



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

**Algoritmos de
posicionamiento en cristales
centelladores monolíticos
para mamografía por
emisión de positrones**

TESIS

Que para obtener el título de
Ingeniera en Sistemas Biomédicos

P R E S E N T A

Stephanie Carolina Juárez García

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Resumen

La Mamografía por Emisión de Positrones (PEM) es una técnica de imagen molecular que se emplea como método complementario para el diagnóstico clínico del cáncer de mama. Existen pocos sistemas PEM comerciales. Otras modalidades de imagen que utilizan rayos X y resonancia magnética (MRI) solo proporcionan imágenes anatómicas; la ventaja del PEM es que provee información funcional. Tanto el funcionamiento del PEM como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se basa en el uso de radionúclidos emisores de positrones que al aniquilarse con electrones del medio, emiten 2 fotones de aniquilación. Estos fotones son detectados en coincidencia, es decir se registran dos fotones de 511 keV en direcciones opuestas o a 180°.

Los detectores que emplean los sistemas PET/PEM para registrar los fotones de aniquilación son cristales centelladores que convierten la energía del fotón en luz visible. Los cristales centelladores más utilizados en este tipo de sistema son los cristales centelladores pixelados; están conformados por una matriz $m \times n$ de elementos centelladores. También existen detectores continuos que se denominan cristales centelladores monolíticos.

Los cristales monolíticos han despertado interés en los últimos años como alternativa de los detectores tradicionales. Los cristales monolíticos proveen información como la distribución de luz (LD) en dos dimensiones (2D) producida por el fotón que impacta en el detector por evento, lo que permite obtener características como la profundidad de interacción (DOI), proveen mayor sensibilidad, posicionamiento continuo de las interacciones de los fotones y son de menor costo. Sin embargo, para poder usar los cristales monolíticos en sistemas PEM clínicos es necesario atender desventajas como el efecto borde, los sistemas complejos de adquisición de datos, la calibración y los algoritmos de posicionamientos de eventos que utilizan.

La complejidad de los algoritmos de posicionamiento de eventos en este tipo de cristales recae en la determinación precisa de interacción del fotón en el detector y una de sus dificultades recae en el efecto borde, es decir en el truncamiento de la LD a los bordes del cristal.

Este trabajo hace una revisión general de los principios físicos que conlleva la detección en los detectores PEM monolíticos y describe sus principales ventajas y desafíos. También presenta la implementación de 4 algoritmos de posicionamiento en el sistema PEM-IFUNAM, su evaluación e intercomparación de los mismos.

Agradecimientos

A la Facultad de Ingeniería de la UNAM por permitirme formarme profesionalmente.

Al Instituto de Física y al Laboratorio de Imágenes Biomédicas (LIBI) por la ayuda que se me brindó para el desarrollo de esta tesis.

Al programa PAPIIT-UNAM mediante el proyecto IN108721 por el apoyo otorgado para el desarrollo de esta tesis, que incluyó una beca.

Agradecimientos personales

A la admirable Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, que me acogió como su estudiante de servicio social, por ofrecerme la oportunidad de realizar mi tesis en un tema apasionante, por todo su apoyo durante mi estancia en el IF-UNAM y guía durante todo este trabajo.

Al M. en C. Tirso Murrieta Rodríguez del Laboratorio de Imágenes Biomédicas del IF-UNAM, por todo su apoyo durante mis primeros días en el IF-UNAM, por su apoyo en la elaboración y realización en los experimentos.

Al Dr. Héctor Alva Sánchez por su ayuda en la realización de los experimentos y por su apoyo en la realización de esta tesis.

Al Dr. Arnulfo Martínez Dávalos por su apoyo en la realización de esta tesis.

A mis amigos y compañeros de carrera, especialmente a Hanaí, Carlos Andrews, Carlos Flores, Daniel, Jesús, Isaac, Karla, Zaira, Edna y Zazil por su apoyo, por las experiencias vividas y por el inmensurable cariño que formaron en mí.

A Luis, por su infinito amor, apoyo y alegría que ha traído a mi vida todo este tiempo. Me alegra poder haber empezado y terminado esta etapa contigo.

A mis padres Ofelia y Héctor que a su manera me han apoyado incontables veces, por el amor y la paciencia.

A mi hermano Iván, por ser un ejemplo de resiliencia.

A mi hermana Celeste por su apoyo y cariño incondicional durante toda la vida especialmente en los momentos difíciles.

Índice

Resumen	<i>i</i>
Agradecimientos	<i>ii</i>
Agradecimientos personales.....	<i>iii</i>
Índice	<i>iv</i>
Lista de acrónimos.....	<i>vii</i>
Introducción	1
1. Antecedentes.....	2
1.1. Cáncer	2
1.1.1. Cáncer de mama	3
1.2. Objetivos.....	4
1.3. Objetivos generales	4
1.3.1. Objetivos específicos.....	4
1.3.2. Estructura de la tesis.....	4
2. Marco teórico.....	6
2.1. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).....	6
2.1.1. Sistemas PET dedicados a mama	7
2.2. Prototipo PEM del Instituto de Física, UNAM.....	9
2.3. Detección de eventos en coincidencia	10
2.3.1. Resolución Temporal.....	12
2.3.2. Resolución en Energía	12
2.4. Interacción de fotones con la materia.....	13
2.4.1. Efecto fotoeléctrico.....	15
2.4.2. Dispersión Compton.....	16
2.5. Cristales Centelladores.....	17
2.5.1. Mecanismo de producción de luz en cristales centelladores inorgánicos	18
2.5.2. Cristales pixelados y cristales monolíticos	19
2.5.3. Ventajas y desventajas de los cristales monolíticos para detectores PET-PEM	20
2.5.4. Cristal de oxiortosilicato de lutecio e itrio (LYSO)	22
2.6. Fodosensores	24
2.6.1. Tubos fotomultiplicadores (PMTs)	25
2.6.2. Fotomultiplicadores de silicio (SiPMs)	26
2.6.3. SiPMs analógicos	27
3. Algoritmos de posicionamiento	30
3.1. Basados en la simetría 2D de la distribución de luz (LD)	31
3.1.1. Centro de gravedad (Center of Gravity, CoG)	31
3.1.2. Elevación a una potencia (Raising to a Power, RTP)	31
3.1.3. Factores ponderados por una función Gaussiana.....	32

