos centelladores son utilizados en pantallas intensificadoras para radiografías planas e imágenes por CT, no obstante, recientemente se han sintetizado a escalas micrométricas e incluso nanométricas con la finalidad de aprovechar su potencial uso como marcadores moleculares (Hossain *et al.*, 2010). Estas partículas son especialmente atractivas debido a su estabilidad química, foto-estabilidad, una amplia sección transversal de absorción de rayos X, eficiencia de centelleo y relativamente baja toxicidad, especialmente después de ser encapsuladas con sílica.

Entre las ventajas previsibles de la TORX respecto a otras técnicas que también proveen información funcional y anatómica como los sistemas duales PET/CT, SPECT/CT o los sistemas híbridos TF-RX se encuentran las siguientes:

La información funcional adicional obtenida mediante la ubicación de las nanopartículas centelladoras no requiere de un incremento en la dosis como en el caso de las técnicas de medicina nuclear, ya que los rayos X utilizados en la formación de la imagen de CT al mismo

tiempo inducen la luminiscencia de las nanopartículas. Además, el costo de estos sistemas podría ser mucho menor que el de los sistemas PET/CT y SPECT/CT.

La eficiencia de conversión de rayos X en luz de la TORX es de aproximadamente 60,000 fotones por rayos X de 1 MeV (o 4800 a 40 keV) (Chen *et al.* 2012; Carpenter *et al.* 2010) en contraste con la baja eficiencia de la técnica de FT-RX, que es de 1 fotón para materiales de alto número atómico Z.

Con la modalidad de TORX, se obtiene información *a priori* de la ubicación de las nanopartículas al ser detectadas en la trayectoria del haz de rayos X, lo que resuelve el problema de todas las técnicas ópticas: la gran difusión de la luz en el medio. Esta información adicional puede ser utilizada en el algoritmo de reconstrucción, mejorando la calidad de la imagen.

En resumen, esta técnica podría permitir obtener una imagen funcional y anatómica con una alta sensibilidad, contraste y resolución espacial, reduciendo la dosis y el costo económico del sistema. Además, dado que los centelladores de nanopartículas pueden ser dopados con diferentes elementos químicos (lantánidos) que presentan distintas longitudes de onda de emisión, esto permitiría estudiar diferentes sitios moleculares de manera simultánea.

Entre las principales desventajas y desafíos de esta técnica se encuentran las siguientes:

La penetrabilidad de la luz infrarroja emitida por las nanopartículas centelladoras en el tejido biológico es de algunos milímetros por lo que hasta ahora sólo se podrían utilizar como marcadores en tumores subcutáneos o poco profundos. Uno de los mayores desafíos radica en el desarrollo de nuevos fotodetectores más sensibles y con una mayor eficiencia de detección.

Otro parámetro a mejorar es la reducción del tiempo durante la adquisición de los datos en un sistema CT de primera generación, teniendo en cuenta que para obtener la información *a priori* de la ubicación de las nanopartículas con una alta resolución espacial es necesario utilizar un haz colimado de rayos X, así que para disminuir el tiempo se requiere optimizar la geometría y el proceso de adquisición de datos (Pratx *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2013).

Capítulo 2

2.1. Transporte de luz en tejidos biológicos

2.1.1 Modelos de transporte

Durante las últimas dos décadas ha habido avances en el desarrollo de modelos de transporte de luz a través del tejido biológico. Estos avances se deben principalmente al desarrollo de las técnicas de tomografía óptica, las cuales dependen de la precisión del modelo en la descripción de las interacciones de la luz con el tejido biológico.

Estas técnicas emplean luz en el infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés), con longitudes de onda en el intervalo de 600-900 nm con el fin de obtener información fisiológica del tejido.

Los modelos de transporte de radiación (RT) se introducen en los llamados algoritmos iterativos para la reconstrucción de la imagen, que típicamente constan de dos partes:

(1) un modelo de la propagación de la luz (modelo directo) y (2) un modelo de reconstrucción inverso (modelo inverso).

El modelo directo predice qué lecturas se obtendrán en los detectores ópticos en la superficie del tejido, dando una distribución de las propiedades ópticas dentro de éste. Por otra parte, el modelo inverso determina los parámetros ópticos que caracterizan al tejido en su interior, a través de las lecturas obtenidas por el detector, así como las predichas en la superficie del tejido (frontera). Ambos modelos son empleados iterativamente con un método de optimización, comparando continuamente las lecturas predichas con las lecturas medidas por el detector, para construir una función objetivo, tales como, la norma de la función error χ^2 . Esta función se minimiza con un método de optimización de funciones no lineales, como lo es el gradiente conjugado o métodos cuasi-Newton (aproximaciones del método de Newton). Los parámetros ópticos obtenidos en el mínimo de la función error son considerados la solución del problema de inversión, el cual se aborda con mayor detalle en el siguiente capítulo. En el presente capítulo se estudian los modelos directos del transporte de luz.

2.1.2. Teoría del transporte de radiación

Existen dos teorías para resolver los problemas de dispersión múltiple de la luz. La primera es la teoría analítica y la segunda es la teoría de transporte (RT). En la primera se emplean las ecuaciones de onda de Maxwell en la segunda se introduce las propiedades de absorción y dispersión de las partículas y se obtienen las ecuaciones diferenciales de las propiedades estadísticas del ensamble. Esta teoría es matemáticamente rigurosa y en principio se pueden incluir los efectos de difracción e interferencia sin embargo en la práctica no es posible incluir todos estos efectos y las soluciones a estas ecuaciones son todas aproximaciones.

En la teoría de transporte no se utiliza la ecuación de onda. En ésta se calcula el flujo de energía a través del medio que contiene partículas. La cantidad fundamental en el modelo RT es la intensidad específica, $I(\hat{r}, \hat{s}, t)$, (por su relación con el vector de Poynting y la función de coherencia mutua), la cual se define en la siguiente relación (Ishimaru *et al.*, 1997):

$$dP = I(\hat{r}, \hat{s}, t)d\Omega dA, \quad (2.2)$$

donde dP es la potencia de la luz al tiempo t y en el punto \hat{r} dirigido en un cono de ángulo sólido $d\Omega$ orientado en la dirección definida por el vector unitario \hat{s} , desde una superficie de área dA normal a \hat{s} (**Fig.2.1**). Así, $I(\hat{r}, \hat{s}, t)$ es la potencia de la luz por unidad de área por unidad de ángulo sólido ($W m^{-2} sr^{-1} Hz^{-1}$). Geométricamente, la intensidad específica representa el número de fotones por segundo que pasan a través del punto \hat{r} dentro del cono.

De manera análoga a lo que ocurre con la radiación ionizante, la probabilidad de interacción de los fotones de luz con la materia está determinada por los coeficientes de absorción y dispersión μ_a y μ_b que se definen como la probabilidad de que un fotón sea absorbido o dispersado por unidad de longitud en la trayectoria. El coeficiente de extinción, también conocido como el coeficiente de interacción total μ_t combina los efectos de absorción y dispersión en una cantidad que viene dada por la siguiente ecuación:

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s. \quad (3.2)$$

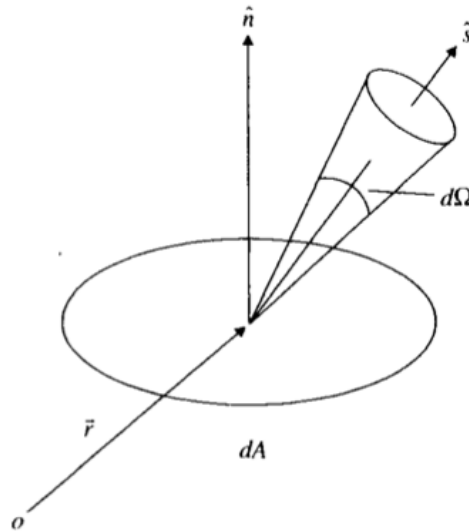


Fig 2.1 Diagrama del flujo de energía a través de un elemento diferencial de área dA con un elemento diferencial de ángulo sólido $d\Omega$. (Tomada de Wang 2007).

El camino libre medio total se define como el recíproco del coeficiente de extinción:

$$l_t = \frac{1}{\mu_t} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s}, \quad (2.4)$$

y representa la trayectoria media que recorre un fotón entre una interacción y otra.

Cuando la luz pasa a través de un medio pierde intensidad debido a que es absorbida y dispersada. La atenuación de la luz en el medio obedece la ley de atenuación exponencial de la ecuación (1.1).

En el modelo RT se supone que las partículas son esféricas. La probabilidad de que un fotón de luz que incide en la dirección \hat{s} sea dispersado en la dirección \hat{s}' esta dada por la función de fase $p(\hat{s} \cdot \hat{s}')$ también conocida como la función de distribución angular. Por la simetría de la partícula se sabe que el patrón de dispersión debe ser constante en el ángulo azimutal ϕ , y simétrico en el ángulo θ , esto implica que la función de fase se expresa como una

función de $\hat{s} \cdot \hat{s}' = \cos \theta$. La función de fase puede expresarse en términos de la derivada de la sección eficaz de dispersión:

$$p(\hat{s} \cdot \hat{s}') = \frac{4\pi}{\sigma_a + \sigma_s} \frac{d\sigma_s}{d\Omega} (\hat{s} \cdot \hat{s}'). \quad (2.4)$$

La integral de la función de fase sobre todo el ángulo sólido es la fracción de la sección eficaz total correspondiente a la dispersión.

La distribución de probabilidad del $\cos \theta$ es comúnmente dada por la aproximación a la función de fase propuesta por Henyey-Greenstein (Henyey & Greenstein, 1941), la cual originalmente fue usada para explicar la dispersión de la luz en las galaxias:

$$p(\cos\theta) = \frac{1 - g^2}{2(1 + g^2 - 2g\cos\theta)^{3/2}} \quad (2.5)$$

Esta formulación es muy conveniente ya que se encuentra dada en términos del factor de anisotropía g , el cual está definido como el coseno ponderado medio $\langle \cos\theta \rangle$, comúnmente conocido como coseno promedio de dispersión. Los valores del factor g se encuentran entre -1 y 1. Un valor de cero indica una dispersión isotrópica, un valor cercano a -1 indica una predominancia de la retrodispersión, mientras que un valor cercano a 1 indica que predomina la dispersión hacia delante.

2.1.3. Ecuación de transporte de radiación

La ecuación que describe la propagación de la luz en el modelo de transporte de radiación es la ecuación de RT, también conocida como la ecuación de Boltzmann, la cual describe el cambio en el tiempo de la intensidad específica. En este modelo la luz es tratada como un paquete de fotones (partículas).

Si consideramos un paquete de fotones con intensidad específica $I(\hat{r}, \hat{s}, t)$ que incide en un volumen de definido que contiene partículas, estas absorben y dispersan a los fotones incidentes disminuyendo su intensidad específica. Por otra parte existe una contribución a la intensidad específica debida a la porción de esta cantidad que incidió en el volumen desde otra dirección y se disperso en la dirección de \hat{s} . Este proceso está cuantificado por la

ecuación conocida como la ecuación de RT, la cual se deduce en (Ishimaru, 1997; Wang, 2007):

$$\frac{\partial}{\partial t} I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = -c_m \hat{\mathbf{s}} \cdot \nabla I + \frac{c_m \mu_t}{4\pi} \int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}') I d\Omega' - c_m \mu_t I + c_m Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t), \quad (2.6)$$

donde el cambio en la intensidad respecto al tiempo está dado por la suma de cuatro términos.

El primer termino representa la perdida de la intensidad debido a la divergencia del haz de fotones, donde c_m es la velocidad de la luz en el medio. y $Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ representa una fuente.

El segundo término es conocido como la integral de colisión y ésta representa el número de fotones en un volumen dado que viajan en una dirección $\hat{\mathbf{s}}$ y que son dispersados en otra dirección $\hat{\mathbf{s}}'$. El penúltimo término representa la intensidad de los fotones que son dispersados fuera del volumen de interés. Y el último término $Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ representa una fuente (producción de fotones).

En principio, con la teoría de transporte puede calcularse la dispersión de la luz, pero en la práctica no es posible resolver la ecuación de transporte de radiación de manera analítica, aún para las geometrías más sencillas. Para solucionar el problema se realizan aproximaciones, la aproximación de difusión es de las más utilizadas. En esta aproximación la luz es tratada como una concentración de energía luminosa que se difunde (dispersa) siguiendo un gradiente de concentración. Sin embargo, la aproximación de difusión se puede utilizar sólo en casos de geometrías sencillas, como en un medio homogéneo, pero no en regiones cercanas a la fuente, ni tampoco cuando hay estructuras dentro del medio que separan zonas de diferentes coeficientes de absorción, dispersión y anisotropía. Para problemas más complicados la única solución posible es utilizar métodos numéricos. Actualmente se utilizan principalmente dos: el método de Monte Carlo y el método de elementos finitos.

En el primero, la luz es tratada como fotones balísticos, cada uno con una dirección de viaje que puede ser redirigida por una interacción de dispersión. En el segundo se realiza una aproximación para resolver ecuaciones diferenciales parciales. La aproximación está basada en la solución de la ecuación como si estuviera integrada de un número arbitrario de

elementos discretos, llamados *funciones bases*. Los elementos se unen entre puntos discretos llamados nodos, resultando en un sistema lineal de ecuaciones, las cuales pueden ser resueltas por métodos matriciales.

2.2. Propiedades ópticas del tejido biológico

2.2.1. Comportamiento general de la luz en tejido biológico

Para el estudio de los fenómenos ópticos en los sistemas biológicos es necesario comprender las características que influyen en su interacción con la luz, ya que, a diferencia de los materiales inertes, los sistemas biológicos son dinámicos y heterogéneos. Los tejidos biológicos poseen una gran dispersión óptica y una pobre absorción en la región del espectro de 400 a 1300nm. A partir de tejidos normales se han obtenido algunos parámetros ópticos, tales como el índice de refracción n , el coeficiente de absorción μ_a y el coeficiente de dispersión μ_s ubicándolos en los intervalos de 1.33-1.55, 0.02-122 mm^{-1} y 1.2-167 mm^{-1} , respectivamente (Duck, 1990) y el factor de anisotropía de dispersión $g= 0.8$. El camino libre medio entre eventos de dispersión está en el orden de 0.1 mm mientras que el de absorción se extiende de 10 a 100 mm (Wang, 2007). Durante las últimas décadas, con el fin de mejorar los sistemas de diagnóstico por imagen, se han desarrollado diferentes materiales que mimetizan la composición y estructura de los tejidos biológicos, los llamados “maniqués” son usados para varios propósitos, incluyendo: optimizar el coeficiente señal a ruido (SNR, por sus siglas en inglés) de los sistemas existentes, realizar un control de calidad de rutina de los sistemas de imagen, comparar el desempeño entre sistemas, etc. (Pogue *et al.*, 2006).

2.2.2. Física básica de la luminiscencia

La luminiscencia es todo proceso de emisión de luz sin elevación de la temperatura. Una vez que una molécula ha absorbido energía en forma de radiación electromagnética, existen varias rutas por las cuales puede retornar a su estado fundamental (el estado de energía estadísticamente más común para las especies químicas a temperatura ambiente). La **Fig. 2.2** se conoce como el diagrama de Jablonski y muestra algunos de estos procesos (Jablonski. A., 1933). Los estados se encuentran agrupados verticalmente de acuerdo a su

energía relativa y horizontalmente de acuerdo a la multiplicidad de espín. Las transiciones radiativas involucran la absorción de un fotón ($h\nu_A$) o radiación electromagnética, si la transición se produce hacia un nivel mayor, o la emisión, en caso contrario, las emisiones son indicadas por medio de flechas onduladas. Las transiciones no radiativas a un estado de menor energía se indican por medio de flechas rectas y punteadas.

Si el fotón de emisión ocurre entre estados del mismo espín, se le llama fluorescencia ($h\nu_F$). Si los niveles de energía entre los estados del espín inicial y final son diferentes, la emisión es llamada fosforescencia ($h\nu_{FP}$). Los eventos fluorescentes son estadísticamente más probables que los de fosforescencia. El tiempo de vida de los estados fluorescentes son muy cortos (1×10^{-5} a 1×10^{-8} segundos) comparados con los estados fosforescentes (1×10^{-4} segundos a minutos o incluso horas).

Existen tres procesos de transición no radiativa, en las cuales la energía es emitida en forma de calor: conversión interna, cruce entre sistemas y la relajación vibracional. La conversión interna es la transición entre estados energéticos del mismo estado de espín. El cruce entre sistemas es la transición entre diferentes estados de espín. Finalmente, la relajación vibracional, el más común de los tres para la mayoría de la moléculas, ocurre muy rápido ($< 1 \times 10^{-12}$ segundos) y es aumentado por contacto físico de una molécula excitada con otras partículas con lo cual la energía, en forma de vibraciones y rotaciones, puede ser transferida a través de colisiones. Esto significa que la mayoría de las moléculas en estado excitado nunca emiten energía alguna, porque en muestras líquidas el disolvente o, en muestras en fase gaseosa, otras moléculas en fase gaseosa que están presentes “roban” la energía antes que otro proceso de transición pueda ocurrir.

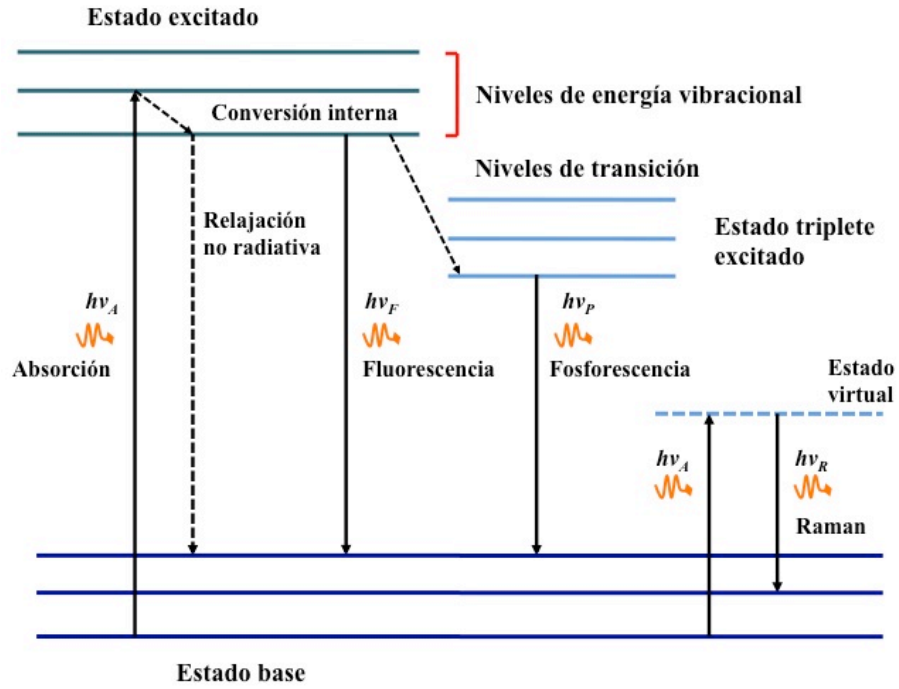


Fig. 2.2 Diagrama de energía de Jablonski. Excitación y mecanismos de relajación vibracional permitidos. (Modificada de Wang 2007)

Capítulo 3

3.1. Simulaciones Monte Carlo de transporte de radiación

3.1.1. Método de Monte Carlo

En este capítulo se describe el método de Monte Carlo, el cual fue utilizado en el presente trabajo de tesis para calcular el transporte de radiación, tanto de luz como de radiación ionizante. En este modelo la “historia” de una partícula es vista como una secuencia aleatoria de vuelos libres que terminan con un evento de interacción, donde la partícula cambia su dirección de movimiento, pierde energía, produce partículas secundarias y finalmente después de cada interacción las partículas están localizadas.

En este contexto, el método de Monte Carlo se utiliza para simular trayectorias aleatorias de partículas individuales mediante números pseudo-aleatorios generados por un algoritmo computacional, los cuales son empleados para muestrear valores a partir de una función de distribución de probabilidad (PDF, por sus siglas en inglés) que contiene la física que describe el proceso de interacción de las partículas con el medio. Una vez que las PDF son conocidas, se pueden generar historias aleatorias utilizando métodos de muestreo. Si el número de historias generadas es suficientemente grande, se puede obtener información cuantitativa del proceso de transporte de radiación, promediando sobre las historias simuladas.

En las simulaciones Monte Carlo de transporte de radiación, se considera que el medio en el que interactúa la radiación es homogéneo, isotrópico y amorfo, con una composición y densidad conocidos; que las interacciones de la radiación son con un solo átomo y que toda la física del proceso de interacción está contenida en las secciones eficaces de los átomos del medio.

Para explicar el concepto de sección eficaz, considérese una partícula que incide sobre los átomos de un medio en el que existen varios mecanismos de interacción que compiten entre sí y a cada mecanismo es asociado una sección eficaz σ_i . La suma de todas las

secciones eficaces es la sección eficaz total σ_T . El cociente σ_i / σ_T se define como la probabilidad de que la partícula incidente interactúe con el medio por el proceso de interacción i , la suma de las probabilidades de todos los procesos de interacción posibles debe ser 1, lo cual asume que la partícula va a interactuar con el medio con una probabilidad del 100% (Tavernier S., 2010).

Geométricamente, la sección eficaz representa el área efectiva para la colisión, esta área es perpendicular al haz de partículas incidentes y es atravesada por un número de partículas que son las mismas que son dispersadas a un cierto ángulo y pierden una fracción de energía E entre E y $E+dE$. Las dimensiones de las secciones eficaces están dadas en unidades de área por unidad ángulo sólido y energía.

El conjunto de secciones eficaces para los mecanismos de interacción relevantes que determinan las PDF de las variables aleatorias que definen la historia de cada partícula son:

- 1) Camino libre medio entre eventos de interacción.
- 2) Tipo de interacción.
- 3) Energía perdida y deflexión angular en cada interacción.
- 4) Estado inicial de las partículas secundarias emitidas (si las hay).

En el caso de transporte de radiación ionizante existen bases de datos numéricas de las secciones eficaces para cada proceso de interacción como el fotoeléctrico, producción de pares, Compton, etc. (Berger and Hubbell 1987; Cullen *et al.* 1997); así como de los poderes de frenado para electrones y positrones (ICRU Reporte 73) y de los espectros de rayos X (emisión de radiación de frenado Bremsstrahlung) (Kissel *et al.* 1995).

Estas bases de datos son obtenidas generalmente de aproximaciones teóricas y proveen solo información parcial.

En la **Fig.3.1** se muestra una gráfica de los coeficientes másicos de atenuación asociados a los tres procesos principales de interacción de los fotones con la materia a bajas energías. Cabe mencionar que las secciones eficaces dependen de la composición del material y de la energía de los fotones incidentes, por lo que se muestran en el rango de energías en el que

se realizó la simulación MC para este trabajo de tesis y en el material correspondiente a agua.

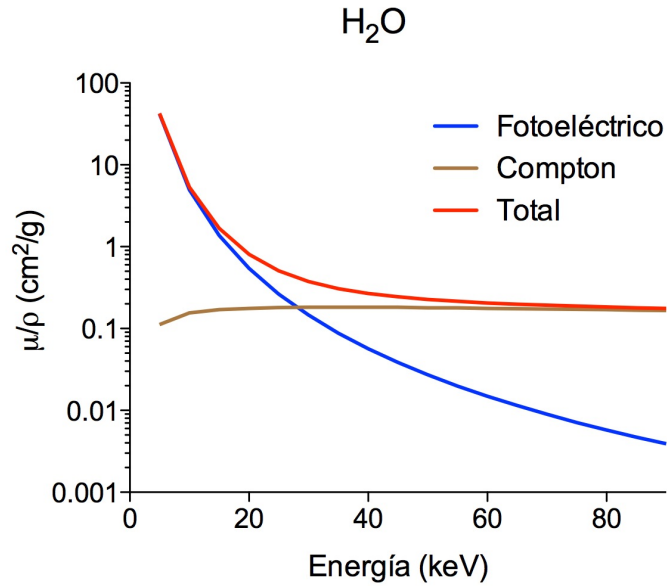


Fig 3.1 Coeficientes másicos de atenuación para el agua.

A la suma de los coeficientes de atenuación parciales correspondientes al efecto fotoeléctrico τ , dispersión Compton σ_C (interacción incoherente), dispersión Rayleigh σ_R (interacción coherente) y producción de pares κ , se le llama coeficiente lineal de atenuación o coeficiente másico de atenuación si está normalizado por la densidad (Attix F.H, 1986).

$$\mu = \tau + \sigma_C + \sigma_R + \kappa. \quad (3.1)$$

Los coeficientes másicos de atenuación μ/ρ se relacionan con la sección eficaz mediante la siguiente ecuación:

$$\mu/\rho = \sigma_T/uA, \quad (3.2)$$

donde u es la unidad de masa atómica, A es la masa atómica del elemento y la sección eficaz esta dada en unidades de barns por átomo.

Selección del tipo de interacción de los fotones

Para seleccionar un tipo de interacción de los fotones en una simulación, se genera un número pseudoaleatorio ξ distribuido uniformemente entre 0 y 1. Si se cumple la condición de que $\xi < \tau/\mu$, entonces se lleva a cabo una interacción fotoeléctrica, si no se cumple entonces se evalúa si se cumple la condición $\xi < (\tau + \sigma_C)/\mu$, si se cumple entonces se lleva a cabo una interacción Compton y si no se cumple se evalúa si se cumple la siguiente relación $\xi < (\tau + \sigma_C + \sigma_R)/\mu$, la cual determinará si se lleva a cabo la interacción Rayleigh. Si ninguna de las relaciones anteriores se cumple entonces se simulará la producción de pares sólo si la energía del fotón es mayor a 1.022 MeV.

En el caso de los fotones sólo existen dos procesos de interacción, la absorción y la dispersión por lo que las cantidades físicas requeridas son los coeficientes de absorción y dispersión, μ_a y μ_s o sus correspondientes secciones eficaces, así como la función de fase $p(\hat{s} \cdot \hat{s}')$, idénticas a las requeridas para resolver la ecuación de transporte vista anteriormente. Estas cantidades están determinadas para cada medio material y para cada longitud de onda de la luz incidente.

A continuación se describen dos métodos de muestreo para determinar el camino libre medio entre eventos de interacción de una partícula, el tipo de interacción y el ángulo en que se dispersa a partir de las PDF. También se describe el método de finalización de la historia de una partícula, la cual acaba cuando esta es absorbida o cuando abandona el medio de estudio. Todo esto es aplicable tanto para el transporte de fotones como de fotones de luz.

Definición del problema

El problema a resolver comienza con una haz infinitamente colimado, que incide perpendicularmente en un medio compuesto de varias capas paralelas e infinitamente largas. Se define un sistema global de coordenadas cartesiano (x,y,z) para rastrear las partículas. Se define también un sistema global en coordenadas cilíndricas (r,ϕ',z) , el cual comparte el eje z con el sistema cartesiano de coordenadas. Este último es utilizado para registrar la absorción de partículas como una función de r y z . La distribución de absorción

de partículas tiene simetría cilíndrica debido a la homogeneidad de cada capa y la alineación axial del haz.

Por último, se define un sistema local movable de coordenadas esféricas, considerando que el plano xy coincide con la superficie del medio y el eje z coincide con el eje del haz, el cual es alineado dinámicamente con la dirección de propagación de la partícula.

La dirección inicial de los cosenos directores es ($u_x = u_y = 0, u_z = 1$), después la dirección es determinada por los ángulos polar θ y azimutal ϕ como sigue:

$$u_x = \text{sen}\theta\text{cos}\phi, \quad (3.3)$$

$$u_y = \text{sen}\theta\text{sen}\phi, \quad (3.4)$$

$$u_z = \text{cos}\theta. \quad (3.5)$$

Este sistema es utilizado para muestrear los ángulos de dispersión. Una vez que el ángulo polar y azimutal son muestreados, estos son convertidos a cosenos directores en el sistema global de coordenadas cartesianas.

3.1.2. Muestreo de una variable aleatoria

Método de distribución inversa

La función de densidad de probabilidad (PDF) $p(\chi)$ define la distribución de χ en el intervalo (a,b) .

Para muestrear χ , se utiliza un valor reproducible basado en su PDF. Primero, se genera utilizando una computadora, un número pseudoaleatorio ξ que esté uniformemente distribuido entre 0 y 1. Después χ es muestreada al resolver la siguiente ecuación:

$$P(\chi) = \int_a^\chi p(\chi)d\chi = \xi. \quad (3.6)$$

El lado izquierdo de la ecuación representa la función de distribución acumulada (CDF, por sus siglas en inglés) $P(\chi)$, luego entonces:

$$P(\chi) = \xi. \quad (3.7)$$

Esta ecuación significa que si $P(\chi)$ es muestreada uniformemente por ξ entre 0 y 1, y la función $P(\chi)$ es invertible, la transformación inversa muestrea correctamente χ , como se ilustra en la **Fig. 3.2**.

Este método de muestreo es conocido como el método de la distribución inversa (IDM, por sus siglas en inglés).

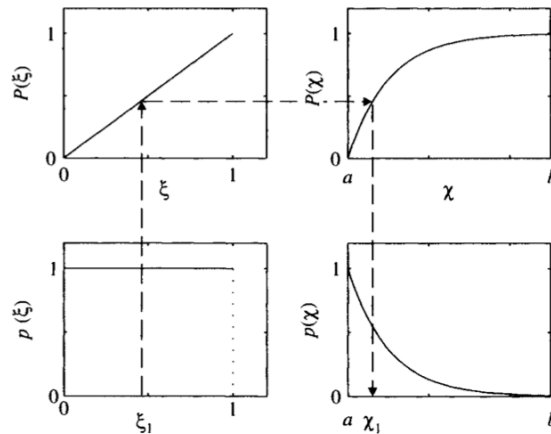


Fig 3.2 Ilustración del método de distribución inversa (IDM) para muestrear una variable aleatoria χ basado en un número aleatorio ξ uniformemente distribuido entre 0 y 1. (Tomada de Wang 2007).

De lo anterior se concluye que:

$$\chi = P^{-1}(\xi). \quad (3.8)$$

La demostración de esta aseveración se encuentra en la referencia (Morín, 1988).

Método de rechazo

En muchos casos las *CDF* son funciones no invertibles por lo que no se puede utilizar el método de distribución inversa. En estos casos uno puede utilizar el método de rechazo.

Este método consiste en la generación de dos números aleatorios ξ_1 y ξ_2 . El primero se utiliza para generar un valor de x en el intervalo $[b - a]$ a partir de la siguiente relación:

$$x = a + \xi_1(b - a). \quad (3.9)$$

El segundo ξ_2 se utiliza para decidir si el valor muestreado x será aceptado. Esto se decide evaluando la función $PDF(x)$ y si $\xi_2 < PDF(x)$ entonces x es aceptado y tomado como un valor de la distribución, de lo contrario, un nuevo valor de x deberá ser generado mediante el mismo procedimiento.

Los siguientes son ejemplos de cómo muestrear una variable aleatoria a partir de una PDF. En el primero (tamaño de paso entre eventos de dispersión) la CDF es invertible y se utiliza el método de distribución inversa. En el segundo (dispersión Compton) se utiliza un método mixto que combina los dos métodos antes mencionados.

3.1.3. Tamaño de paso entre eventos de dispersión de un paquete de fotones

La distancia entre eventos de dispersión se puede calcular a partir de la ecuación que describe la ley de atenuación exponencial (ecuación 1.1) y representa la probabilidad de que una partícula viaje una distancia x antes de sufrir una interacción. Para interpretar esta ecuación como una distribución de probabilidad se requiere normalizarla:

$$\int_0^{\infty} A e^{-\mu_t x} dx = \left[-\frac{A}{\mu_t} e^{-\mu_t x} \right]_0^{\infty} \quad (3.10)$$

$$= \frac{A}{\mu_t} = 1. \quad (3.11)$$

Si suponemos que existen dos procesos de interacción entre las partículas incidentes y el medio, la constante de normalización es:

$$A = \mu_t = (\mu_a + \mu_s) = \mu. \quad (3.12)$$

Esta ecuación se puede generalizar para cualquier número de procesos de interacción, en este caso son dos, absorción y dispersión, donde μ_a y μ_s corresponden al proceso de absorción y dispersión, respectivamente. También podría utilizarse en esta ecuación el

coeficiente lineal de atenuación definido en la ecuación (3.1) cuando se trate de transporte de radiación ionizante. La PDF para muestrear la distancia que viaja una partícula antes de interactuar es:

$$p(x) = \mu e^{-\mu x}. \quad (3.13)$$

Ahora se utilizará el método de la función de distribución acumulada (CDF) para obtener un valor de la distancia de viaje que satisfaga esta función de distribución de probabilidad.

$$P(s) = \int_0^{s_1} \mu e^{-\mu x} dx \quad (3.14)$$

$$= [-e^{-\mu x}]_0^{s_1} \quad (3.15)$$

$$= 1 - e^{-\mu s_1}. \quad (3.16)$$

Entonces se iguala a un número aleatorio ξ entre 0 y 1, el valor de s será un número aleatorio con la distribución de probabilidad dada por la ecuación (1.1) es:

$$\xi = 1 - e^{-\mu s_1} \quad (3.17)$$

donde

$$s_1 = \frac{-\ln(1-\xi)}{\mu}. \quad (3.18)$$

Y como ξ es un número aleatorio entre 0 y 1, $(1 - \xi)$ también lo es, y la ecuación (3.18) es equivalente a

$$s_1 = \frac{-\ln(\xi)}{\mu}. \quad (3.19)$$

Si ahora consideramos un medio compuesto de muchas capas en donde las partículas experimentarían un camino libre medio de muchas capas antes de que ocurra una interacción, entonces tendríamos que la ecuación (3.17) generalizada sería:

$$P\{s > s_t\} = \exp(-\sum_i \mu_i s_i), \quad (3.20)$$

donde los segmentos que la partícula ha atravesado antes de interactuar son sumados; μ_{ti} y s_i son el coeficiente de atenuación y la longitud del segmento i -ésimo y s_t es el tamaño del paso. Igualando la ecuación (3.20) a ξ obtenemos la ecuación:

$$\sum_i \mu_i s_i = -\ln(\xi). \quad (3.21)$$

La ecuación (3.21) es usada para muestrear el tamaño del paso en MC, donde el tamaño del paso es adimensional y es inicializado en el valor de $-\ln(\xi)$. En una interacción, el paquete de fotones experimenta la absorción y dispersión. Como el tamaño del paso es modelado, la simulación está intrínsecamente resuelta en el tiempo.

3.1.4. Dispersión Compton

La interacción Compton se lleva a cabo cuando un fotón interactúa con un electrón de un átomo. El fotón pierde energía y se dispersa. La energía del fotón dispersado $h\nu'$ depende de la energía con la que incide el fotón $h\nu$ y el ángulo de dispersión θ (relativo a la dirección de incidencia) de acuerdo con la siguiente relación:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + (h\nu/m_e c^2)[1 - \cos\theta]} \quad (3.22)$$

Un método muy utilizado para muestrear la energía y dirección del fotón Compton es el desarrollado por Kahn (Kahn *et al.* 1956). Este método está basado en la siguiente ecuación

para la sección eficaz de Klein-Nishina (Brunetti et al. 2004), en la cual se asume que el electrón se encuentra libre y en reposo durante la interacción.

$$\frac{d_e \sigma(\theta)}{d\Omega} = \left(\frac{r_e^2}{2}\right) \left(\frac{h\nu'}{h\nu}\right)^2 \left(\frac{h\nu}{h\nu'} + \frac{h\nu'}{h\nu} - \text{sen}^2\theta\right) \quad (3.23)$$

Donde r_e es el radio del electrón.

Una manera de muestrear el ángulo polar a partir de la ecuación anterior se describe en detalle en (Fulea D. & Cosma C., 2008), el cual consiste en calcular el parámetro w mediante la siguiente relación:

$$w = \left[1 + \left(\frac{h\nu'}{h\nu}\right)^2 - \frac{h\nu'}{h\nu} \text{sin}^2\theta\right] \quad (3.24)$$

El máximo valor que puede valer w es 2. Posteriormente se toma la variable auxiliar $u = 1 - \cos\theta$, con valor máximo de 2, y a partir de la ecuación (3.22) se obtiene:

$$u = \frac{m_e c^2}{h\nu} \left[\left(1 + 2 \frac{h\nu}{m_e c^2}\right)^r - 1 \right] \quad (3.25)$$

Donde r es un número pseudoaleatorio uniformemente distribuido entre 0 y 1.

Se calcula el valor para u y se obtiene el ángulo polar θ de la ecuación:

$$\theta = \text{acos}(1 - u). \quad (3.26)$$

Finalmente, si se cumple que $w > 2r$, entonces el valor θ es aceptado, de lo contrario se repite el proceso.

El ángulo azimutal ϕ , el cual se asume esta uniformemente distribuido en el intervalo $(0, 2\pi)$, es muestreado con otro número pseudoaleatorio ξ :

$$\phi = 2\pi\xi. \quad (3.27)$$

Una vez que los ángulos polar y azimutal son muestreados, la nueva dirección de propagación del paquete de fotones puede ser calculada (Schulz, G. et al. 1960) en el sistema global de coordenadas como:

$$u'_x = \frac{\text{sen}\theta(u_x u_z \cos\phi - u_y \text{sen}\phi)}{\sqrt{1 - u_z^2}} + u_x \cos\theta \quad (3.28)$$

$$u'_y = \frac{\text{sen}\theta(u_y u_z \cos\phi - u_x \text{sen}\phi)}{\sqrt{1 - u_z^2}} + u_y \cos\theta \quad (3.29)$$

$$y \quad u'_z = -\sqrt{1 - u_z^2} \sin\theta \cos\phi + u_z \cos\theta. \quad (3.30)$$

Note que los cosenos directores están en el sistema global de coordenadas, mientras que los ángulos polar y azimutal están en el sistema de coordenadas esféricas local.