3.2. Estadísticos	33
3.2.1. Mínimos cuadrados	34
3.2.2. Chi cuadrada (χ^2)	34
3.2.3. Vecinos más próximos	35
3.2.4. Máxima verosimilitud	35
3.2.5. Maximum-likelihood expectation-maximization (MLEM)	35
3.3. Aprendizaje de máquina	37
3.3.1. Redes Neuronales.....	37
3.3.2. Potenciación del gradiente.....	38
3.4. Algoritmos desarrollados en esta tesis	38
3.4.1. Consideraciones para los algoritmos desarrollados en esta tesis	39
4. Anger-camera Neutron detector Toolkit for Simulations (ANTS2)	41
4.1. Módulo de simulación.....	42
4.2. Módulo de reconstrucción.....	43
4.3. Módulo Funciones de Respuesta de Luz (LRF).....	44
5. Materiales y Métodos	47
5.1. Módulos detectores	47
5.2. Experimentos para la detección en coincidencia	50
5.3. Fuentes puntuales como función de la posición en el campo de vista	51
5.4. Maniqués de calidad de imagen.....	52
5.4.1. Maniqué miniDerenzo	53
5.4.2. Maniqué de coeficientes de desbordamiento (CdD).....	53
5.4.3. Maniqué de lesiones frías.....	53
5.5. Simulaciones Monte Carlo para el desarrollo del algoritmo MLEM	56
5.5.1. Simulación de los módulos detectores.....	56
5.5.2. Simulación de la respuesta del detector como función de la posición	58
5.5.3. Simulaciones de distribuciones complejas de fuentes	61
6. Resultados	67
6.1. Resultados experimentales - Algoritmos CoG, RTP y PW-CoG	67
6.1.1. Fuentes puntuales como función de la posición en el campo de vista	67
6.1.2. Escalamiento de las imágenes.....	70
6.1.3. Factores de escalamiento a partir de mapas de cristales.....	76
6.1.4. Maniqués de calidad de imagen	80
6.2. Resultados de la simulación - Algoritmo MLEM.....	83
6.2.1. Matriz del sistema de los módulos detectores.....	83
6.2.2. Siglas "IF" reconstruidas con el algoritmo MLEM.....	88
6.2.3. Seis fuentes lineales paralelas reconstruidas con el algoritmo MLEM.....	90
6.3. Comparación entre los algoritmos desarrollados.....	92
7. Conclusiones y trabajo futuro	94
8. Anexo	96
8.1. MiniDerenzo con algoritmo RTP con distintas p	96

8.1.1. $p = 1.5$	96
8.1.2. $p = 3$	96
8.1.3. $p = 4$	97
8.2. MiniDerenzo con algoritmo PW-CoG con distintas σ.....	97
8.2.1. $\sigma = 0.7071$	97
8.2.2. $\sigma = 1$	98
8.2.3. $\sigma = 1.4142$	98
8.2.4. $\sigma = 2$	99
8.2.5. $\sigma = 3$	99
Referencias	100

Lista de acrónimos

¹⁸F-FDG	Flúor 18 - fluorodeoxiglucosa
ANTS2	Anger-camera Neutron Detector Toolkit for Simulations
APD	Fotodiodo de Avalancha
CdD	Coefficiente de desbordamiento
CoG	Centro de Gravedad
DAQ	Sistema de Adquisición de Datos
DOI	Profundidad de Interacción
IARC	International Agency for Research on Cancer
LD	Distribución de Luz
LOR	Línea de Respuesta
LRF	Light Response Function (Función de respuesta a la luz)
LS	Least Squares (Mínimos Cuadrados)
LSO	Oxiortosilicato de Lutecio Dopado con Cerio
LYSO	Oxiortosilicato de Lutecio e Itrio Dopado con Cerio
MLEM	Maximum-Likelihood Expectation Maximization
MRI	Resonancia Magnética
NN	Redes Neuronales
PDE	Eficiencia de Detección de los Fotones
PEM	Mamografía por Emisión de Positrones
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PMMA	Polimetil-Metacrilato
PMT	Tubo Fotomultiplicador
PVR	Relación pico-valle
PW-CoG	Factores ponderados por una función Gaussiana
RTP	Elevación a una Potencia
SiPM	Fotomultiplicador de Silicio
SM	Matriz del Sistema
SPAD	Diodos de Avalancha de Fotón Único
SPECT	Tomografía por Emisión de Fotón Único

Introducción

Las técnicas de imagen molecular proveen un diagnóstico clínico que permite la visualizar y caracterizar procesos biológicos asociados con enfermedades para el diagnóstico y tratamiento de diferentes condiciones médicas. Las dos modalidades principales de imagen molecular son: Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT); PET se basa en la detección de fotones a través de cristales centelladores que se producen por la aniquilación de positrón-electrón [1].