3.1.5. Movimiento de una partícula

Una vez que el tamaño de paso s_i ha sido determinado, la partícula se mueve a través del paso. Las coordenadas de la partícula son actualizadas por:

$$x \leftarrow x + u_x s_i, \quad y \leftarrow y + u_y s_i \quad y \quad z \leftarrow z + u_z s_i, \quad (3.31)$$

donde las flechas indican cantidades sustituidas. Las variables a la derecha de la flecha son los nuevos valores.

Absorción de las partículas

El efecto de absorción se incluye utilizando la ley de atenuación exponencial y el número de pasos entre eventos de dispersión. La probabilidad de que una partícula sea absorbida en una distancia d es de $\mu_a d$, por lo tanto, la probabilidad de que la partícula no sea absorbida es de $1 - \mu_a d$. Cada partícula tiene un peso W que corresponde a la intensidad propagada o a la fracción transmitida. El peso de cada partícula se inicializa en 1 y va disminuyendo su valor en cada interacción, debido a la absorción y a los coeficientes de Fresnel en la transición entre diferentes medios. Entonces multiplicando el peso por el factor $1 - \mu_a d$ se toma en cuenta la absorción y el peso debe ser actualizado:

$$\Delta W = (1 - \mu_a d)W \quad (3.32)$$

y

$$W \leftarrow W - \Delta W. \quad (3.33)$$

El peso es la contribución que cada partícula hace a la intensidad total dispersada, cuando el peso es muy pequeño la contribución a la intensidad total puede ser insignificante por lo que se tiene que decidir hasta que punto se va a seguir la trayectoria de la partícula. Para calcular que peso debe asignarse a las contribuciones relativamente pequeñas, se utiliza una rutina llamada "Ruleta rusa" el cual determina cuando deben dejar de seguirse dichas partículas.

3.1.6. Método de la ruleta rusa

Si el peso de una partícula ha sido suficientemente disminuido por muchas interacciones, la propagación de la partícula lleva poca información útil.

La técnica de la *Ruleta rusa* es usada en MC para dejar de seguir una partícula cuando el peso cae a un valor menor a un umbral W_{th} (por ejemplo, $W_{th} = 0.0001$). Esta técnica permite que la partícula sobreviva con un peso dado por mW , (por ejemplo, $m = 10$). En otras palabras, si la partícula no sobrevive la *Ruleta rusa*, esta es finalizada con un peso igual a cero, y si sobrevive, la partícula incrementa su peso de W a mW . Esta técnica se resume matemáticamente de la siguiente manera:

$$W \leftarrow \begin{cases} mW, & \xi \leq \frac{1}{m} \\ 0, & \xi > \frac{1}{m} \end{cases} . \quad (3.34)$$

donde ξ es un número pseudoaleatorio uniformemente distribuido entre 0 y 1. Este método finaliza las partículas de una manera imparcial y al mismo tiempo se conserva la energía.

Capítulo 4

4.1. Reconstrucción Tomográfica

En la técnica de TORX, se obtienen simultáneamente dos imágenes, una correspondiente a la reconstrucción CT y otra a la reconstrucción de la señal de luminiscencia, por lo que pasa por dos procesos de reconstrucción diferentes, ya que en la primera se tiene una señal de transmisión y en la segunda de emisión. Debido a que el proceso de detección y obtención de las proyecciones o el sinograma de la señal luminiscente es similar al de otras técnicas de imagen de emisión, en este trabajo se utilizaron algoritmos que se emplean en la reconstrucción de imágenes en medicina nuclear como PET y SPECT.

4.1.1 Problema matemático de la reconstrucción tomográfica

La reconstrucción de imágenes tomográficas, es el proceso matemático para obtener la distribución tridimensional de coeficientes lineales de atenuación del sujeto de estudio a partir de las proyecciones medidas. Una proyección es la medida mediante detectores de la transmisión de una serie de rayos que pasan a través del sujeto en una misma dirección en un momento dado. La geometría más simple es la geometría de haces paralelos en la cual todos los rayos son paralelos unos a otros.

Matemáticamente se define a la proyección en CT $p_{\theta}(r)$ como:

$$p_{\theta}(x) = -\ln \frac{I_{\theta}(x)}{I_0}, \quad (4.1)$$

donde I_0 es la intensidad del haz incidente e $I_{\theta}(x)$ es la intensidad transmitida al ángulo de proyección θ , en la posición lineal x del haz de rayos X (Natterer, 1986).

Al proceso de colocar todas las proyecciones en un arreglo bidimensional se le llama: *Transformada de Radón Bidimensional* y a dicho arreglo se le conoce como *sinograma* (Bushberg, 2010).

El objetivo de la reconstrucción tomográfica en CT es invertir la transformada de Radón para obtener la distribución de los coeficientes lineales de atenuación, suponiendo que se tiene un haz de rayos X monoenergético.

La reconstrucción tomográfica representa un problema debido a la presencia de ruido en las proyecciones y al proceso de digitalización que se lleva a cabo, por lo que se dice que el problema está mal planteado o mal condicionado (*ill-posed*). Este hecho tiene tres posibles consecuencias:

1. Que no exista solución alguna, debido a la posible degradación de las proyecciones por el ruido.
2. Que exista solución, pero que no sea única. El hecho de disponer solamente de un conjunto finito de proyecciones (conjunto de datos discreto) implica que la reconstrucción no sea única.
3. Que tenga solución pero que el ruido en las proyecciones genere una imagen reconstruida muy ruidosa (amplificación del ruido) (Demoment *et al.*, 1989).

A pesar de lo anterior, cada método de reconstrucción tiene sus métodos de regularización, para garantizar que la solución encontrada se aproximará a la solución ideal.

4.1.2. Métodos de reconstrucción tomográfica

En esta sección se describe de manera general los métodos de reconstrucción existentes y las ventajas y desventajas de unos y otros.

Básicamente, los métodos de reconstrucción se clasifican en tres grupos:

1. Métodos analíticos: La imagen es considerada como una función analítica.
En este caso, el problema se resuelve mediante el teorema de la rebanada central, tiene solución exacta si se tiene la proyección para todos los valores de la variable angular. No obstante, en la práctica se dispone sólo de un número finito de proyecciones, afectadas además por la presencia de ruido, y al aplicar el teorema de la rebanada central para la reconstrucción de este tipo de proyecciones se obtiene una solución aproximada. El ruido en las proyecciones puede ser tratado de distintas maneras; ya sea antes de la reconstrucción y a través del filtrado de las

proyecciones, o posteriormente, con algoritmos de corrección sobre la imagen reconstruida. Por lo anterior, éste método de reconstrucción es denominado de retroproyección filtrada (FBP, *Filtered Back Projection*).

2. Métodos algebraicos: En este caso, se invierte un sistema lineal de ecuaciones mediante algún método algebraico iterativo. Estos métodos reciben el nombre genérico de métodos de reconstrucción algebraicos (*ART- Algebraic Reconstruction Techniques*).
3. Métodos estadísticos: En este tipo de método, se busca resolver un sistema lineal de ecuaciones mediante un método estadístico. El método habitual es el de máxima verosimilitud de la imagen (imagen que tiene la mayor probabilidad de generar las proyecciones obtenidas).

El método de FBP tiene algunas limitaciones, como la aparición de artefactos en la imagen en forma de rayas, en particular en las estructuras muy densas en el caso de la CT o con una alta actividad en PET. En principio los métodos analíticos permiten obtener proyecciones que corresponden perfectamente al objeto de imagen sin embargo en la práctica esto no es cierto debido a la presencia de ruido y a factores físicos como la atenuación. Por el contrario los métodos iterativos (algebraicos y estadísticos) son capaces de modelar el ruido y disminuirlo en la imagen reconstruida. Además es posible manejar modelos físicos más complejos como los procesos de emisión y detección, incluyendo la variación en la atenuación debida a la posición o la resolución dependiente de la distancia. En general los métodos iterativos reducen el ruido y los artefactos de rayas en las imágenes.

La principal desventaja de los métodos iterativos es su velocidad de computo, ya que esta es mucho menor a la del método FBP, sin embargo con algoritmos de aceleración y con computadoras más veloces es posible obtener reconstrucciones en un tiempo aceptable para su uso clínico. (Zaidi, H.,2005).

4.1.3. Métodos analíticos

Existen numerosos métodos analíticos de reconstrucción pero el más utilizado es el FBP. Este método consiste básicamente en revertir los pasos de la adquisición, es decir, durante la adquisición los datos de atenuación a lo largo de la trayectoria del haz colimado de rayos

X son integrados por un detector y durante la retroproyección los valores μ de la proyección se “embarran” en la dirección de la proyección original. Como los datos provienen de una gran número de rayos retroproyectados en la matriz de imagen, áreas de alta atenuación tienden a reforzarse unas a otras, construyendo la imagen en la computadora. Para el caso discreto en el que se cuente con M proyecciones y N detectores, el sinograma discreto obtenido será una matriz de M×N elementos. Para un objeto puntual, la función de esparcimiento a un impulso (*psf*) está dada por:

$$b(r) = \frac{1}{r} \quad (4.2)$$

La imagen se obtiene al realizar la convolución de las proyecciones con $b(r)$.

Las imágenes así obtenidas presentan borrosidad, por lo que deberán ser filtradas para contrarrestar la borrosidad consecuencia del esparcimiento de la señal generada al sumar las retroproyecciones. La operación de convolución definida en el espacio de coordenadas se transforma en una multiplicación en el espacio de Fourier. Multiplicando la transformada de Fourier de $b(r)$, $B(k_x, k_y) = \mathfrak{F}\{b(r)\}$ por un filtro adecuado en el espacio de Fourier y luego calcular la transformada inversa de Fourier, se puede reducir la borrosidad en la imagen reconstruida.

$$\mathfrak{F}\{\mu(x, y)\} = \mathfrak{F}\{b(r)\} \times \text{filtro}, \quad (4.3)$$

$$\mathfrak{F}\{\mu(x, y)\} = \mathfrak{F}\{b(r)\} \times Ak. \quad (4.4)$$

donde A es una constante, por lo que el filtro es una recta en el espacio de Fourier (Bushberg, 2011).

4.1.4. Métodos algebraicos

El método algebraico está basado en el método de Kaczmarz y utiliza el método de sobre-relajación sucesiva el cual es muy conocido en algebra lineal numérica (Ekstrom, M. P. *et al.* 1984).

Los algoritmos de reconstrucción algebraicos resuelven el problema de la reconstrucción, tratándolo como un sistema lineal de ecuaciones que se puede expresar de forma matricial de la siguiente manera:

$$\hat{A}\hat{x} = \hat{b} + \hat{n}. \quad (4.5)$$

La reconstrucción de la imagen es la inversión de dicho sistema, es decir determinar \hat{x} , la cual es una versión discreta del objeto cuya imagen se desea reconstruir. El término independiente \hat{b} representa las proyecciones medidas, es decir, el sinograma ordenado en modo lista (como vector), \hat{n} es el ruido en las proyecciones y \hat{A} es la matriz del sistema, que se explicará en la siguiente sección. El principal problema de la reconstrucción es que las proyecciones tienen dos componentes: la señal y el ruido, y que éstas no se pueden separar antes de aplicar el método inverso.

Una aproximación inicial es ignorar la presencia de ruido. Entonces, el sistema de ecuaciones (4.5) se sustituye por el sistema:

$$\hat{A}\hat{x} = \hat{b}. \quad (4.6)$$

El principio básico de un algoritmo iterativo es encontrar una solución haciendo estimaciones sucesivas. Las proyecciones de la imagen estimada son comparadas con las proyecciones de la imagen medida. El resultado de dicha comparación es utilizado para corregir la estimación anterior, generándose una nueva estimación.

Las técnicas de reconstrucción algebraica (ART, por sus siglas en inglés) en su forma aditiva, están descritas por el siguiente algoritmo (Bruyant, P. P., 2002):

$$\hat{x}_j^{(k+1)} = \hat{x}_j^{(k)} + \frac{\hat{b}_i - \sum_{j=1}^N \hat{x}_{ji}^{(k)}}{N}, \quad (4.7)$$

donde $\hat{x}_j^{(k+1)}$ y $\hat{x}_j^{(k)}$ son la última y anterior imágenes estimadas, respectivamente; N es el número de pixeles a lo largo del i-ésimo haz (rayo); $\sum_{j=1}^N \hat{x}_{ji}^{(k)}$ es la suma de la contribución a la imagen de los N pixeles a lo largo del i-ésimo haz, para la k-ésima iteración; y \hat{b}_i es la proyección medida a lo largo del i-ésimo haz.

En la ecuación anterior podemos observar dos cosas: (1) la nueva imagen estimada es obtenida al sumar un término de corrección y (2) el método de comparación consiste en restar las proyecciones de la imagen estimada a las proyecciones medidas.

Es importante hacer notar que cuando las proyecciones de la imagen estimada son más parecidas a las proyecciones medidas, el factor de corrección tiende a cero.

Los algoritmos existentes difieren en la forma en que las proyecciones medidas y estimadas son comparadas y el tipo de corrección aplicada al resultado de la última iteración. El proceso se inicia con una imagen arbitraria que puede ser de ceros o unos, dependiendo del tipo de corrección que será aplicada, en forma aditiva o multiplicativa.

Otra variación del método algebraico es la técnica de reconstrucción iterativa simultánea (SIRT, por sus siglas en inglés). Este método consiste en corregir de manera simultáneamente cada voxel por todos los rayos que pasan a través de él, es decir que las correcciones son hechas utilizando todas las proyecciones simultáneamente.

Matriz del sistema

La matriz del sistema \hat{A} , también conocida como el “operador de proyección”, debido a que cuando se multiplica por la imagen reconstruida se obtienen las proyecciones y con ellas el sinograma.

El cálculo de la matriz del sistema consiste en determinar la contribución de cada uno de los píxeles de la imagen a la señal detectada en cada píxel del detector y para cada ángulo de proyección. En el caso de las imágenes de emisión, como la formada a partir de la luz emitida por nanopartículas luminiscentes, se puede interpretar a cada elemento de la matriz como la probabilidad de medir la luz generada en un píxel de la imagen en un detector colocado a un cierto ángulo de rotación.

El cálculo de la matriz del sistema puede realizarse de distintas maneras. Experimentalmente se colocan fuentes puntuales en la posición de cada uno de los píxeles de la imagen y se mide la respuesta de los detectores (Gimenez *et al.*2006). Con este método es posible obtener información del proceso de detección que resulta imposible con los otros métodos. Otra manera de calcular la matriz es mediante simulaciones Monte Carlo, modelando la geometría del sistema y utilizando también fuentes puntuales en distintas posiciones.

La matriz del sistema contiene información de la probabilidad de detección debida a la geometría del sistema, la respuesta del detector y otros parámetros físicos.

Cálculo de la matriz del sistema por geometría

Una forma de calcular los elementos de la matriz del sistema considerando una geometría de haces paralelos es trazando líneas paralelas de detección entre los centros de los píxeles y los detectores para cada ángulo de rotación, tal como se muestra en la **Fig. 4.1**, donde se tiene una imagen discreta de 3x3 píxeles y un arreglo de 3 detectores, se muestra la adquisición de dos proyecciones (a 0 y 45 grados), $n_\theta = 2$, utilizando un número de haces paralelos $n_s = 3$, en este caso se tienen un número de bins $n_{bin} = 6$, que corresponden a las posiciones en las que los detectores miden la señal proveniente del objeto imagen (matriz de 3x3 píxeles). En general el número bins se calcula mediante la siguiente expresión:

$$n_{bin} = n_s * n_\theta. \tag{4.8}$$

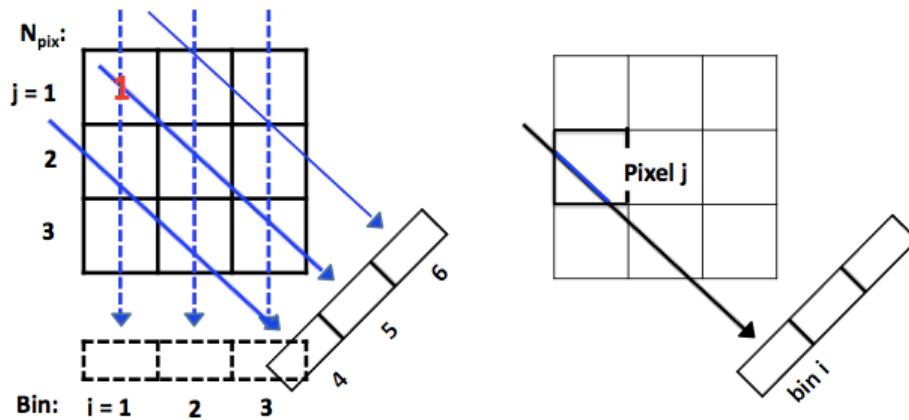


Fig.4.1 Cálculo de la matriz del sistema por geometría (izquierda). Probabilidad de que el pixel j -ésimo contribuya a la señal medida en el bin i -ésimo (derecha).

El elemento a_{ij} de la matriz A esta localizado en la i -ésima fila y la j -ésima columna, y se puede calcular como la proporción de línea que intersecta al pixel j -ésimo (**Fig.4.1**). De esta manera a_{ij} se puede interpretar como la probabilidad de que el pixel j -ésimo contribuya a la señal detectada en el bin i -ésimo, con $a_{ij} = 0$ si la línea no intersecta el pixel j -ésimo.

Cada renglón de la matriz A corresponde al sinograma ordenado en forma de vector (vectorizado) obtenido de la señal proveniente de una fuente puntual colocada en uno de los píxeles del objeto imagen, (en la **Fig. 4.1** se representa como un 1 en el primer píxel). Por lo anterior, el número de renglones de la matriz A es igual al número de píxeles del objeto imagen, y el número de columnas es igual a la longitud del sinograma vectorizado que es igual al número de bins.

$$\dim(A) = n_{bin} \times n_s^2, \quad (4.9)$$

$$\dim(A) = (n_s * n_\theta) \times n_s^2. \quad (4.10)$$

El uso de ceros y unos en la matriz A puede ser interpretado como una decisión binaria, 1 si un píxel contribuye y 0 si no contribuye a la señal detectada en algún bin. Sin embargo, para tener un modelo más realista es deseable modular dicha contribución, para ello los elementos a_{ij} no necesariamente son iguales a 0 y 1, pero pueden tener valores reales entre 0 y 1. Estos valores deben ser elegidos cuidadosamente para tomar en cuenta la geometría de cada adquisición, la respuesta del detector y los fenómenos físicos como la atenuación y la dispersión. La capacidad de considerar fenómenos físicos en un sistema de imagen no ideal es una ventaja de los métodos iterativos respecto al método de FBP.