La Mamografía por Emisión de Positrones o PEM por sus siglas en inglés, se propuso como una técnica para detectar lesiones en la mama y complementar otros estudios de detección como ultrasonido o resonancia magnética. La ventaja del PEM es que se centra en estudiar la mama (es decir, es un sistema dedicado) a diferencia de estudios de cuerpo completo, además de otras características que hacen que el PEM sea una técnica de diagnóstico muy útil.

Los detectores utilizados en los equipos PET-PEM están diseñados para registrar fotones de alta energía de 511 keV y determinar la posición donde interaccionan, su energía y tiempo de llegada dentro del anillo de detectores que rodea al paciente. El proceso de detección empieza con la interacción de los fotones con los cristales centelladores, posteriormente los fotones de alta energía se convierten en fotones ópticos de baja energía (eV).

A lo largo del desarrollo de equipos PET se han estudiado diferentes tipos de centelladores con dos configuraciones: pixelados y monolíticos. Actualmente ha habido un renovado interés por los cristales centelladores monolíticos debido a las cualidades que presentan, como: una eficiencia de detección más alta, son menos costosos, aunque requieren de algoritmos de posicionamiento continuo. En los últimos años se han desarrollado diferentes algoritmos para posicionar la interacción de fotones de aniquilación de 511 keV en el volumen del cristal, desde métodos simples como el centro de gravedad (CoG) hasta algoritmos estadísticos más complejos como los que requieren calibración o un gran número de datos. El mayor reto en los algoritmos para cristales monolíticos es determinar con precisión el posicionamiento en sus bordes. [1], [2]

Sin embargo, para que el diseño del detector monolítico sea práctico para los sistemas PET-PEM clínicos, es necesario abordar algunos inconvenientes importantes, como los procedimientos de calibración complejos y que consumen mucho tiempo para obtener información espacial y temporal precisa, además de los métodos de posicionamiento de los eventos PET [1].

1. Antecedentes

La medicina nuclear molecular moderna nace con la creación de la cámara Anger o Gamma cámara en coincidencia con la producción del Tecnecio ($Tc99m$), radioisótopo artificial emisor de radiación gamma. Actualmente existen los ciclotrones y técnicas de radiofarmacia para la producción de radiotrazadores o radiofármacos emisores de positrones que se utilizan para estudios de imagen molecular [3].

A la especialidad médica que utiliza radiofármacos se le denomina medicina nuclear. La medicina nuclear se centra en evaluar las funciones corporales para diagnosticar o tratar enfermedades. La información que proveen estos estudios permite a los clínicos detectar enfermedades en sus primeras etapas o determinar la severidad de éstas y ayuda a determinar el tipo de tratamiento que debe recibir el paciente para tratar la enfermedad. También ayuda a determinar la efectividad del tratamiento observando el comportamiento celular.

1.1. Cáncer

El cáncer es una enfermedad que afecta las células del cuerpo haciendo que se multipliquen sin control. El cáncer se origina por la alteración de los genes que controlan cómo se multiplican las células. El crecimiento incontrolable de las células puede hacer que se formen tumores, estos pueden ser benignos o malignos (cancerosos). Los tumores cancerosos se pueden expandir a tejidos adyacentes o a otras partes del cuerpo por medio de un proceso llamado metástasis.

El cáncer es una de las enfermedades más letales en todo el mundo debido al crecimiento de la población y su envejecimiento. Si se detecta en sus primeras etapas es más probable que responda favorablemente al tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) posee una agencia de investigación del cáncer “International Agency for Research on Cancer” (IARC) que posee una base de datos de cáncer [4]. Según su base de datos de 2020, los tipos de cáncer más comunes (en términos de nuevos casos a nivel mundial) fueron:

1. Mama (2.26 millones de casos);
2. Pulmón (2.21 millones de casos);
3. Colon y recto (1.93 millones de casos);
4. Próstata (1.41 millones de casos);
5. Piel (no melanoma) (1.20 millones de casos); y
6. Estómago (1.09 millones de casos).

1.1.1. Cáncer de mama

Según la base de datos de la IARC el tipo de cáncer con mayor incidencia en 2020 fue el cáncer de mama. Afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