Métodos de regularización y parámetro de relajación

A continuación se expone como afecta el mal condicionamiento de la reconstrucción tomográfica en los métodos de reconstrucción algebraicos y qué medidas de regularización pueden ser adoptadas.

En primer lugar, se prescinde del ruido bajo la suposición de que si el ruido es pequeño, la solución del sistema, de la ecuación (4.5) será parecida a la solución del sistema de la ecuación (4.6). Sin embargo, por ser un problema mal condicionado, esto no es necesariamente así. El sistema aproximado de la ecuación (4.6) puede no tener solución y, si la tiene, no necesariamente será parecida a la de la ecuación (4.6).

Otro parámetro a determinar es el número de iteraciones que deben realizarse, los diferentes métodos iterativos de reconstrucción tomográfica suelen mostrar una convergencia parcial a la imagen ideal, con un acercamiento en las primeras iteraciones y un distanciamiento posterior si es que el número de iteraciones crece indefinidamente. Se ha observado que la mejor calidad de imagen se obtiene con alrededor de 16 iteraciones (Añe R.P, 2008) y que a partir de este número el ruido en las imágenes aumenta con el número de iteraciones. Por lo anterior, debe ser determinado en cada caso, el instante preciso para detener el proceso iterativo y obtener los mejores resultados.

Se han incorporado tratamientos del ruido para garantizar que la imagen reconstruida no presente una amplificación del ruido, conocidos como métodos de *regularización*. El problema se redefine mediante la introducción de un funcional estabilizador y se busca la función que minimice este funcional en los alrededores de la solución, como, por ejemplo, la minimización de la norma de la solución.

Diversos métodos iterativos de búsqueda del mínimo de un funcional son aplicables a este tipo de problemas, ejemplos de ello son el método del gradiente conjugado (CG: Conjugate Gradient) o el método de Landweber (Strand *et al.* 1974).

La solución consiste en hacer más lento el proceso de convergencia mediante un factor conocido como parámetro de relajación. La relajación de un método iterativo consiste en añadir a los píxeles de la imagen solo una fracción de la corrección correspondiente en cada iteración, determinada por el parámetro de relajación ω :

$$x_j^{(k+1)} = x_j^{(k)} + \omega * \frac{b_i - \sum_{j=1}^N x_{ji}^{(k)}}{N}. \quad (4.11)$$

El parámetro de relajación debe estar comprendido entre 0 y 1, y puede variar de iteración a iteración. Si es próximo a cero, se habla de relajación fuerte o sobre-relajación y si es próximo a 1, de relajación débil o sub-relajación. Debido a que el algoritmo converge lentamente, es posible diferenciar el punto en que el ruido empieza a amplificarse y detener en ese momento el proceso iterativo de reconstrucción.

3.1.5. Métodos estadísticos

Estimación de la Máxima Verosimilitud (MLEM)

Uno de los métodos estadísticos empleados para resolver el problema de la reconstrucción de imágenes con algoritmos iterativos, es el de Estimación de la Máxima Verosimilitud (MLEM, por sus siglas en inglés: Maximum Likelihood Expectation Maximization).

El objetivo de este algoritmo es encontrar una solución que sea la mejor aproximación a x , para el conjunto de proyecciones medidas b , esto es, debe encontrarse la distribución de la señal luminosa promedio \bar{x} del objeto imagen que genere otro conjunto de proyecciones con la mayor verosimilitud a las proyecciones b . Esto puede hacerse utilizando la distribución de Poisson que nos permite calcular la probabilidad de medir un cierto número de fotones, dado el número promedio de emisión de fotones por unidad de tiempo. Cada iteración del algoritmo se divide en dos partes: en la etapa de expectación (E), la formula mide la verosimilitud de una imagen reconstruida dadas las proyecciones medidas, y la etapa de maximización (M), se encuentra la imagen que genera las proyecciones con la mayor verosimilitud a las proyecciones medidas.

El algoritmo de MLEM se describe matemáticamente como:

$$x_j^{(k+1)} = \frac{\bar{x}_j^{(k)}}{\sum_{j=1}^N a_{ij}} + \sum_{i=1}^N \frac{b_i}{\sum_{j=1}^M a_{ij} * \bar{x}_j^{(k)}} a_{ij}, \quad (4.12)$$

donde el factor $b_i / \sum_{j=1}^M a_{ij} * \bar{x}_j^{(k)}$ es el cociente de las proyecciones medidas (señal medida) y la estimación final del número de fotones promedio en el bin i .

La $\sum_{j=1}^N (b_i / \sum_{j=1}^M a_{ij} * \bar{x}_j^{(k)}) a_{ij}$ es la retroproyección del cociente anterior para el píxel j -ésimo. La ecuación (4.4) aplicada píxel por píxel, puede extenderse a toda la imagen e interpretarse como (Bruyant, P. P., 2002):

$$Imagen^{(k+1)} = Imagen^{(k)} \times Retroproyección\ normalizada\ de \left(\frac{Proy_{medidas}}{Proy_{Imagen^{(k)}}} \right). \quad (4.13)$$

El algoritmo de EM puede verse como un proceso en el que en cada iteración se genera una nueva imagen, se simulan sus proyecciones y se comparan con las proyecciones medidas, y el cociente entre estas es utilizado para corregir la imagen y obtener una nueva imagen.

Estimación de la Máxima Verosimilitud con Subconjuntos Ordenados (OSEM)

Este método es una variación del algoritmo de Estimación de la Máxima Probabilidad (MLEM, por sus siglas en inglés: Maximum Likelihood Expectation Maximization) que acelera el proceso de reconstrucción, con este, el conjunto de proyecciones se divide en subconjuntos de proyecciones igualmente distribuidas alrededor del objeto imagen, por ejemplo si se tienen 8 proyecciones, cada 45° en 360° , se puede dividir en dos subconjuntos, cada uno con 4 proyecciones equiespaciadas en 90° . El algoritmo de MLEM es aplicado en cada subconjunto y la primera iteración es completada cuando ambos subconjuntos sean procesados. En este ejemplo se disminuyó el tiempo del proceso a la mitad, cuando el conjunto original de proyecciones se divide en más subconjuntos se reduce considerablemente el tiempo de computo (Kontaxakis, G. *et al.* 2002).

Capítulo 5

Materiales y métodos

5.1. Simulaciones Monte Carlo

La simulación del sistema de Tomografía Óptica estimulada por rayos X se realizó en dos etapas: la primera para el transporte de radiación ionizante en un maniquí y la segunda para el transporte de luz generada por partículas luminiscentes.

5.1.1. Transporte de radiación

La primera parte del trabajo consistió en la simulación del transporte acoplado de electrones y fotones (rayos X) en un maniquí de agua. Para ello se utilizó el código PENELOPE en su versión 2008 (Salvat *et al.* 2008), el cual permite simular el transporte de radiación en materiales arbitrarios y en un amplio rango de energía, desde centenas de eV hasta 1 GeV. El transporte de fotones es simulado bajo el esquema estándar de simulación detallada (evento por evento), mientras que en el transporte de electrones y positrones las historias son generadas combinando dos procedimientos: “evento por evento” para las colisiones fuertes, e “historia condensada” para las colisiones suaves. A esta combinación se le conoce como de Clase II (Berger & Hubbell, 1987), e incluye una serie de parámetros que el usuario puede ajustar en el programa principal que utiliza las subrutinas de PENELOPE. PENELOPE cuenta con un paquete llamado PENGEOM, el cual se encarga de establecer la geometría del sistema y de realizar el seguimiento de las partículas que generan cascadas de electrones y fotones generados aleatoriamente a través de diferentes medios materiales, constituidos por objetos homogéneos limitados por superficies cuadráticas (planos, esferas, cilindros, etc), llamados “cuerpos”.

En este trabajo se utilizó un programa principal que utiliza las subrutinas de PENELOPE, el cual fue desarrollado previamente (Rodríguez *et al.* 2011). Este programa se utilizó para calcular:

1. La distribución de energía depositada por fotones y electrones (en keV) en los diferentes maniqués diseñados. La dosis depositada (en mGy) se obtuvo como la energía depositada por unidad de masa. La masa se calculó como el producto del volumen de los micro-voxeles por la densidad del material que contiene.
2. La contribución a la dosis total de la radiación primaria y la dispersada.
3. Los rayos X transmitidos que inciden en el detector de rayos X.

Este programa requiere cuatro archivos de entrada:

1. Los espectros de energía del tubo de rayos X, para realizar el muestreo de la radiación incidente en el maniquí.
2. El archivo de geometría, en el que se define la forma, dimensiones y materiales del maniquí, mediante superficies cuadráticas y una serie de índices que se vinculan con el archivo de materiales.
3. El archivo de materiales, para cada cuerpo que constituye la geometría del maniquí se define un material mediante las secciones eficaces o coeficientes lineales de atenuación de sus componentes, en el rango de energías utilizadas.
4. El archivo de parámetros del micro-CT, en el cual se puede modificar: la energía máxima de los rayos X, las energías de corte, el tamaño de voxel, el número de historias, de proyecciones angulares, escaneos lineales, geometría del micro-CT y nombre de los archivos de salida.

Espectros de energía de rayos X

Los espectros de rayos X utilizados en la simulación fueron generados usando el modelo semi-empírico de Birch y Marshall (Birch & Marshall, 1979) los cuales fueron comparados con los espectros obtenidos de dos tubos de rayos X de *Oxford Instruments, Apogee serie 5000* y *Ultrabright* (Moya et al. 2010), en un intervalo de operación de los tubos de rayos X de 30 a 90 kVp, un ánodo de tungsteno (W) y un filtrado adicional de 1.0 mm de aluminio **Fig.5.1**. Se utilizó un haz de rayos X gaussiano altamente colimado (pencil beam), con un valor de FWHM de 1mm.

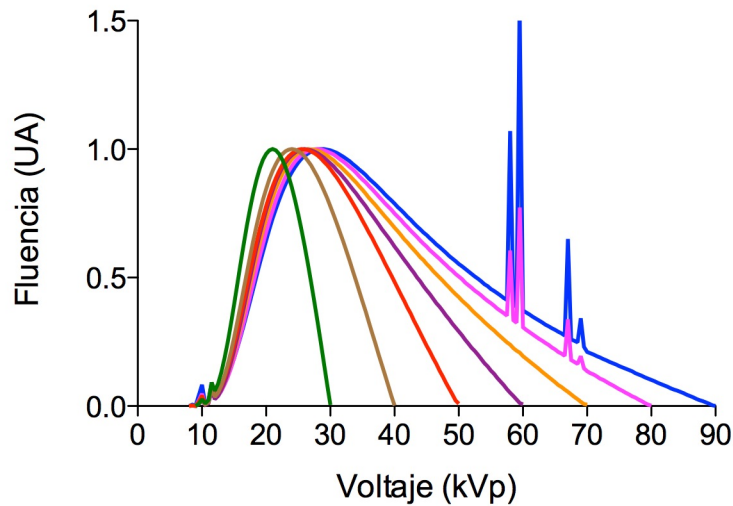


Fig. 5.1 Espectros de rayos X utilizados para la simulación (Birch, 1979).

Cálculo de la distribución de energía y dosis

Se simuló un sistema como el mostrado en la **Fig.1.1**, en el cual se muestra un micro-CT de primera generación, compuesto por un tubo de rayos X, y un detector de panel plano colocado a una distancia de 30 cm del tubo de RX y una distancia fuente-objeto de 20.5 cm. El objeto de estudio es un maniquí cilíndrico de agua, de 30 mm de diámetro y 60 mm de alto, el cual contiene insertos cilíndricos llenos con diferentes concentraciones de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ en agua. Los coeficientes de atenuación del maniquí de agua y de los insertos cilíndricos fueron calculados a partir de los coeficientes de atenuación de sus componentes, tomando en cuenta la fracción por peso para cada concentración de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$. Para cada escaneo lineal y posición angular se calculó la energía depositada en el maniquí (en keV) y la dosis absorbida (en mGy) se obtuvo como la energía depositada por unidad de masa, utilizando voxeles de $250 \mu m^3$, una energía de corte de 5 eV y 100,000 historias por posición lineal del haz. En todas las simulaciones se realizaron adquisiciones de 36 proyecciones cubriendo un arco de 180° en incrementos angulares de 10° , o de 360° en incrementos de 5° . Se simularon 35 escaneos lineales para cada ángulo de proyección, en incrementos de 1 mm, en un tiempo aproximado de un minuto por proyección angular.

Para cada posición del haz, la contribución a la dosis total absorbida en el maniquí debida a la radiación primaria y dispersa fue calculada y registrada, así como la distribución de los rayos X que llegan al detector de panel plano.

5.1.2. Transporte de luz

La segunda parte de la simulación consiste en obtener el sinograma óptico, correspondiente a la señal luminiscente. El esquema de la simulación se resume en la **Fig.5.2**.

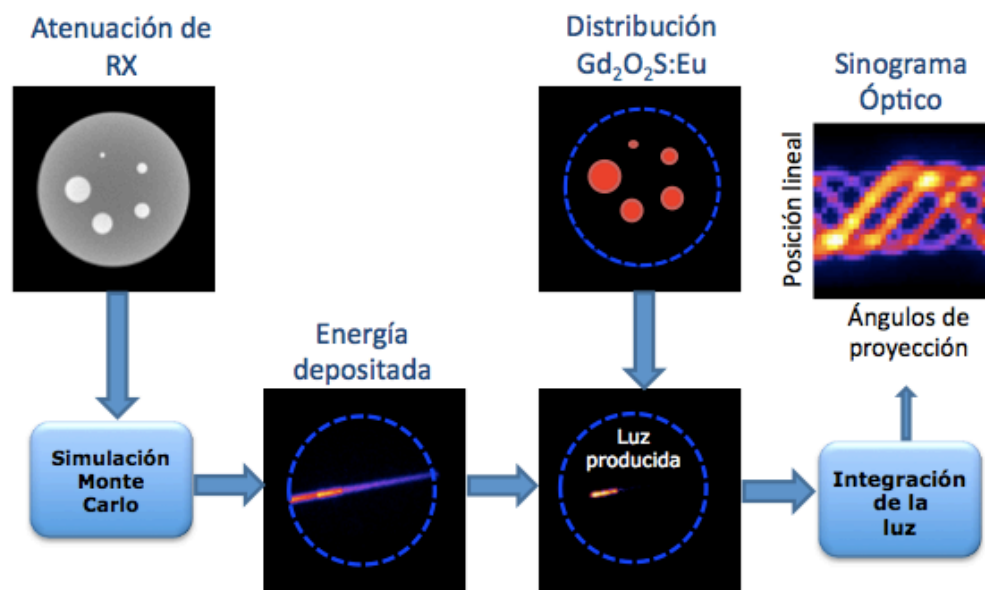


Fig.5.2. Esquema de la obtención del sinograma óptico. Los mapas de distribución de energía depositada y de distribución de la muestra son combinados para obtener la localización de la luz producida, ésta es integrada y asignada a la posición lineal i y angular j del sinograma óptico. (Modificada de Pratx, 2010)

En esta Figura **Fig.5.2**, se muestra que para obtener la ubicación de la producción de luz se requiere conocer el mapa de distribución de energía, el cual se obtuvo, a partir de la simulación de transporte de radiación y la distribución de las partículas luminiscentes en el maniquí, ya que como se explicó anteriormente la luz es producida solo donde se encuentra la muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$, tal como se muestra en la **Fig.5.2** para un haz colimado de rayos X, la luz se genera donde éste se intersecta con la muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$. Posteriormente,

la luz generada es integrada y se asigna este valor a la posición lineal i y a la posición angular correspondientes en el sinograma óptico.

En la técnica de TORX, toda la luz que sale del objeto irradiado es integrada, así que sólo nos interesa calcular la producción de luz en el maniquí a partir de la energía depositada, y también cuantificar la fracción de luz que sale del maniquí, y de aquella que emerge cuánta es medida por el fotodetector.

Cálculo de la producción de luz

Para realizar estos cálculos se hicieron varias suposiciones e idealizaciones.

Se asumió que el número de fotones de luz emitida por las partículas luminiscentes es proporcional a la energía depositada en los insertos. Se consideró una producción de luz de 60 fotones por keV (Carel W.E & van Eijk, 2002), con una eficiencia de producción de aproximadamente 10 % y una longitud de onda $\lambda = 623$ nm, que fue la longitud de onda medida a la que se tuvo el pico más alto en el espectro (**Fig. 6.13**).

Para calcular la fracción de luz que emerge del maniquí se modificaron los programas escritos en lenguaje de programación C: mcxyz y mc321 (Keijzer *et al.* 1998), en el cual se realiza la simulación del transporte de luz a partir de una fuente puntual e isotrópica, en un medio infinito y homogéneo. Con este programa se obtuvieron gráficas de fluencia como función de la distancia a la fuente, para un determinado número de historias o de fotones de luz lanzados, y con esta información se logró determinar la fracción de fotones que emergen de la superficie del maniquí de los que son lanzados inicialmente. Para el cálculo anterior, se toma como premisa que todos los fotones que emergen de la superficie del maniquí son detectados, lo cual es una idealización del sistema, ya que el proceso de interacción de la luz cuando cambia de un medio a otro es más complejo, debido a la refracción de la luz, por lo que en este cálculo se considera que la luz es detectada con fotodetectores que se acoplan perfectamente a la superficie del maniquí evitando de este modo definir fronteras, lo cual experimentalmente podría aproximarse mediante el uso de fibras ópticas acopladas a la superficie del maniquí utilizando grasa óptica.

5.1.3. Diseño, elaboración de maniqués y adquisición de datos

Para realizar la validación de las simulaciones Monte Carlo de la cual se hablará más adelante, se requirió diseñar y construir maniqués, para ello se eligieron como materiales de estudio, el polietileno y el gel de agarosa, lo anterior por dos razones principales:

1. Los coeficientes de atenuación de rayos X de estos materiales son similares a los del agua, lo cual se comprobó mediante la adquisición de una imagen de CT del maniquí de calibración, el maniquí fue llenado con un gel de agarosa al 1% en agua y agua pura. Al comparar el valor de las unidades Hounsfield (HU) obtenidas para cada material resultaron ser prácticamente iguales dentro de su intervalo de incertidumbre, las imágenes CT fueron obtenidas con el micro-CT del laboratorio de Física Médica del IFUNAM (Martínez, 2010).
2. Los geles de agarosa mezclada con intralipid y tinta china se han utilizado ampliamente en otros trabajos (Li *et al.* 2013) como modelo de estudio para el transporte de luz, debido a que esta combinación tiene propiedades ópticas similares a las del tejido biológico.