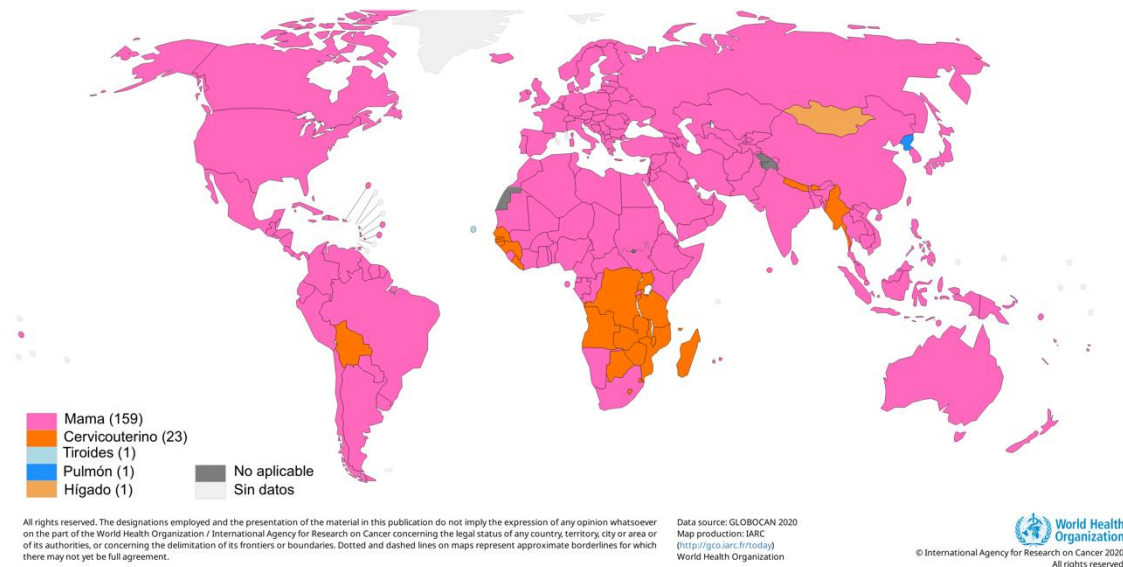


Figura 1. Distribución geográfica de los cánceres de mayor incidencia en mujeres de todas las edades [4].

En México el cáncer de mama se considera la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, aunque la tasa de defunción más alta en 2021 fue para las mujeres de 60 años y más [5]. Existen diversos factores de riesgo que pueden causar cáncer de mama, estos pueden ser genéticos o relacionados con el estilo de vida de las personas. Actualmente existen programas que alertan a la población femenina sobre el cáncer de mamá para realizar una detección temprana de la enfermedad realizándose autoexploración continua y estudios clínicos (mastografía). La detección temprana del cáncer de mama aumenta las posibilidades de que el tratamiento sea exitoso, también se recomienda tener un estilo de vida saludable y realizarse estudios periódicos a modo de prevención.

Actualmente existen diferentes estudios clínicos para la detección del cáncer de mama como:

- Mastografía*. Consiste en la toma de una radiografía de las mamas a través de rayos X, genera una imagen 2D del tejido mamario.
- Ultrasonido de mama*. El ultrasonido utiliza ondas acústicas a una frecuencia específica que producen imágenes de las estructuras internas de la mama. Se utiliza para diagnosticar anomalías en la mama como protuberancias.
- Resonancia magnética (MRI)*. Se realiza un estudio por medio de un resonador magnético que utiliza campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia.

Los estudios clínicos anteriores sólo entregan información anatómica de la mama. Se han propuesto técnicas de imagen complementarias a la mastografía como PET, sin embargo, el PET presenta una resolución limitada de aproximadamente 4 mm. La MRI puede entregar falsos positivos, por lo anterior se busca mejorar las técnicas de detección de cáncer de mamá y mejorar su detección para un tratamiento temprano.

1.2. Objetivos

1.3. Objetivos generales

Desarrollar algoritmos que mejoren la precisión en la determinación de la posición de interacción de rayos gamma en cristales centelladores monolíticos e implementarlos para el sistema de Mamografía por Emisión de Positrones del Instituto de Física.

1.3.1. Objetivos específicos

- Desarrollo de tres algoritmos basados en la distribución de luz para su implementación en el sistema prototipo del PEM-IFUNAM.
- Realizar simulaciones Monte Carlo en el programa de simulación ANTS2 para obtener un modelo que permita implementar el algoritmo MLEM.
- Desarrollo del algoritmo estadístico Maximum-Likelihood Expectation-Maximization (MLEM, por sus siglas en inglés) para su implementación en el prototipo PEM del PEM-IFUNAM.
- Validar los algoritmos a través de experimentos y las simulaciones en ANTS2.

1.3.2. Estructura de la tesis

La presente tesis se encuentra organizada en siete capítulos en donde se describen el desarrollo de los algoritmos de posicionamiento de eventos PEM para cristales centelladores monolíticos.

- **Capítulo 1 “Antecedentes”**. Contiene los antecedentes, justificación y objetivos que persigue la presente tesis.
- **Capítulo 2 “Marco teórico”**. Presenta una descripción de los sistemas de PET y PEM. Presenta las bases físicas, el funcionamiento de los detectores y la electrónica que permiten las adquisiciones de los eventos en coincidencia.
- **Capítulo 3 “Algoritmos de Posicionamiento”**. Describe los algoritmos de posicionamiento desarrollados a lo largo de la historia del PET, así como los que se desarrollaron en esta tesis.
- **Capítulo 4 “Anger-camera Neutron detector Toolkit for Simulations (ANTS2)”**. Describe las generalidades del paquete de simulación y datos experimentales ANTS2, así como sus módulos y cómo se simulaban los datos para implementar el algoritmo estadístico y validar los algoritmos de posicionamiento desarrollados en esta tesis.

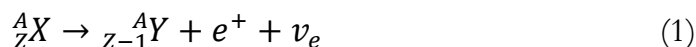
- **Capítulo 5 “Materiales y métodos”**. Se presenta el desarrollo de los algoritmos, los experimentos para probar los algoritmos y los materiales utilizados.
- **Capítulo 6 “Resultados”**. Se presentan los resultados y evaluaciones de los algoritmos.
- **Capítulo 7 “Conclusiones y trabajo futuro”**. Se detallan las conclusiones del trabajo realizado dentro de la presente tesis y finalmente el trabajo a futuro.
- **Anexo**. Se muestran reconstrucciones del maniquí miniDerenzo con diferentes parámetros para los algoritmos RTP y PW-CoG.

2. Marco teórico

2.1. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

El PET es una técnica de imagen molecular que genera imágenes de procesos celulares, bioquímicos y metabólicos de los tejidos y órganos del cuerpo. Los equipos PET se utilizan para diagnosticar y vigilar la evolución de enfermedades como el cáncer, enfermedades del corazón y desórdenes cerebrales.