Las pruebas iniciales se realizaron con micropartículas de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ disueltas en distintos disolventes tales como etanol, metanol, acetona, dimetilsulfóxido y agua, en la mayoría de ellos la solubilidad fue parcial para la concentración de una disolución *stock* que se planeaba utilizar, resultando una mezcla homogénea solo por un periodo de tiempo de aproximadamente un minuto, después del cual las partículas suspendidas en el agua se precipitan al fondo del recipiente. Por lo anterior, se decidió utilizar agua como disolvente en combinación con 1% de agarosa (un polímero de azúcares soluble en agua a 60°C que gelifica cuando la temperatura disminuye) con el fin de proporcionar una matriz semisólida donde se encuentren distribuidas homogéneamente las micropartículas de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ a las concentraciones deseadas. Se construyó un maniquí cilíndrico de polietileno con 8 cavidades igualmente cilíndricas, en el cual el eje de las cavidades se encontró a la misma distancia radial del eje del cilindro principal. El maniquí de polietileno fue fabricado en el taller mecánico del IFUNAM. Cada una de las cavidades de 0.35 cm³, fueron llenadas con $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ a concentraciones de 10, 8, 6, 4, 2, 1 y 0 mg/ml en geles de agarosa al 1%. Una

de las 8 cavidades fue llenada con agua, a este maniquí se le llamó de calibración, ya que fue diseñado para realizar la curva de calibración en unidades Hounsfield de las diferentes concentraciones de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$.

La preparación del gel de agarosa con las diferentes concentraciones de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ se describe a continuación:

Preparación de maniquí de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ con matriz de agarosa

Una masa de 200 mg de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ (UKL63/UF-RI), de tamaño medio 2.5 μm , sintetizadas por Phosphor Technology Ltd, London, fue pesada y disuelta en 2 ml de agua desionizada ultrapura para obtener una disolución *stock* a concentración de 100 mg/ml. Por otra parte se preparó una disolución al 1% m/v de agarosa (UltraPure™ Agarose, Cat. no. 16500-500 Invitrogen) usando agua desionizada ultrapura como disolvente. Para favorecer la disolución de agarosa se procedió a calentar la disolución en baño de agua a 60°C durante 5 minutos. Se prepararon seis diferentes disoluciones a concentraciones decrecientes tal como indica la **Tabla 1**. Cada disolución se depositó en uno de los seis pozos del cilindro de polietileno perfectamente identificados. La gelificación total de la agarosa se obtiene 30 minutos después.

$$C_1 V_1 = C_2 V_2. \tag{5.1}$$

Donde C_1 y V_1 , son la concentración y el volumen de la disolución *stock*, y C_2 y V_2 , son la concentración que se desea obtener y el volumen que se debe extraer de la disolución *stock*, respectivamente.

Tabla 1. Volúmenes utilizados de agarosa al 1% y de la disolución *stock* de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$.

No. cil.	Vol. Agarosa 1% (μl)	Vol. Stock (μl)	Vol. Final (μl)	$Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ [mg/ml]
1	720	80	800	10
2	736	64	800	8
3	752	48	800	6
4	768	32	800	4
5	784	16	800	2
6	792	8	800	1

Medidas del espectro de emisión de luz

Para realizar las simulaciones de transporte de luz fue necesario determinar el valor de la longitud de onda (λ) de la luz emitida por las partículas luminiscentes, ya que las propiedades ópticas de la luz dependen de su λ . Se utilizó un espectrómetro Ocean Optics USB4000 para medir el espectro de emisión de una muestra de micropartículas de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$. La muestra se colocó en un *cuvette* óptico de plástico Ependorff acoplado a la fibra óptica del espectrómetro (**Fig.5.3**). La muestra fue irradiada por un haz de rayos X durante 2 s a 50 KV y 1 mA, en condiciones de oscuridad, la luz emitida se pudo observar a simple vista, sin embargo, no se obtuvo una señal en el espectrómetro debido al ruido en la señal. Se utilizaron diferentes maniqués de los descritos anteriormente, a diferentes concentraciones de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ en la matriz de agarosa, en recipientes de polietileno y de vidrio. Se determinó la mayor cantidad de luz era emitida cuando se utilizaba únicamente el polvo de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$. Posteriormente, se repitió el experimento en las mismas condiciones pero ahora utilizando una lámpara compacta de luz ultravioleta (UV) UVGL25 115 V, 4 W, la cual fue utilizada en la modalidad de longitud de onda larga, de 365 nm. Al estimular la muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ con la luz UV se obtuvo el espectro de emisión de la muestra (**Figura 6.13**). La resolución de longitud de onda del espectrómetro es de ≈ 1.5 nm.

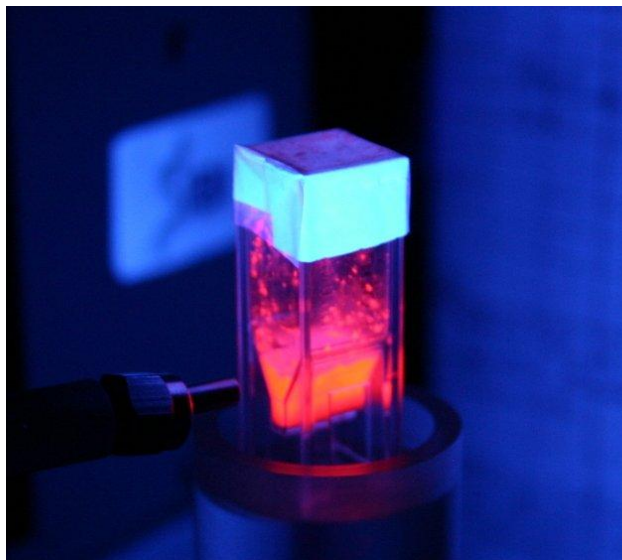


Fig.5.3. Medida del espectro de emisión de la muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$.

Adquisición de imágenes en un micro-CT

La imagen de microtomografía del maniquí de calibración (**Fig.5.4**) descrito anteriormente se obtuvo utilizando el micro-CT construido en el laboratorio de Física Médica del IFUNAM. Este consta de un tubo de rayos X Oxford Instruments con ánodo de tungsteno, y filtrado adicional de 1.0 mm de Al, un detector de panel plano de 5x10 cm de área, con un tamaño de píxel de 50 μ m. Este cuenta con una pantalla de Gd₂O₂S:Tb (Oxisulfuro de gadolinio dopado con Terbio) sobre los fotodiodos. El detector se encuentra a una distancia de 30 cm del tubo de rayos X. Un motor rotatorio colocado entre el tubo de rayos X y el detector a una distancia de 5cm del detector se utiliza para rotar la muestra a una velocidad controlada mientras que el detector y tubo de rayos X permanecen fijos. La adquisición de las imágenes se controla mediante una computadora con una interfaz gráfica, programada en LabVIEW (Martínez, 2010) que envía las señales de control a los dispositivos y permite almacenar las imágenes obtenidas. Los parámetros principales a definir son la corriente y el voltaje de operación del tubo de rayos X, el ángulo de la órbita que recorrerá el objeto (de 0° a 360°) y el número de proyecciones que se tomarán.

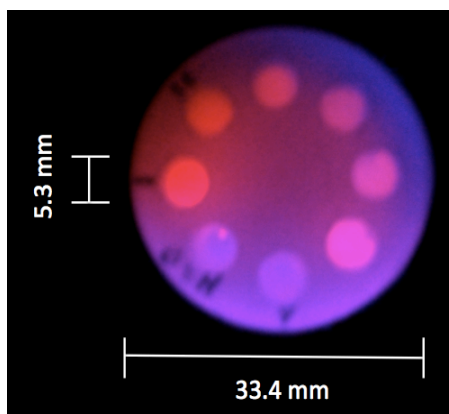


Fig.5.4. Maniquí de calibración con concentraciones decrecientes de Gd₂O₂S:Eu³⁺.

Se adquirieron 360 imágenes del maniquí de calibración con pasos de 1 grado con un haz de 50 kVp y 1 mm de Al de filtrado adicional. Se realizó la reconstrucción tomográfica utilizando el método de Feldkamp (Feldkamp *et al.* 2009) usando un filtro de corte tipo Hanning con frecuencia de corte de 0.7.

5.1.4. Reconstrucción y análisis de las imágenes de TORX

A partir de los sinogramas obtenidos de la simulación, se realizó la reconstrucción de las imágenes utilizando los métodos: Retroproyección filtrada FBP y la técnica de reconstrucción algebraica (SART) los cuales fueron explicados en el Capítulo 4. Los programas de reconstrucción de las imágenes fueron realizados en Matlab.

Análisis de imágenes con imageJ

Las imágenes reconstruidas a partir de los sinogramas obtenidos tanto de las simulaciones como de los datos experimentales fueron analizadas utilizando el software libre *imageJ* 1.46r (Ferreira & Rasband, 2012). Este programa es utilizado para realizar procesamiento de imágenes así como para analizarlas y medir la calidad de la imagen, ya que es posible sustraer, sumar o promediar dos o más imágenes. Este programa permite medir varios parámetros, entre ellos, el valor promedio, la mediana, el máximo, el mínimo, la desviación estándar, etc., de la intensidad de los píxeles contenidos en una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés), la cual puede ser circular, rectangular o de forma arbitraria. Lo anterior se puede hacer sobre una imagen o varias imágenes.

Con la finalidad de obtener una relación de la dosis absorbida en un blanco de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ como función del voltaje se obtuvieron las imágenes de un maniquí cilíndrico de agua con un inserto cilíndrico de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ a una concentración de 10 mg/ml, a diferentes voltajes de operación de un tubo de rayos X. Las imágenes fueron analizadas utilizando un corte transversal del maniquí. Tomando una ROI circular dentro del inserto de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ se obtuvo el valor promedio y se realizó una gráfica del promedio de la señal en el inserto como función del voltaje al que fueron obtenidas las imágenes.

Para obtener la relación de dosis absorbida como función de la concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$, se adquirió la imagen del maniquí de calibración descrito anteriormente a un voltaje de 50 kVp, se tomaron ROI's circulares dentro de cada inserto y con el valor promedio de la dosis se realizó una gráfica de estos como función de la concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$.

5.1.5. Validación de las simulaciones Monte Carlo

A partir de la imagen tomográfica del maniquí de calibración adquirida con el micro-CT antes mencionado se calculó el valor promedio de tono de gris utilizando el programa *ImageJ* en las regiones de interés correspondientes a cada concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$. Con los valores obtenidos se realizó una gráfica de tonos de gris como función de la concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$. La misma gráfica se realizó con los valores de tono de gris de la imagen obtenida de la simulación del mismo maniquí y con las mismas concentraciones.

Aunque el programa de simulación Monte Carlo utilizado en esta tesis ya ha sido validado previamente (Rodríguez *et al.* 2011), en este trabajo se compararon los valores de tono de gris de una imagen adquirida experimentalmente con los de la imagen obtenida de la simulación del mismo maniquí y a las mismas concentraciones. Los valores de tonos de gris de ambas imágenes fueron normalizados respecto al valor de tono de gris del agua.

Los resultados muestran una correspondencia entre los datos experimentales y los de la simulación (Fig. 6.6).

5.1.6. Evaluación de la calidad de imagen del sistema de TORX

Con la finalidad de evaluar la calidad de imagen esperada en un sistema de TORX se midieron distintos parámetros en las imágenes obtenidas a partir de la simulación como son la resolución espacial, el contraste, los coeficientes de recuperación (RC, por sus siglas en inglés) entre otros.

Determinación de los parámetros de calidad de imagen

La medida del contraste (diferencia entre señales) en las imágenes se realizó siguiendo la siguiente ecuación:

$$C = \frac{I_o - I_f}{I_f}, \quad (5.2)$$

la cual describe en la intensidad relativa al fondo, donde I_o y I_f son la intensidad promedio en el objeto de estudio y en el fondo, respectivamente.

Una manera común de cuantificar el nivel de ruido en una imagen es mediante el cociente Señal-Ruido, *Signal to Noise Ratio* (SNR), en este trabajo se midió mediante la ecuación:

$$SNR = \frac{I_o}{\sigma_f}, \quad (5.3)$$

en donde σ_f es la desviación estándar de la señal promedio en el fondo, la cual es una estimación del ruido.

El problema con el SNR es que este no revela nada acerca del efecto del ruido en nuestra capacidad de distinguir objetos en una imagen, porque la visibilidad depende del contraste. Un parámetro más útil es el cociente Contraste- Ruido, Contrast to Noise Ratio (CNR):

$$CNR = \frac{I_o - I_f}{\sigma_f}. \quad (5.4)$$

En esta expresión el ruido es medido como la desviación estándar en la región del fondo y el contraste como la diferencia de intensidades promedio entre el objeto y el fondo.

Actualmente existen diferentes expresiones para calcular el SNR y el CNR en una imagen, en esta tesis se utilizaron las definidas en (Bourne R *et al.* 2010).

El criterio de Rose (Rose, 1973) demuestra que para que un objeto pueda distinguirse en una imagen el SNR debe ser mayor o igual a 5 y que la visibilidad del objeto se pierde conforme el SNR tiende a cero.

Para estimar la resolución espacial del sistema se simuló un maniquí micro-Derenzo. Éste es básicamente un cilindro de 30 mm de diámetro, con insertos cilíndricos de diferentes diámetros (2.5, 2, 1.5, 1.25, 1.0 y 0.8 mm) y 60 mm de alto. La separación entre los insertos cilíndricos es de dos veces su diámetro (ver **Fig. 6.12a**).

Capítulo 6

Resultados y discusión

6.1. Simulaciones MC de transporte de radiación

6.1.1. Mapas de distribución de dosis

En la Fig.6.1 se muestran los mapas de distribución de dosis en un maniquí cilíndrico de agua con un inserto de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ a una concentración de 1 mg/ml en agua, generados por un haz de rayos X de 50 keV. Se muestra por separado la contribución de los rayos X primarios y la de los dispersados.

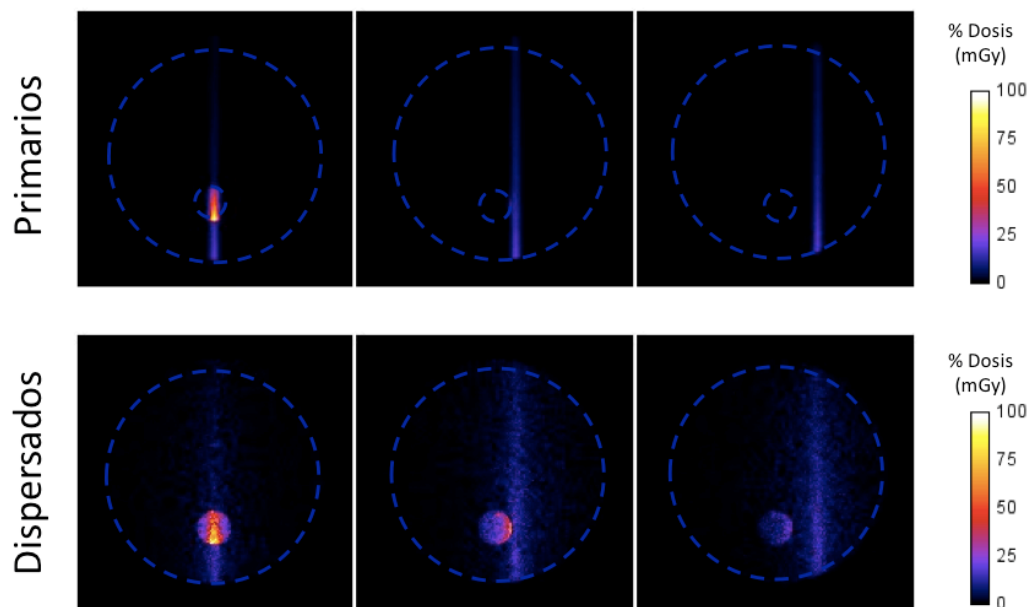


Fig. 6.1 Distribución de dosis de un haz colimado de rayos X, (arriba) contribución de la radiación primaria y dispersa (abajo). La escala de intensidad esta normalizada con respecto al máximo valor de dosis obtenido de 137 mGy.

En esta imagen se observa que existe una mayor dosis en el inserto que en la zona circundante (fondo), lo que se indica con una mayor intensidad en la escala de color en el inserto. El cociente entre la dosis medida en el inserto y la dosis medida en el fondo fue

menor a 2 para una concentración del inserto de 1 mg/ml de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ y éste cociente se incrementó a 6 a una concentración de 10 mg/ml.

Además, en la **Fig.6.1** se observa que a pesar de que el haz primario aún no cruza por el inserto de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$, éste ya está absorbiendo dosis debido a la radiación dispersa. Esta última observación motivó el estudio de la contribución dispersa a la dosis absorbida en el inserto y su repercusión en la calidad de las imágenes obtenidas con ésta técnica.

6.1.2. Relación de la dosis y señal luminiscente como función del voltaje.

En la **Fig.6.2** se muestra el gráfico de la dosis absorbida en el inserto (en mGy) como función de la energía del haz de rayos X a la que fue obtenida la distribución de dosis. Aquí se muestra la dosis debida a la contribución de los rayos X primarios en rojo y la de los secundarios o dispersados en azul, así como de la suma de ambos, indicado como total en negro para una concentración fija de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ de 1 mg/ml y un kerma de aire a la entrada del haz de 1 mGy. Los valores de la pendiente de los ajustes lineales para primarios, dispersados y total fueron de 1.562 ± 0.1149 , 0.655 ± 0.0589 y 2.217 ± 0.1742 mGy/kV.

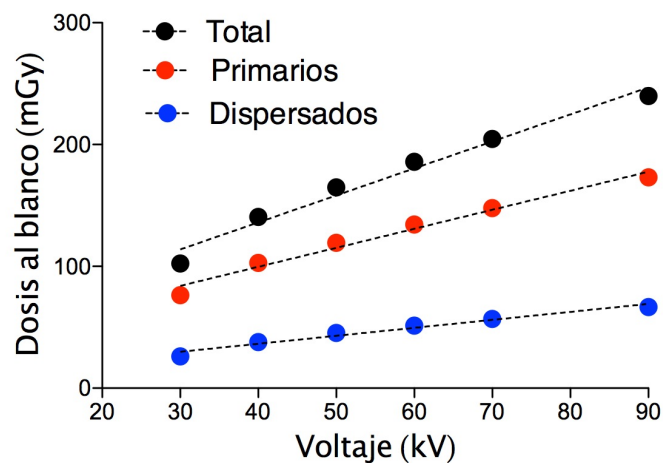


Fig. 6.2 Dosis al blanco (inserto) como función del voltaje del tubo de rayos X.

En la **Fig.6.2** se puede observar que la dosis absorbida por el inserto se incrementa linealmente en función del voltaje. El incremento de la dosis como función del voltaje ya ha sido reportado en otros estudios (Bushberg *et al.* 2011). Este comportamiento se explica debido a que a estas energías predomina el efecto fotoeléctrico, de tal manera que la mayor

parte de la energía del fotón es transferida a un fotoelectrón. Al aumentar la energía del haz de rayos X, se aumenta con ello la energía del fotoelectrón. Además, éste electrón tiene un mayor alcance, lo cual incrementa la ionización en el medio a través de la generación de electrones secundarios de menor energía y por consiguiente deposita una mayor dosis en el medio. Dado que la luz generada por las partículas luminiscentes es proporcional a la dosis depositada, esta también se incrementa linealmente con el voltaje. En este sentido, se encontró que la contribución de la dosis de radiación dispersa a la dosis total fue incrementándose desde un 25% hasta un 28% en función del voltaje, lo cual concuerda con lo esperado teóricamente, ya que es sabido que a menor energía existe una mayor probabilidad de efecto fotoeléctrico y que al aumentar la energía se incrementa la probabilidad de interacciones Compton. Dicha contribución resulta importante pues podría limitar o tener un efecto en la resolución espacial de la técnica, ya que la radiación dispersa que interactúa con el inserto genera luminiscencia relativamente lejos de la trayectoria del haz primario. En esta técnica, la luz es integrada y asociada a la posición lineal y angular del haz primario; por lo tanto la luz generada por la radiación secundaria contribuye durante el proceso de reconstrucción de la imagen con la presencia de señal de fondo en regiones fuera del inserto.

En trabajos experimentales de dosimetría en micro-CT con animales pequeños se han reportado medidas del Índice de Dosis en Tomografía Computarizada (CTDI) en maniqués de ratón (30 mm de diámetro), con valores de entre 150 y 250 mGy, aproximadamente, dependiendo de la región anatómica de que se trate (Vrieze *et al.* 2012). Tanto en trabajos experimentales como en cálculos realizados con Monte Carlo se han reportado dosis en micro-CT en el rango de 17-760 mGy por estudio, dependiendo de los parámetros de adquisición. En esta tesis se reportan dosis promedio al blanco, de entre 102.3 ± 10.3 y 239.9 ± 13.5 mGy, la cual es similar a la reportada en los trabajos referidos anteriormente.

Actualmente permanece en discusión si los valores altos de dosis en micro-CT afectan los resultados de los estudios en radiobiología. La dosis impartida con esta técnica de imagen es relativamente alta, en consecuencia en el futuro deberá ponerse atención en los parámetros de adquisición para que la dosis sea tan baja como razonablemente sea posible (principio ALARA) con respecto a la calidad de imagen y de este modo evitar posibles

efectos adversos que interfieran con los parámetros biológicos estudiados, sobre todo en estudios longitudinales con el mismo animal.

6.1.3. Relación de la dosis y señal luminiscente como función de la concentración de partículas luminiscentes.

En la **Fig.6.3 a)** y **Fig.6.3 b)** se muestra la reconstrucción de las imágenes CT y de TORX de un maniquí de calibración, el cual es un cilindro de agua con 8 cavidades cilíndricas llenas de $Gd_2O_2S:Eu$ a concentraciones de 10, 8, 6, 4, 2, 1, 0.1 y 0.01 mg/ml en agua.

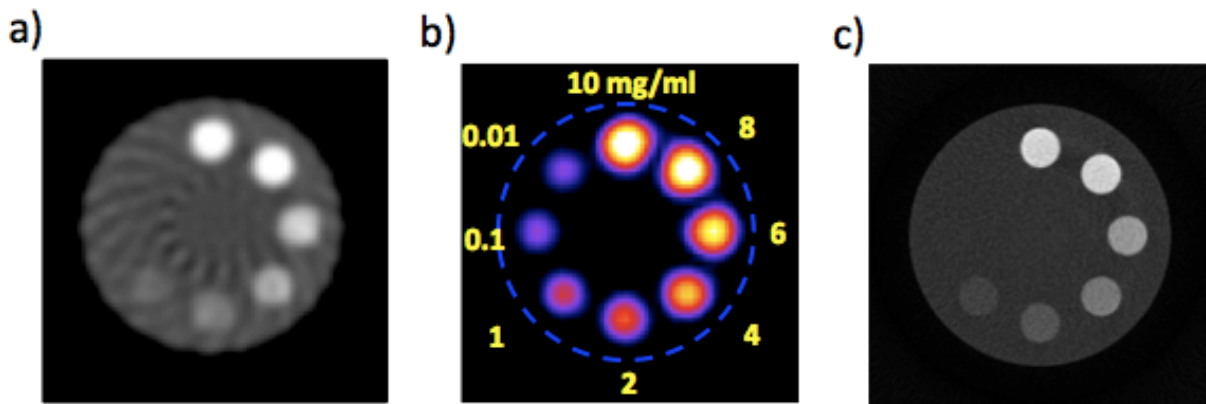


Fig. 6.3 Reconstrucción CT (a) y de la señal de luminiscencia (imagen TORX) (b) utilizando FBP con una geometría de haz paralelo. (c) Reconstrucción CT utilizando una geometría de haz de abanico.

La imagen de CT fue reconstruida utilizando una geometría de primera generación con 35 haces paralelos y en 36 proyecciones angulares, cubriendo un intervalo angular de 360° . En estas figuras se observa que todos los insertos de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ son visibles en la imagen de TORX, mientras que en la imagen de CT las últimas dos concentraciones 0.1 y 0.01 mg/ml ya no son visibles. Cabe señalar que la imagen de CT **Fig.6.3a** presenta artefactos que son debidos a que durante la simulación se utilizó un número relativamente pequeño de historias, así como pocas proyecciones. Por lo anterior, se realizó otra reconstrucción CT del mismo maniquí utilizando una geometría de haz de abanico para incrementar la fluencia de fotones y ver si esto mejoraba la detectabilidad de los insertos con menor concentración en la imagen, lo cual no ocurrió. Aunque mejoró la calidad de la imagen, no se incrementó la detectabilidad, lo cual demuestra que la TORX tiene una mayor sensibilidad que la micro-CT.

En la **Fig.6.4** se muestra que la señal luminiscente se incrementa linealmente como función de la concentración de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ a un voltaje de operación del tubo de rayos X de 50 kVp y una fluencia de 10^5 fotones/mm². Este resultado es debido a que, a concentraciones de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ mayores, los insertos presentan una mayor atenuación de los rayos X, por lo que reciben una mayor dosis. Del ajuste lineal se obtuvo una pendiente de 0.0744 ± 0.0027 UAml/mg.

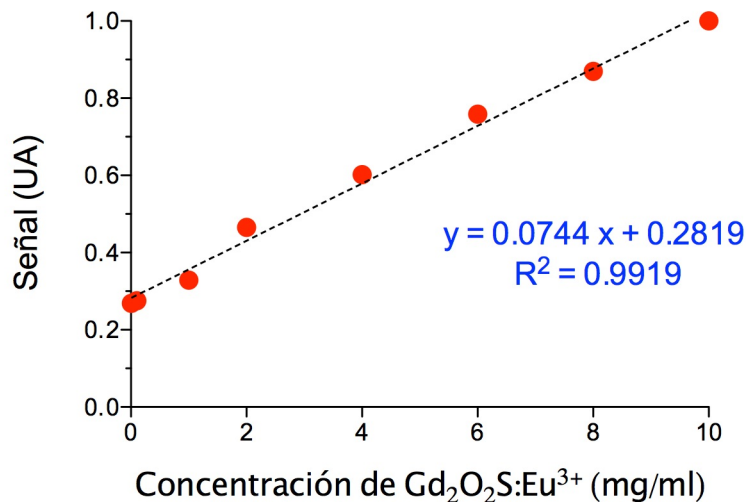


Fig. 6.4 Curva de calibración de la señal luminiscente como función de la concentración a un voltaje fijo de 50 kVp a una fluencia constante de 10^5 fotones/mm².

6.1.4. Validación de la simulación Monte Carlo utilizando un maniquí de calibración

Aunque el programa de simulación Monte Carlo utilizado en esta tesis ya ha sido validado previamente (Rodríguez *et al.* 2011), en este trabajo se realiza por primera vez un estudio sistemático de su aplicación en la evaluación de la técnica de imagen de TORX. Por lo anterior, es necesario comparar los resultados obtenidos con la simulación con los medidos experimentalmente.

En la **Fig.6.5** se muestran las imágenes reconstruidas del maniquí de calibración a partir de los datos obtenidos experimentalmente en el micro-CT con que se cuenta en el laboratorio y los obtenidos de la simulación Monte Carlo.

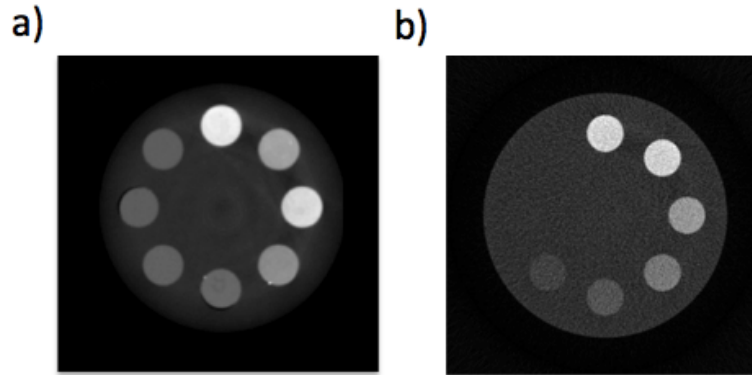


Fig. 6.5 Imágenes del maniquí de calibración reconstruidas a partir de los datos obtenidos experimentalmente en el micro-CT (a) y de la simulación Monte Carlo (b).

En la **Fig.6.6** se muestra la señal (tono de gris) como función de la concentración de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ de las dos imágenes reconstruidas. Los valores obtenidos fueron normalizados respecto a el valor máximo de tono de gris para poder comparar los resultados. En esta gráfica se muestra que la relación es lineal, con una pendiente de 0.06681 ± 0.0054 UAml/mg para los datos de simulación, y de 0.06998 ± 0.0059 UAml/mg para los datos experimentales.

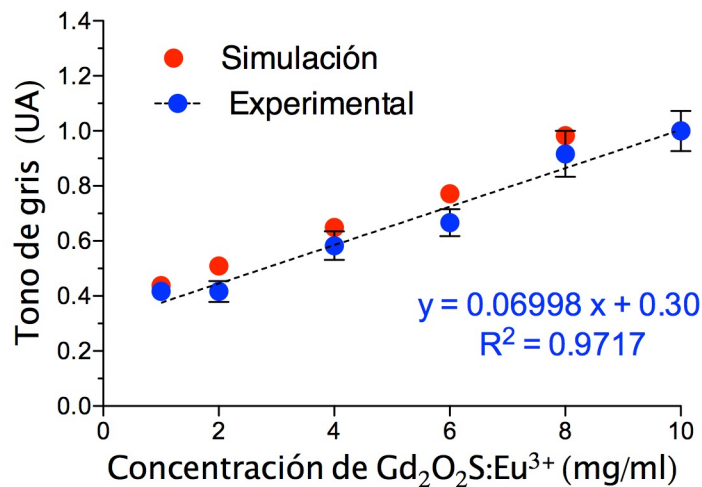


Fig.6.6 Tono de gris como función de la concentración de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$ de medidas experimentales (azul) y de imágenes obtenidas mediante simulación MC (rojo).

Estos resultados son consistentes con cálculos Monte Carlo realizados previamente (Li *et al.* 2013). A esta función se le llamó curva de calibración debido a que mediante una imagen de

micro-CT se podría determinar mediante el valor de tono de gris en una región, a que concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ corresponde.

6.1.5. Corrección de artefactos

En la **Fig.6.7** se observa la reconstrucción de TORX de una sección del maniquí de calidad de imagen NEMA NU4 utilizando el método de reconstrucción de FBP. En este maniquí se tienen insertos de una misma concentración de 1 mg/ml de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ pero de diferentes diámetros. La imagen se obtuvo a un voltaje de 50 kVp.

En la **Fig.6.7a** se puede observar que la imagen presenta una distorsión, ya que los insertos que deberían verse circulares se observan alargados, este es un efecto muy similar al observado en las imágenes de SPECT, en las cuales se presentan distorsiones debidas a las diferencias de atenuación de la radiación dependiendo de la cantidad de tejido entre la fuente de emisión y el detector (gamma cámara). La corrección de estos artefactos se realiza utilizando el método de imágenes conjugadas, para lo cual se requiere adquirir imágenes en proyecciones opuestas cubriendo un intervalo angular de 360° alrededor del objeto. En la **Fig.6.7b** se muestra la imagen corregida utilizando el método de imágenes conjugadas (Cherry *et al.* 2012), en el cual se aplicó el promedio geométrico de la señal para reducir los efectos de atenuación de la señal luminiscente.

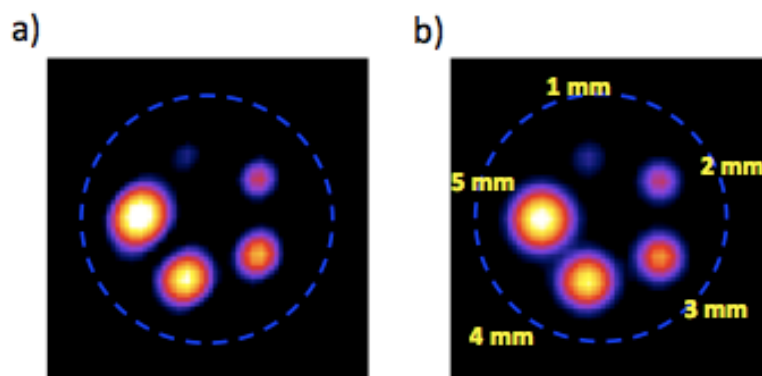


Fig.6.7 Reconstrucción TORX del maniquí de calidad de imagen NEMA-NU4. Muestra el efecto de distorsión por atenuación (a) y su corrección utilizando el método de imágenes conjugadas (b).

La razón por la cual se presenta el efecto de atenuación en la imagen TORX es que, debido a la atenuación y endurecimiento del haz de rayos X al atravesar el medio, la distribución del depósito de energía en el medio (maniquí) para cada haz de rayos X no es homogénea, y

dato que la cantidad de luz producida está ligada a la cantidad de energía depositada, la cantidad de luz producida en proyecciones opuestas no es la misma aún cuando en ambas proyecciones el haz atraviese la misma cantidad de partículas luminiscentes.

6.1.6. Algoritmos de reconstrucción iterativa y calidad de imagen

Como se explicó en el Capítulo 5, los métodos iterativos presentan grandes ventajas respecto a los métodos analíticos en cuanto a la calidad de las imágenes sin embargo, uno de los factores que determinan la calidad de las imágenes reconstruidas por este método es el número de iteraciones que se realizan.

En esta sección se presenta el análisis de un método de reconstrucción de imagen iterativo llamado SART y se compararon las imágenes obtenidas con las reconstruidas utilizando FBP.

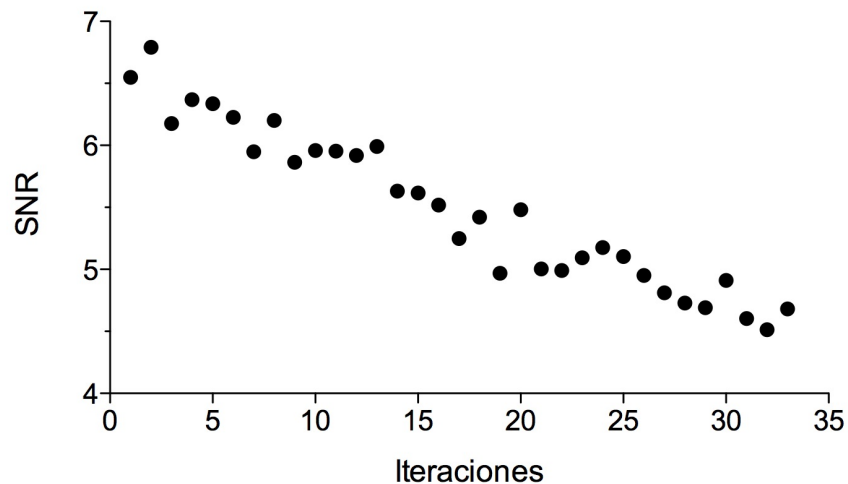


Fig. 6.8 Cociente Señal-Ruido (SNR) como función del número de iteraciones en las imágenes reconstruidas con el método de SART.

En la **Fig.6.8** se muestra el cociente señal a ruido (SNR) como función del número de iteraciones. El SNR fue calculado tomando una ROI en el inserto de 5 mm de diámetro del maniquí de calidad NEMA-NU4 y otro en el fondo. En la gráfica se puede observar que el SNR disminuye conforme se incrementa el número de iteraciones, debido a que en cada iteración se incrementa la señal pero también el ruido. El ruido crece más rápido que la señal por lo que el cociente SNR disminuye en cada iteración. Este es un resultado esperado

en la reconstrucción de imágenes con un método iterativo dado que en cada iteración se introducen frecuencias espaciales de frecuencia creciente, hasta introducir altas frecuencias que se superponen con las que describen el objeto.

En la **Fig.6.9** se presenta el contraste en las imágenes como función del número de iteraciones, para los 5 diferentes diámetros de los insertos en el maniquí de calidad NEMA-NU4. En esta figura se observa que el contraste en las imágenes crece linealmente con el número de iteraciones para todos los tamaños y que el contraste es mayor para objetos grandes (5 mm) que para los chicos (1mm), lo cual es consecuencia del efecto parcial de volumen (PVE) discutido anteriormente.

En resumen podemos concluir que conforme aumenta el número de iteraciones aumenta el ruido generado por el proceso de reconstrucción pero también el contraste en la imagen.

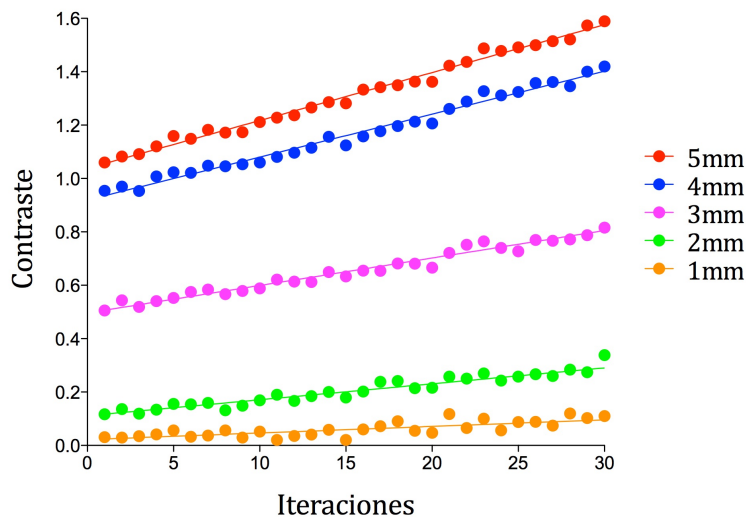


Fig. 6.9 Contraste como función del número de iteraciones en las imágenes reconstruidas con el método iterativo SART.