Para el procedimiento se utiliza un radiofármaco (marcador radioactivo) que es un compuesto químico que contiene radioisótopos que emiten radiación. En el caso de PET la radiación que se emite son positrones, que son la antipartícula del electrón, esto quiere decir que posee todas las propiedades del electrón excepto la polaridad de la carga. Los positrones se obtienen de radioisótopos emisores de betas (β^+), que son expulsados del núcleo por algunos radionúclidos durante una forma de decaimiento llamado decaimiento beta positiva. El decaimiento β^+ ocurre en núcleos que tienen demasiados protones y para lograr la estabilidad un protón del núcleo se transforma en un neutrón y un positrón; también se libera una partícula llamada neutrino que es muy difícil de detectar y que no participa en la formación de imágenes. Por lo tanto, el decaimiento beta positiva produce un núcleo hija, cuyo número atómico es uno menos que el núcleo padre y cuyo número de masa es el mismo. [6]



Donde:

- A_ZX es el núcleo padre
- ${}^A_{Z-1}Y$ es el núcleo hija
- e^+ es la partícula β^+ , o positrón
- ν_e es el neutrino

Los radionúclidos más utilizados para PET son ${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$, ${}^{15}\text{O}$ y ${}^{18}\text{F}$, comúnmente conocidos como “radionúclidos estándar” en la literatura y se producen utilizando ciclotrones de baja energía [6].

Tabla 1. Radionúclidos estándar utilizados en PET [6].

<i>Radionúclido</i>	<i>Vida media</i>
${}^{11}\text{C}$	20.4 min
${}^{13}\text{N}$	10 min
${}^{15}\text{O}$	2 min
${}^{18}\text{F}$	109.8 min

La mayoría de los estudios clínicos con PET se llevan a cabo con ^{18}F -FDG que es análoga a la glucosa y se utiliza normalmente para estudiar el metabolismo glucolítico del cerebro y el corazón o la metástasis del cáncer debido a que en ambos casos el consumo de glucosa es alto.

Los radionúclidos ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O se utilizan principalmente para marcar moléculas para realizar estudios metabólicos directos debido a que pueden reemplazar átomos en moléculas que son esenciales para el metabolismo.

2.1.1. Sistemas PET dedicados a mama

La PEM al igual que el PET, es una técnica de imagen molecular que utiliza un radiofármaco y cuyo equipo de detección está compuesto por un par de detectores opuestos que se sitúan por encima y por debajo de la mama para hacer una compresión y detectar fotones en coincidencia. El PEM es una técnica desarrollada recientemente y que tiene una mejor resolución espacial en comparación con PET (1–2 mm para PEM vs 4–6 mm para PET) debido a su configuración y proximidad a la fuente. Equipos como MRI, ultrasonido y radiografía sólo proveen información anatómica, mientras que el PEM puede proveer información metabólica, que es complementaria a la anatómica; el PEM utiliza fluor-18 fluorodesoxyglucosa (^{18}F -FDG), el radionúclido emisor de positrones utilizado en estudios PET de cuerpo entero para la detección de enfermedad metastásica [7], [8].

Los sistemas PET dedicados a mama aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo e implementación. Actualmente sólo existen dos equipos de PEM comerciales: El PEM Flex Solo II de Naviscan, Inc y MaMMI de Oncovision. El PEM Flex Solo II (ver figura 2) posee dos placas de compresión de $6 \times 16.4 \text{ cm}^2$ aproximadamente de área, ensamblados sobre un sistema automatizado de movimiento que rastrea la mama durante el estudio en una dirección. Los detectores de radiación gamma son cristales de oxiorosilicato de lutecio con itrio (LYSO) de $2 \times 2 \times 13 \text{ mm}^3$ acoplados a tubos fotomultiplicadores [8].

Tabla 2. Características del sistema PEM Flex Solo II. Tomado de [8].

<i>Campo de vista máximo</i>	<i>24×16.4 cm</i>
<i>Algoritmo de reconstrucción</i>	<i>Maximum-likelihood expectation maximization (MLEM)</i>
<i>Resolución espacial FWHM (Full Width at Half Maximum)</i>	<i>2.4 ± 0.3 mm en las imágenes en el plano y 8.0 ± 1.0 mm en los planos cruzados</i>
<i>Ventana en energía</i>	<i>350-700 keV</i>



Figura 2. Sistema PEM Flex Solo II. Tomado de [9].

El sistema MaMMI de Oncovision (ver figura 3) tiene una estructura de anillo que forma un dodecágono con una apertura de 186 mm. Los detectores gamma del sistema son cristales LYSO con una geometría trapezoidal (cara de entrada de $40 \times 40 \text{ mm}^2$ y cara de salida de $50 \times 50 \text{ mm}^2$) que minimiza las áreas muertas entre detectores; están acoplados ópticamente a un fotomultiplicador sensible a la posición (PS-PMT) H8500 de Hamamatsu Photonics, y usa una red de resistencias Anger para medir la posición del impacto y la energía depositada. El sistema está diseñado para que la paciente esté en una posición decúbiteo prono [10], [11].

Tabla 3. Características del sistema MaMMI. Adaptado de [10], [11].

<i>Campo de vista máximo</i>	<i>Transaxial 170 mm Axial 40 mm</i>
<i>Algoritmo de reconstrucción</i>	<i>Maximum- Likelihood Expectation Maximization (MLEM)</i>
<i>Resolución espacial FWHM (Full Width at Half Maximum)</i>	<i>1.6-1.9 mm dependiendo de la configuración del anillo</i>
<i>Ventana en energía</i>	<i>250-750 keV</i>

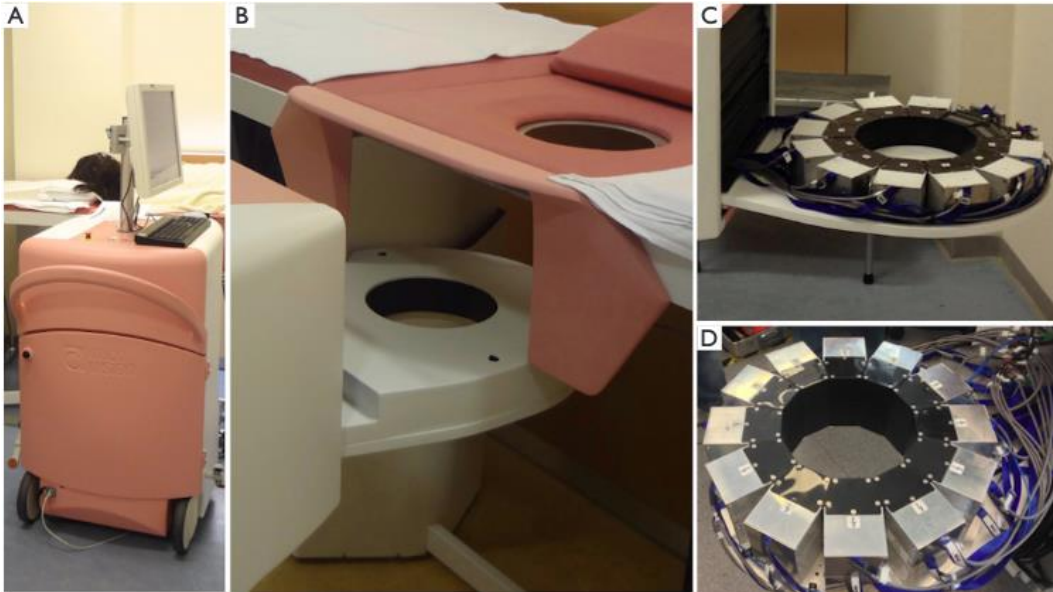


Figura 3. Sistema MaMMI (A) permite a la paciente estar en una posición decúbito prono. (B), (C) y (D) muestran el anillo interior del escáner. Tomado de [12].

2.2. Prototipo PEM del Instituto de Física, UNAM

El objetivo de la presente tesis es implementar diferentes algoritmos de posicionamiento en el prototipo PEM-IFUNAM, cuya construcción está a cargo del Laboratorio de Imágenes Biomédicas del Instituto de Física (IF) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

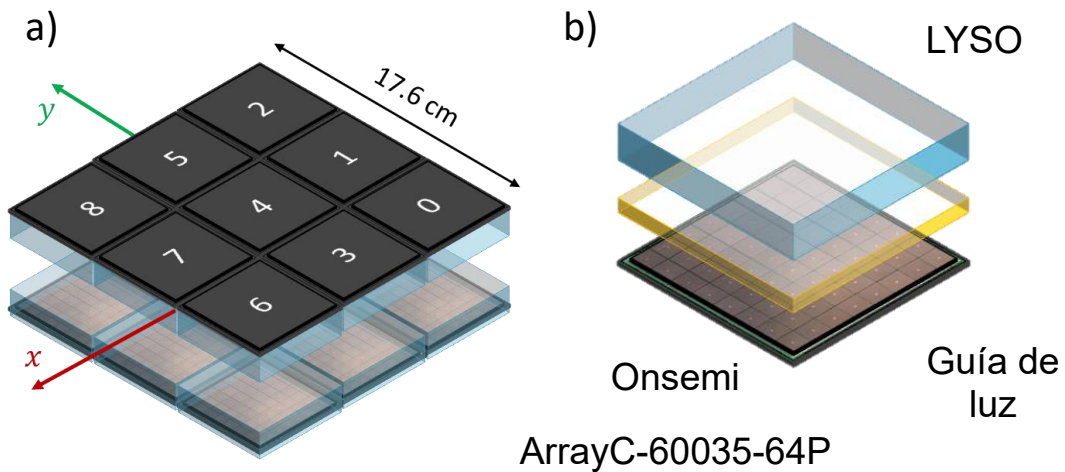


Figura 4. a) Diagrama del prototipo PEM IF-UNAM compuesto por dos paneles, cada una conformada por un arreglo de 3×3 detectores. b) Diagrama de-un módulo detector individual.

El sistema del PEM IF-UNAM está conformado por dos paneles cuadrados de 176 mm de lado como se muestra en la figura 4. Cada una de las placas está compuesta por un arreglo de 3×3 detectores, es decir, cristales centelladores monolíticos de LYSO de 57.4×57.4×10 mm³.

Los detectores se encuentran acoplados a un fotomultiplicador de silicio (SiPM) ArrayC-60035-64P (Onsemi SensL Technologies Ltd. Cork, Ireland) de 57.4×57.4 mm² con una guía de luz de polimetilmetacrilato (PMMA) de calidad óptica (Eljen Technology) de 6 mm de espesor. Los SiPM están conformados por un arreglo 8 × 8 ánodos con un pitch de 7.2 mm.

Tabla 4. Características de los elementos que componen el prototipo PEM IF-UNAM.