La mejor imagen reconstruida con el método de SART fue obtenida realizándose 14 iteraciones y con un parámetro de relajación de 0.0344. El número de iteraciones óptimo se determinó visualmente al comparar las imágenes generadas con diferentes números de iteraciones y este resultado se confirmó cuantitativamente utilizando el de principio de discrepancia (Bonesky *et al.* 2009). Este método consiste en minimizar un funcional que

evalúa la diferencia entre la imagen medida y la estimada y detiene el proceso de iteración cuando dicho funcional es menor a una cierta tolerancia.

A continuación se hace un análisis mas cualitativo de la calidad de imagen tanto de imágenes reconstruidas con FBP como con el método SART.

6.1.7. Evaluación de la calidad de imagen

En la **Fig.6.10** se muestran las imágenes reconstruidas del maniquí NEMA NU4 utilizando FBP (a) y SART (b), en estas se observa que en la imagen reconstruida con el método algebraico la señal luminiscente es mas uniforme que la reconstruida con FBP. En ésta última se observa una perdida de intensidad en la señal conforme disminuye el tamaño del inserto.

Para comparar la calidad de estas dos imágenes, se realizó un análisis similar al que se lleva a cabo para obtener los Coeficientes de Recuperación (CR) en sistemas de Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), en los cuales se hace una gráfica del cociente de la actividad medida en el sistema de imagen y la actividad real como función del tamaño de los objetos (NEMA NU4, 2008).

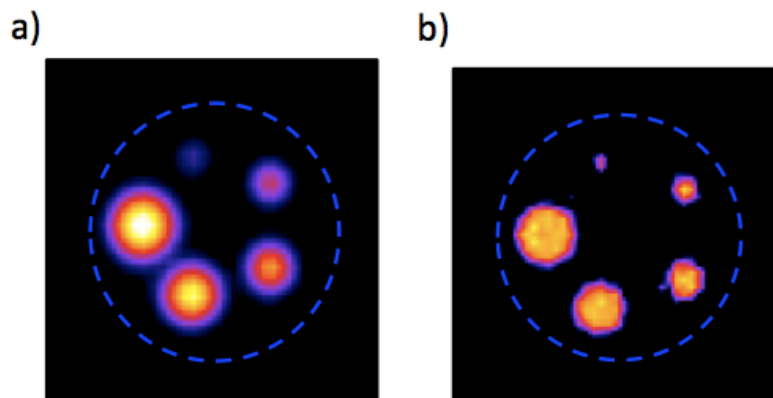


Fig. 6.10 Reconstrucción TORX del maniquí de calidad de imagen NEMA-NU4, utilizando el método de FBP (a) y el método iterativo SART (b).

En la **Fig.6.11** se muestra la intensidad promedio normalizada al valor máximo en función del diámetro del inserto de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$. A los valores obtenidos se les llamará coeficientes de recuperación por su analogía con los obtenidos en PET.

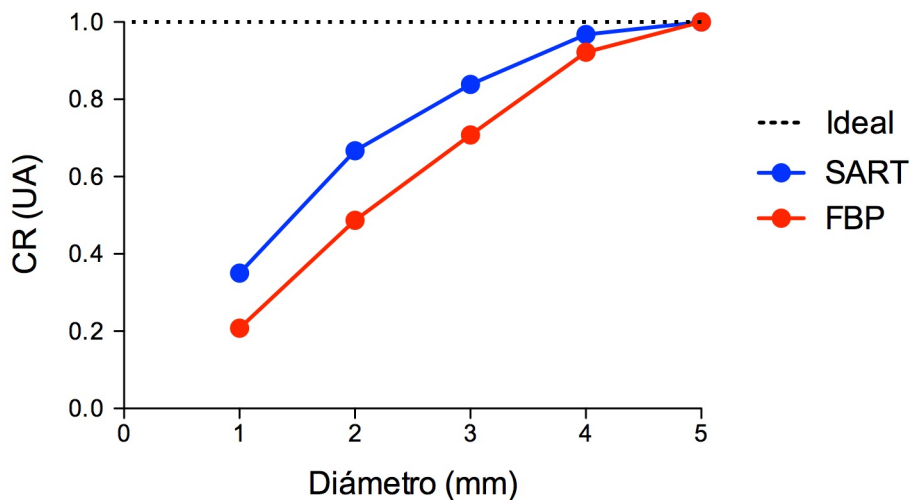


Fig. 6.11 Señal de luminiscencia promedio como función del diámetro del objeto, comparando dos métodos de reconstrucción de imagen.

Idealmente se esperaría que la señal se mantuviera constante para una misma concentración de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$, sin embargo debido al efecto parcial de volumen, en ambas imágenes se observa una pérdida de intensidad con el tamaño. Este decremento es mayor en la imagen reconstruida con FBP, reduciéndose a un 20% del valor obtenido en el inserto de mayor tamaño, mientras que en la imagen obtenida con SART se reduce a poco menos del 40%.

En sistemas de tomografía de emisión tales como PET y micro-PET se han reportado coeficientes de recuperación de la actividad medida que disminuyen hasta en un 80% del objeto de mayor tamaño al de menor tamaño (Bao *et al.* 2009). Esta disminución se asocia en ambos casos al efecto parcial de volumen (PVE, por sus siglas en inglés), el cual se debe a dos fenómenos físicos diferentes: (1) la borrosidad introducida en la imagen debido a la resolución espacial finita de los sistemas de imagen, limitada por el tamaño de los detectores, produciéndose el fenómeno conocido como *spillover* entre regiones, esto es parte de la señal de la fuente de emisión se esparce a regiones adyacentes. El segundo fenómeno que causa PVE es el muestreo en la imagen, ya que este se hace en una malla de voxeles y el contorno de los mismos no se ajusta al contorno de las fuentes de emisión, por lo que contienen diferentes tipos de tejido y la intensidad de la señal en cada voxel es el

promedio de las intensidades de los tejidos incluidos en ese voxel. Este efecto es conocido como el efecto de fracción de tejido. (Soret *et al.* 2007).

Por lo anterior, en la técnica de imagen de TORX, se presenta un efecto de pérdida de la señal como función del tamaño del objeto, similar a la que ocurre en los sistemas de micro-PET. Lo cual puede mejorar aumentando la resolución espacial del sistema.

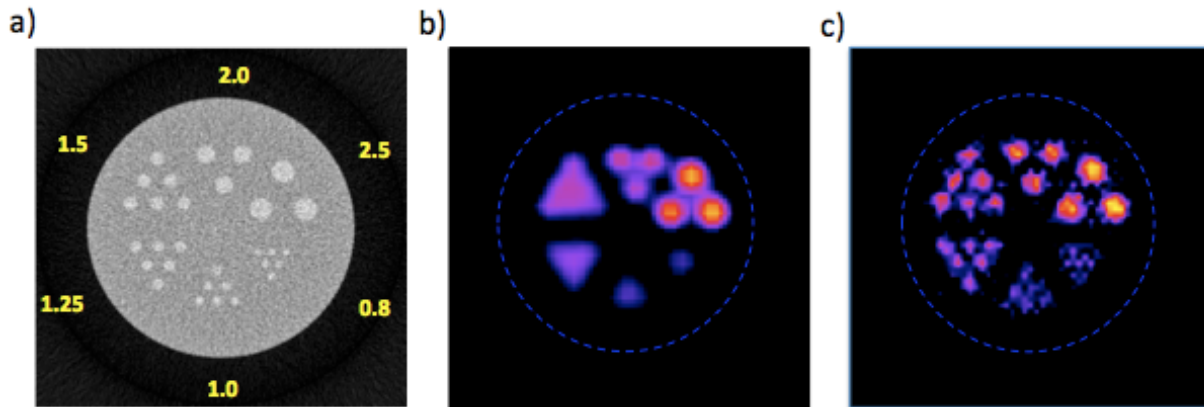


Fig. 6.12 Reconstrucción CT del maniquí microDerenzo (a) y de la señal de luminiscencia (imagen TORX) utilizando FBP (b) y SART (c).

Finalmente en la **Fig.6.12** se muestra la reconstrucción CT y de TORX de un maniquí micro-Derenzo lleno con una concentración de 1 mg/ml de $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$. La reconstrucción CT, **Fig.6.12a**, fue realizada utilizando una geometría de abanico, ya que al igual que la reconstrucción CT del maniquí de calibración **Fig.6.3a** la reconstrucción con la geometría de primera generación se observan artefactos. En las **Fig.6.12a** y **Fig.6.12b** se observa que la resolución espacial es mejor cuando la imagen es reconstruida con el método algebraico, y es del orden de 1.25 mm, esto es, ligeramente mayor al tamaño de paso lineal con el que se obtuvieron los datos (1 mm).

6.2. Simulaciones MC de transporte de luz

En esta sección se describen los resultados obtenidos utilizando los programas mcxyz y mc321 (Keijzer *et al.* 1998), los cuales fueron modificados para adecuarlos a las características de nuestro sistema de imagen.

Antes de realizar las simulaciones debía conocerse la longitud de onda de la luz que emiten las muestras de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ por lo que ésta se midió para asegurar que se tratará de este compuesto (ver sección 5.5.2).

6.2.1. Medida del espectro de emisión de luz

En la Figura 23 se muestra el espectro de emisión de luz de una muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ en polvo. Las longitudes de onda (λ) de la luz emitida por la muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ son de 623 ± 1.5 y 703 ± 1.5 nm coinciden con lo reportado en la literatura (Li *et al.* 2013), lo cual corresponde a la región del rojo. El pico a 362 ± 1.5 nm corresponde a la región del ultravioleta cercano. Esta parte del espectro corresponde a la luz emitida por la lámpara UV y a su dispersión en la muestra.

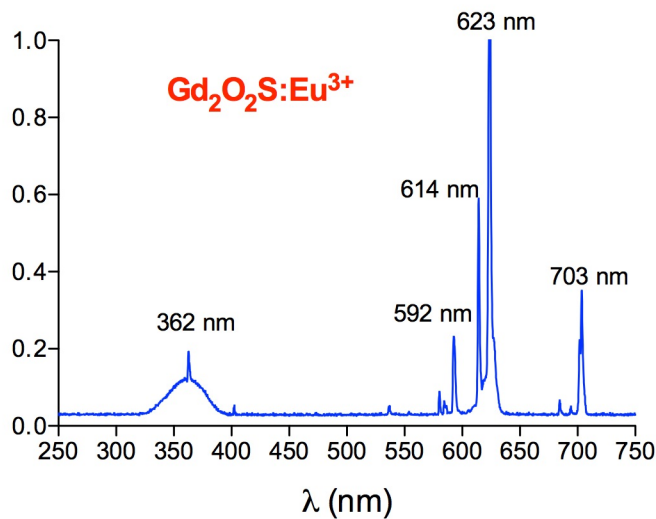


Fig. 6.13 Espectro de emisión de luz de una muestra de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ en polvo.

6.2.2. Fluencia de fotones de luz como función de la distancia

En la **Fig.6.14** se muestra la fluencia de fotones de luz producidos por una fuente puntual en el origen de un sistema de coordenadas cilíndrico como función de la distancia radial, la simulación se realizó utilizando 100,000 historias y tres valores de coeficiente de dispersión ($\mu_s = 100 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 200 \text{ cm}^{-1}$ y $\mu_s = 300 \text{ cm}^{-1}$).

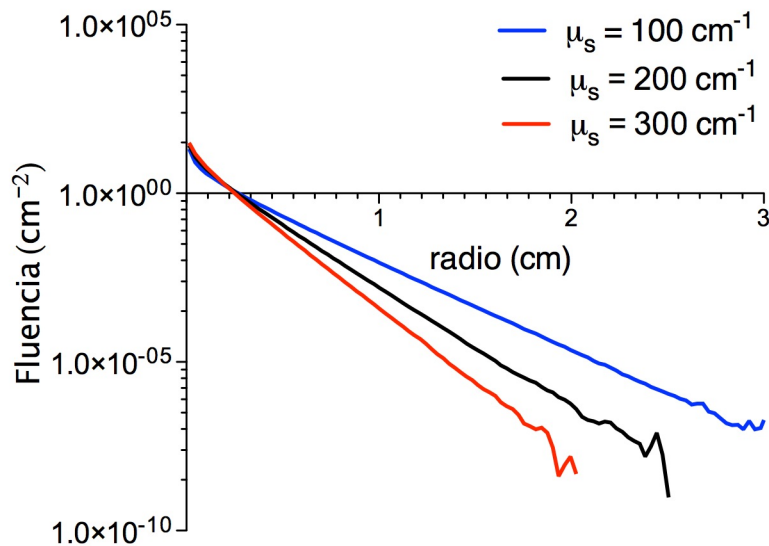


Fig.6.14 Fluencia de fotones como función de la distancia radial para tres valores de coeficiente de dispersión μ_s .

En esta gráfica se puede observar que la fluencia decrece exponencialmente con la distancia, tal como se describe teóricamente (Jaques *et al.* 2008) y que a mayor dispersión la fluencia de fotones decrece más rápidamente como función de la distancia radial.

Con los resultados de esta simulación se puede conocer la fracción de fotones de luz que pueden ser detectados a una cierta distancia de la fuente de luz. En particular nos permite estimar la fracción de fotones que se pueden detectar sobre la superficie de un maniquí cilíndrico cuando la luz se produce dentro del maniquí y como depende la cantidad de luz medida del coeficiente de dispersión μ_s del material en el que se transporta.

6.2.3. Fluencia de fotones de luz como función del ángulo polar

En la **Fig.6.15** se muestra la fluencia de fotones de luz producidos por una fuente puntual a diferentes distancias del origen de un sistema de coordenadas cilíndrico como función del ángulo de detección de la luz. El intervalo angular de la gráfica sólo se muestra de 0 a 180°, ya que de 180° a 360° la señal es simétrica debido a que es una fuente puntual e isotrópica.

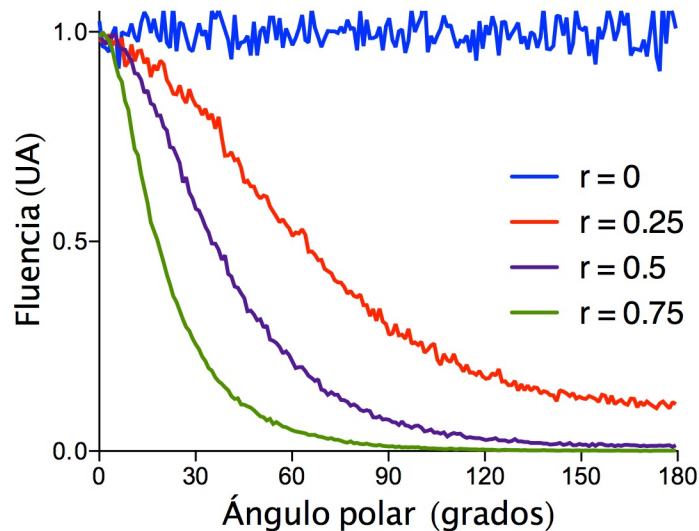


Fig.6.15 Fluencia de fotones como función del ángulo de detección para cuatro posiciones radiales de la fuente puntual de luz.

En esta Figura se observa que para $r = 0$, es decir, cuando la fuente está en el origen del sistema de coordenadas, la fluencia de luz detectada es la misma en cualquier dirección angular, pero cuando la fuente es colocada a unos cuantos milímetros del origen, la fluencia decrece rápidamente conforme se incrementa el ángulo de detección, alcanzando el mínimo en la dirección opuesta a la fuente (180°).

En la **Fig.6.16** se muestran las imágenes obtenidas de una simulación MC de la fluencia de luz que sale de un maniquí cilíndrico que contiene una fuente de luz en su interior, colocada a 3 mm de su superficie. La imagen ilustra los resultados anteriores y nos permite visualizar los cortes sagital y axial del cilindro, cualitativamente podemos decir que se observa como si la fluencia de fotones proviniera de una fuente puntual en el interior del cilindro, lo cual coincide con lo esperado teóricamente (Jaques *et al.* 2008).

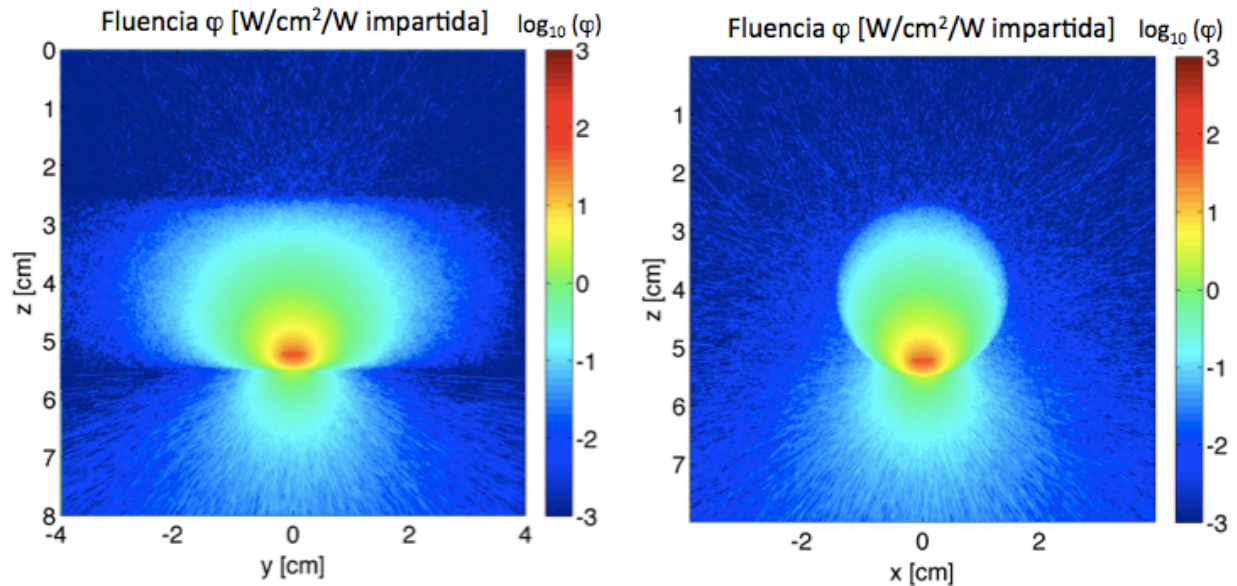


Fig.6.16 Fluencia de fotones emergiendo de una fibra óptica en el interior de un cilindro, colocada a 3 mm de la superficie del cilindro. A la izquierda se presenta un corte sagital y a la derecha un corte axial o transversal.

Debido a la geometría cilíndrica del sistema, con ésta información se puede construir una matriz del sistema para ser usada en métodos de reconstrucción iterativa más precisos que SART, tales como el MLEM y OSEM. Se pueden utilizar los mapas de fluencia aquí generados con una fuente puntual en las coordenadas radial y angular; y mediante rotaciones reproducir los mapas de fluencia para otras fuentes colocadas al interior de un maníquí cilíndrico en otra posición radial y angular. Con los mapas de fluencia obtenidos se podría evaluar la respuesta de detectores colocados en forma de anillo rodeando al cilindro, como por ejemplo fibras ópticas y calcular la contribución a la señal de cada fuente puntual en cada uno de los detectores.

Capítulo 7

Conclusiones

En la presente tesis se utilizaron métodos de simulación Monte Carlo para realizar un primer estudio sistemático de la calidad de las imágenes que se obtendrían con un sistema de tomografía óptica de luminiscencia estimulada por rayos X, así como de la dosis que reciben maniqués de agua con partículas luminiscentes de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$. Además, se desarrolló un programa para la reconstrucción de imágenes tomográficas con dos métodos diferentes, uno iterativo (SART) y otro analítico (FBP).

En la primera parte del estudio se demostró que la dosis absorbida por las partículas de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ y la intensidad de la señal luminiscente emitida se incrementa linealmente con la concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Eu}^{3+}$ y con el voltaje del tubo de rayos X.

Por otra parte, la dosis promedio al blanco calculada con esta simulación es relativamente alta, con un intervalo de dosis entre 102.3 ± 10.3 y 239.9 ± 13.5 mGy. Por lo tanto, para estudios futuros con animales será necesario seleccionar los parámetros de adquisición adecuados, de tal forma que, la dosis sea lo suficientemente baja, tanto como sea posible respecto a la calidad de imagen. De esta manera se podrían evitar efectos adversos sobre los tejidos y órganos a consecuencia de la radiación, lo cual puede interferir con los parámetros biológicos estudiados, principalmente en estudios longitudinales con un mismo animal.

La simulación Monte Carlo permitió cuantificar la contribución de la radiación dispersa a la señal en las imágenes de TORX, la cual resultó ser una contribución importante y corresponde a un porcentaje del 25% de la radiación total (primaria y dispersa), a un voltaje de 30 kV, incrementándose a 28% a 90 kV; esta impone una limitación en la resolución espacial y el contraste que pueden ser obtenidas con esta técnica, y requiere mayor investigación.

La segunda parte de este trabajo consistió en evaluar la calidad de las imágenes reconstruidas con dos métodos diferentes. Se encontró que existe un efecto parcial de volumen de las imágenes obtenidas con TORX sobre la intensidad de la señal, disminuyendo

la señal mientras menor sea el volumen. Este efecto se acentuó en las imágenes reconstruidas con FBP, reduciéndose a un 20% del valor relativo al inserto de mayor tamaño, mientras que en las imágenes reconstruidas con el método de SART solamente se reduce a un 40% de la señal del inserto de mayor tamaño, lo cual podría mejorarse incrementando la resolución espacial del sistema TORX.

Los resultados obtenidos demuestran que el método de imágenes conjugadas corrige adecuadamente los efectos de atenuación de la señal luminiscente cuando las imágenes son reconstruidas utilizando el método de FBP, por lo que se requieren protocolos de adquisición que cubran el intervalo angular de 360° y no de 180° como los que se utilizan comúnmente en tomografía de primera generación.

El efecto del ruido (debido al proceso de reconstrucción) en la calidad de las imágenes de TORX reconstruidas con FBP y SART fue estudiado encontrándose que existe un deterioro cualitativo en la calidad de las imágenes reconstruidas con SART mientras que no causa grandes alteraciones en las imágenes reconstruidas con FBP. Dentro de los parámetros estudiados se encontró que el cociente señal-ruido disminuye con el número de iteraciones y que existe además una relación lineal entre el contraste en las imágenes y el número de iteraciones. Finalmente, se estimó que la resolución espacial de la señal luminiscente es de 1.25 mm para un incremento lineal (paso) de 1mm del haz de rayos X.

A través de simulaciones MC de transporte de luz se logró cuantificar la fluencia de fotones de luz emitidos por una fuente puntual en tejido biológico como función de la distancia radial y de la dirección angular en la que es detectada, encontrándose que dicha fluencia disminuye exponencialmente respecto a la distancia radial y disminuye en menor medida conforme se incrementa el ángulo polar de detección.

Finalmente, los valores en tono de gris como función de la concentración de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ obtenidos de la simulación Monte Carlo resultaron consistentes con los obtenidos experimentalmente, lo cual valida las simulaciones y ofrece una herramienta útil para el estudio de la tomografía óptica de luminiscencia estimulada por rayos X.

Bibliografía

Ale, A., V. Ermolayev, et al. (2012). "FMT-XCT: in vivo animal studies with hybrid fluorescence molecular tomography-X-ray computed tomography." Nat Methods **9**(6): 615-20.

Alexandrakis, G., F. R. Rannou, et al. (2005). "Tomographic bioluminescence imaging by use of a combined optical-PET (OPET) system: a computer simulation feasibility study." Physics in Medicine and Biology **50**(17): 4225-41.

Añe, R. P. (2008). "Reconstrucción tomográfica por métodos iterativos." Rev Esp Med Nucl **27**(6): 460-67.

Arridge, S. R., H. Dehghani, et al. (2000). "The finite element model for the propagation of light in scattering media: A direct method for domains with nonscattering regions." Medical Physics **27**(1): 252-64.

Attix F. H. (1986). "Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry." Jhon Wiley & sons, U.S.A.

Bao, Q., D. Newport, et al. (2009). "Performance Evaluation of the Inveon Dedicated PET Preclinical Tomograph Based on the NEMA NU-4 Standards." J Nucl Med **50**(3): 401-08.

Berger, M. J. and J. H. Hubbell (1987). "XCOM: Photon Cross Sections on a Personal Computer." Report NBSIR **87-3597**.

Birch, R. and M. Marshall, *Phys. Med. Biol.* **24**, 505-517 (1979).

Boas, D., T. Gaudette, et al. (2001). "Simultaneous imaging and optode calibration with diffuse optical tomography." Opt Express **8**(5): 263-70.

Boas, D. A., Brooks D. H., et al. (2001). "Imaging the body with diffuse optical tomography." IEEE SIGNAL PROCESSING MAGAZINE **18**(18).

Boas, D. A., C. Pitris, et al. (2011). HANDBOOK OF BIOMEDICAL OPTICS. 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300 Boca Raton FL., CRC Press.

Bonesky, T. (2009). "Morozov's discrepancy principle and Tikhonov-type functionals." Inverse Probl **25**(1).

Bourne, R. and SpringerLink (Online service) (2010). Fundamentals of digital imaging in medicine. London, Springer,; xvi, 200 p.

Brunetti, A., M. S. del Rio, et al. (2004). "A library for X-ray-matter interaction cross sections for X-ray fluorescence applications." Spectrochim Acta B **59**(10-11): 1725-31.

Bruyant, P. P. (2002). "Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT." J Nucl Med **43**(10): 1343-58.

Bushberg, P., Seibert J. S., et al. (2011). The Essential Physics of Medical Imaging. Philadelphia, US., Lippincott Williams & Wilkins.

Carpenter, C. M., C. Sun, et al. (2012). "Radioluminescent nanophosphors enable multiplexed small-animal imaging." Opt Express **20**(11): 11598-604.

Carpenter, C. M., C. Sun, et al. (2010). "Hybrid x-ray/optical luminescence imaging: Characterization of experimental conditions." Medical Physics **37**(8): 4011-18.

Chen, D. M., S. P. Zhu, et al. (2013). "Cone beam x-ray luminescence computed tomography: A feasibility study." Medical Physics **40**(3).

Chen, H., M. M. Rogalski, et al. (2012). "Advances in functional X-ray imaging techniques and contrast agents." Phys Chem Chem Phys **14**(39): 13469-86.

Cheong, S. K., B. L. Jones, et al. (2010). "X-ray fluorescence computed tomography (XFCT) imaging of gold nanoparticle-loaded objects using 110 kVp x-rays." Phys Med Biol **55**(3): 647-62.

Cherry S., Sorenson J., et al. (2012). Physics in Nuclear Medicine. Philadelphia, US., Elsevier Science.

Cherry, S. R. (2009). "Multimodality imaging: beyond PET/CT and SPECT/CT." Semin Nucl Med **39**(5): 348-53.

Cong, W. X., Z. W. Pan, et al. (2014). "X-ray micromodulated luminescence tomography in dual-cone geometry." J Biomed Opt **19**(7).

Cullen, D. E., J. H. Hubbell, et al. (1997). "EPDL97: the Evaluated Photon Data Library, '97 Version." National Institute of Standards and Technology.

Demoment, G. (1989). "Image-Reconstruction and Restoration - Overview of Common Estimation Structures and Problems." IEEE Transactions on Acoustics Speech and Signal Processing **37**(12): 2024-36.

Derenzo, S. E., W. W. Moses, et al. (1993). "Critical Instrumentation Issues for Resolution Smaller Than 2 Mm, High-Sensitivity Brain Pet." Quantification of Brain Function **1030**: 25-40.

Dorenbos, P. (2002). "Light output and energy resolution of Ce³⁺-doped scintillators." Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment **486**(1-2): 208-13.

Duck, F. A. (1990). Physical Properties of Tissue, ACADEMIC PRESS LIMITED.

Dupree, S. A. and F. S. K. (2002). A Monte Carlo Primer: A Practical Approach to Radiation Transport. New York US., Springer Science+Business Media New York.

Ekstrom, M. P. (1984). Image Reconstruction from Projections. Digital Image Processing Techniques.

Feldmann, C. (2003). "Polyol-mediated synthesis of nanoscale functional materials." Advanced Functional Materials **13**(2): 101-07.

Feldkamp, J. M., M. Kuhlmann, et al. (2009). "Recent developments in tomographic small-angle X-ray scattering." Phys Status Solidi A **206**(8): 1723-26.

Ferreira, T. and W. Rasband (2012) "ImageJ User Guide."

Fulea, D., C. Cosma, et al. (2009). "MONTE CARLO METHOD FOR RADIOLOGICAL X-RAY EXAMINATIONS." Romanian Journal of Physics **54**(7-8): 629-39.

Gimenez, E. N., E. Nacher, et al. (2006). "Comparison of different approaches based on Monte Carlo methods to calculate the system matrix for small animal PET." Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment **569**(2): 346-49.

Goertzen, A. L., Q. N. Bao, et al. (2012). "Nema Nu 4-2008 Comparison of Preclinical Pet Imaging Systems." J Nucl Med **53**(8): 1300-09.

Goldman, L. W. (2007). "Principles of CT and CT technology." J Nucl Med Technol **35**(3): 115-28; quiz 29-30.

Gorokhova, E. I., V. A. Demidenko, et al. (2004). "Luminescence and scintillation properties of Gd₂O₂S : Tb,Ce ceramics." IEEE Nucl Sci Conf R: 813-16.

Haisch, C. (2012). "Optical tomography." Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif) **5**: 57-77.

Hebert, T. and R. Leahy (1989). "A Generalized Em Algorithm for 3-D Bayesian Reconstruction from Poisson Data Using Gibbs Priors." IEEE Trans Med Imaging **8**(2): 194-202.

Henyey, L. G. and J. L. Greenstein (1941). "Diffuse radiation in the galaxy." Astrophysical Journal **93**(1): 70-83.

Hossain, M., C. M. Wang, et al. (2010). "Multiplexed biomarker detection using x-ray fluorescence of composition-encoded nanoparticles." Applied Physics Letters **97**(26).

Houndfield, G. N. (1973). "Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography) .1. Description of System." British Journal of Radiology **46**(552): 1016-22.

Iizuka, M. N., M. D. Sherar, et al. (1999). "Optical phantom materials for near infrared laser photocoagulation studies." Lasers Surg Med **25**(2): 159-69.

Ishimaru, A. (1991). "Wave-Propagation and Scattering in Random-Media and Rough Surfaces." Proceedings of the IEEE **79**(10): 1359-66.

Jablonski, Aleksander (1933). "Efficiency of Anti-Stokes Fluorescence in Dyes". Nature, volume 131, pp. 839-840.

Jacques, S. L. and B. W. Pogue (2008). "Tutorial on diffuse light transport." J Biomed Opt **13**(4): 041302.

Kahn, H. (1954). "Applications of Monte Carlo." The U.S. Atomic Energy Commission.

Keijzer, M., S.L. Jacques, S.A. Prahl, A.J. Welch: Light distributions in artery tissue: Monte Carlo simulations for finite-diameter lasers beams. Lasers in Medicine and Surgery 9:148-154, 1989.

Kissel, L., B. Zhou, et al. (1995). "The Validity of Form-Factor, Modified-Form-Factor and Anomalous-Scattering-Factor Approximations in Elastic-Scattering Calculations." Acta Crystallogr A **51**: 271-88.

Kontaxakis, G., J. J. Vaquero, et al. (2002). "Reconstrucción de imagen en tomografía por emisión de positrones." Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat **96**.

Kuo, C., O. Coquoz, et al. (2007). "Three-dimensional reconstruction of in vivo bioluminescent sources based on multispectral imaging." J Biomed Opt **12**(2).

Levin, C. S. and E. J. Hoffman (1999). "Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution." Physics in Medicine and Biology **44**(3): 781-99.

Li, C., A. Martinez-Davalos, et al. (2014). "Numerical simulation of x-ray luminescence optical tomography for small-animal imaging." J Biomed Opt **19**(4): 046002.

Li, C. Q., K. Di, et al. (2013). "X-ray luminescence optical tomography imaging: experimental studies." Optics Letters **38**(13): 2339-41.

Liu, X., Q. M. Liao, et al. (2013). "In vivo x-ray luminescence tomographic imaging with single-view data." Optics Letters **38**(22): 4530-33.

Martinez-Davalos, A. (2010). "An Overview of the Development and Evaluation of a Benchtop microCT Scanner." Aip Conf Proc **1310**: 7-11.

Michail, C. A., I. G. Valais, et al. (2008). "Light Emission Efficiency of Gd₂O₂S:Eu (GOS:Eu) Powder Screens Under X-Ray Mammography Conditions." IEEE Transactions on Nuclear Science **55**(6): 3703-09.

Michielsen, K., H. De Raedt, et al. (1998). "Computer simulation of time-resolved optical imaging of objects hidden in turbid media." Physics Reports-Review Section of Physics Letters **304**(3): 90-144.

Morin R. (1988). "Monte Carlo Simulation in the Radiological Sciences." CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. U.S.A. pp. 62-64.

Moya, U. E., M. E. Brandan, et al. (2010). "Parameterization of X-ray spectra appropriate for microCT scanners." Nucl Instrum Meth A **613**(1): 152-55.

Natterer, F. (1986). The mathematics of computerized tomography. Stuttgart
Chichester West Sussex ; New York, B.G. Teubner ;
Wiley.

Osseni, S. A., S. Lechevallier, et al. (2011). "New nanoplatform based on Gd₂O₂S:Eu³⁺ core: synthesis, characterization and use for in vitro bio-labelling." Journal of Materials Chemistry **21**(45): 18365-72.

Pereira, G. R., H. S. Rocha, et al. (2011). "3D elemental distribution images in biological samples by XRF mu CT." X-Ray Spectrometry **40**(4): 260-64.

Pogue, B. W. and M. S. Patterson (2006). "Review of tissue simulating phantoms for optical spectroscopy, imaging and dosimetry." Journal of biomedical optics **11**(4): 041102.

Pratx, G., C. M. Carpenter, et al. (2010). "X-ray Activated Optical Contrast Agents for Simultaneous Anatomical/Functional CT Imaging." International Journal of Radiation Oncology Biology Physics **78**(3): S641-S42.

Pratx, G., C. M. Carpenter, et al. (2010). "Tomographic molecular imaging of x-ray-excitable nanoparticles." Optics Letters **35**(20): 3345-47.

Pratx, G., C. M. Carpenter, et al. (2010). "X-Ray Luminescence Computed Tomography via Selective Excitation: A Feasibility Study." IEEE Trans Med Imaging **29**(12): 1992-99.

Ritman, E. L. (2011). "Current status of developments and applications of micro-CT." Annu Rev Biomed Eng **13**: 531-52.

Rodriguez-Villafuerte, M. and A. Martinez-Davalos (2011). "Monte Carlo dosimetry of iodine contrast objects in a small animal microCT." Nucl Instrum Meth A **648**: S306-S09.

Rose A. (1973). "Vision: human and electronic". New York, NY: Plenum Press.

Salvat, F., Fernandez-Varea, and J. Sempau, "Structure and operation of the code system," in *PENELOPE-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport*, Spain, OECD Workshop Proceedings NEA No. 6416, 2009, pp. 223-271.

Schweiger, M., S. R. Arridge, et al. (1995). "The Finite-Element Method for the Propagation of Light in Scattering Media - Boundary and Source Conditions." Medical Physics **22**(11): 1779-92.

Schulz, G., E. D. et al. (1960). "A practical manual on the Monte Carlo Method for random walk problems." Pergamon Press. London 1959. 40: 379-380.

Sharpe, J. (2003). "Optical projection tomography as a new tool for studying embryo anatomy." Journal of anatomy **202**(2): 175-81.

Soberanis Domínguez, O. E. (2008). Reconstrucción de imágenes de un microtomógrafo con geometría de haz de cono. Sc. M, Universidad Nacional Autónoma de México.

Soret, M., S. L. Bacharach, et al. (2007). "Partial-volume effect in PET tumor imaging." J Nucl Med **48**(6): 932-45.

Strand, O. N. (1974). "Theory and Methods Related to Singular-Function Expansion and Landwebers Iteration for Integral-Equations of First Kind." Siam Journal on Numerical Analysis **11**(4): 798-825.

Tavernier, S. (2010). "Experimental Techniques in Nuclear and Particle Physics." New York, Springer.

Vrieze, T. J., G. M. Sturchio, et al. (2012). "Technical Note: Precision and accuracy of a commercially available CT optically stimulated luminescent dosimetry system for the measurement of CT dose index." Medical Physics **39**(11): 6580-84.

Wang, L. and S. L. Jackson. (1988). "Monte Carlo modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C." USA.

Wang, L. V. and W. H. I. (2007). Biomedical optics: Principles and Imaging. Washington, US, Wiley John & Sons.

Zaidi, H. (2005). Quantitative analysis of nuclear medicine images. New York, Springer.

Zhou, J. and A. Bai (2001). "The most favorable path method for the propagation of light in scattering media: A finite element solution." Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vols 1-4 **23**: 3203-06.