<i>Elemento</i>	<i>Característica</i>
<i>Paneles</i>	<i>Dos paneles detectores</i>
<i>Cristal</i>	<i>Centellador monolítico de LYSO de 57.4×57.4×10 mm³</i>
<i>No. de cristales por panel</i>	<i>Arreglo 3×3</i>
<i>Fotosensor</i>	<i>SiPM ArrayC-60035-64P 8×8 elementos con pitch de 7.2 mm</i>
<i>Guía de luz</i>	<i>57.4×57.4×6 mm³</i>
<i>Ventana temporal en coincidencias</i>	<i>6 ns</i>
<i>Resolución en Energía</i>	<i>6 μs</i>

2.3. Detección de eventos en coincidencia

En los estudios PET-PEM, los positrones provenientes del radionúclido se emiten con cierta energía cinética que se pierde después de múltiples colisiones con electrones dentro del tejido del cuerpo. Finalmente ocurre la aniquilación de los positrones con electrones del medio en un proceso de conversión masa-energía que emite para cada evento dos fotones de 511 keV en direcciones opuestas. La emisión simultánea de dos fotones (rayos gamma) forma la base para la detección de un evento de coincidencia, que localiza un evento de aniquilación a lo largo de la línea formada por los puntos de detección en los dos detectores.

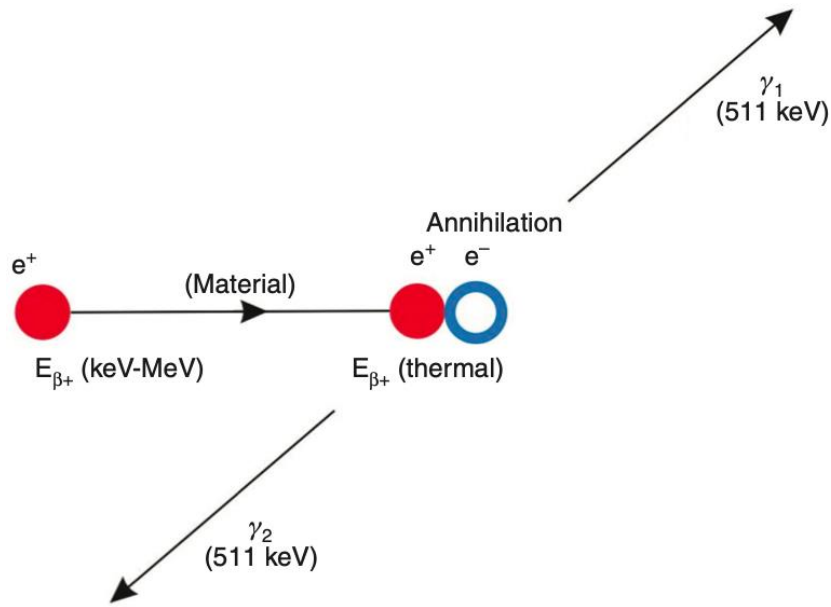


Figura 5. Aniquilación de un positrón y un electrón, resultando en la emisión de dos gammas de 511 keV viajando en dirección aproximada de 180°. Tomado de [13].

Para la formación de una imagen mediante el PET-PEM se requiere de la detección de eventos en coincidencia o coincidencias verdaderas creados por la aniquilación de los positrones. Para que un evento en coincidencia sea verdadero debe originarse de la misma aniquilación, estar dentro de una ventana de tiempo, además de estar sobre una línea de respuesta o LOR (Line of Response, por sus siglas en inglés) que se refiere a la ruta o línea entre dos detectores. Sin embargo, existen eventos que pueden ser identificados como una coincidencia proveniente de dos fotones no relacionados, estos eventos se llaman eventos aleatorios; también existen los eventos dispersados, se producen cuando uno de los fotones provenientes de la misma aniquilación sufre dispersión Compton en alguna parte dentro del paciente o en el detector. Los eventos aleatorios y dispersados provocan la degradación de la imagen debido a que introducen artefactos como ruido y disminuyen el contraste. Por lo tanto, las coincidencias aleatorias y dispersadas se deben minimizar tanto como sea posible o, de lo contrario, deben estimarse y corregirse [14].

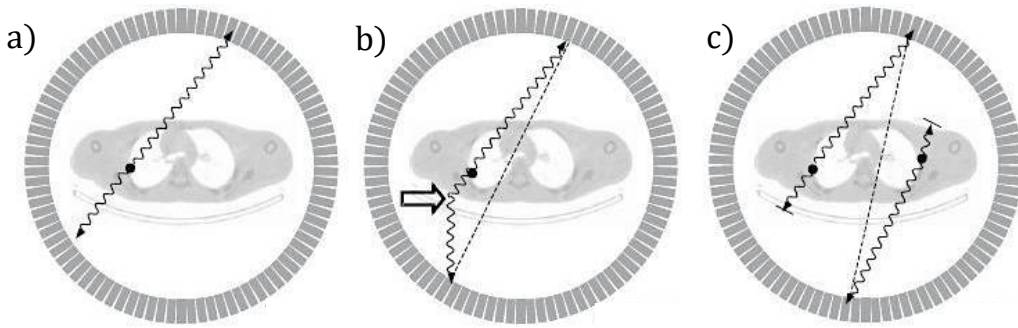


Figura 6. Tipos de coincidencias en los detectores PET. a) Verdadera, b) Dispersada y c) Aleatoria. Adaptado de [15].

Para la detección de un evento en coincidencia es necesario que se encuentre dentro de los parámetros de una ventana temporal y una ventana en energía para identificar a los fotones provenientes de una misma aniquilación.

2.3.1. Resolución Temporal

La resolución temporal de un detector PET-PEM describe la incertidumbre en las características temporales del detector de centelleo evento por evento debido a las fluctuaciones estadísticas. Como se mencionó antes, la resolución temporal es importante porque involucra la detección de dos fotones generados de un solo evento. Dado que la resolución de tiempo representa la variabilidad en los tiempos de llegada de la señal para diferentes eventos, debe tenerse en cuenta correctamente al detectar eventos registrados en coincidencia [16].

Los sistemas clínicos PET más actuales tienen una resolución temporal en el rango de 4 a 10 ns. La resolución temporal está determinada por los diferentes componentes que intervienen en el proceso de detección: el centellador, los fotosensores y la electrónica de procesamiento [17], [18].

2.3.2. Resolución en Energía

Durante un procedimiento de PET los fotones de 511 keV atraviesan al paciente antes de llegar a los detectores, y pueden interactuar vía efecto fotoeléctrico y dispersión Compton con el tejido del paciente. En aplicaciones clínicas el mecanismo dominante de interacción es la dispersión Compton debido a que los fotones deben atravesar el tejido del paciente para llegar a los detectores. La dispersión Compton altera la energía y la dirección de los fotones, lo que puede llevar a LOR erróneas que introducen ruido de fondo en la imagen disminuyendo el contraste.

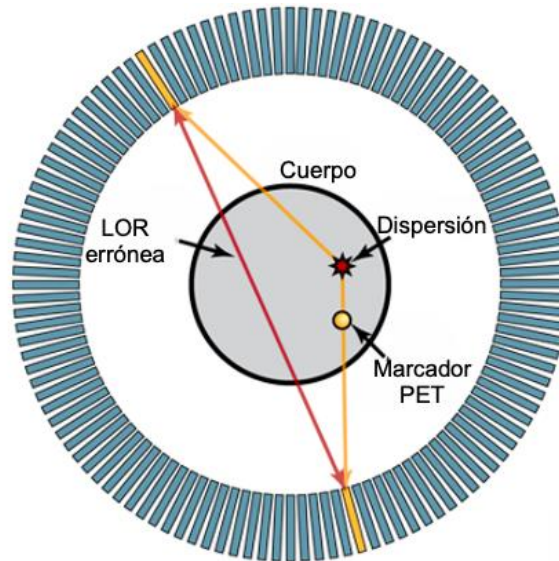


Figura 7. Fotones dispersados crean una LOR errónea. Adaptado de [19].

Los fotones dispersados se pueden filtrar con base en su baja energía y de este modo mejorar la imagen. Los espectros de energía definen la energía de los fotones detectados; la estructura está compuesta por un fotópico que se encuentra centrado en una energía de 511 keV de los fotones de aniquilación y los fotones de baja energía dispersados. La resolución de energía describe qué tan bien se puede medir la energía con el detector, es decir representa la nitidez del fotópico medido. Para mejorar la calidad de la imagen se establece una ventana en energía (generalmente de 350 a 650 keV), para rechazar una parte de los fotones dispersados en el objeto [19].

Algunos factores que influyen en la resolución en energía de un equipo PET-PEM son:

- a) La resolución en energía intrínseca del detector. Depende de la estructura y composición del cristal centellador y su calidad óptica.
- b) Las superficies del cristal y el acoplamiento óptico.
- c) La eficiencia de detección de los fotones (PDE por sus siglas en inglés). La PDE describe la probabilidad de detectar un fotón óptico que golpea el sensor; depende de las características de diseño y los parámetros operacionales del equipo.

2.4. Interacción de fotones con la materia

La radiación se puede definir como energía que se desplaza en forma de ondas o partículas a la que estamos expuestos siempre. La radiación que se desplaza en forma de ondas se denomina energía electromagnética y se puede clasificar en radiación ionizante y no ionizante.

La radiación no ionizante posee menos energía que la radiación ionizante, por lo tanto, no tiene la capacidad de remover electrones de átomos o moléculas, es decir, producir ionización. Sin embargo, tiene la capacidad de hacer que las moléculas vibren o emitan

calor. Algunos ejemplos de la radiación no ionizante son las ondas de radio o la luz visible; exponerse a este tipo de radiación no es un riesgo para la salud.

La radiación ionizante por otra parte es radiación de alta energía que tiene la capacidad de arrancar electrones de átomos o moléculas, por lo que puede hacer cambios a nivel atómico cuando interactúa con la materia; es potencialmente riesgosa en dosis altas, debido a que puede alterar la estructura celular y dañar tejido. La radiación ionizante a su vez se divide en directamente ionizante e indirectamente ionizante; la primera es debida a las interacciones coulombianas de partículas cargadas con la materia, mientras que la radiación indirectamente ionizante es aquella que es producida por partículas sin carga.

La radiación ionizante puede provenir de átomos inestables mientras transicionan a átomos más estables liberando energía; hay varios tipos de radiación que dependen del tipo de partícula u ondas que libere el núcleo para conseguir la estabilidad, a este proceso se le llama decaimiento radiactivo.

Los radionúclidos decaen por varios mecanismos, entre los que se encuentran las emisiones alfa o beta, captura electrónica y transición isomérica. También están involucradas varias combinaciones a menudo con otros decaimientos. Algunos de estos decaimientos transmiten su energía por medio de ondas electromagnéticas; la radiación electromagnética se puede describir en términos de la frecuencia o longitud de onda: cuanto más alta es la frecuencia y más corta la longitud de onda, más energética es la radiación.

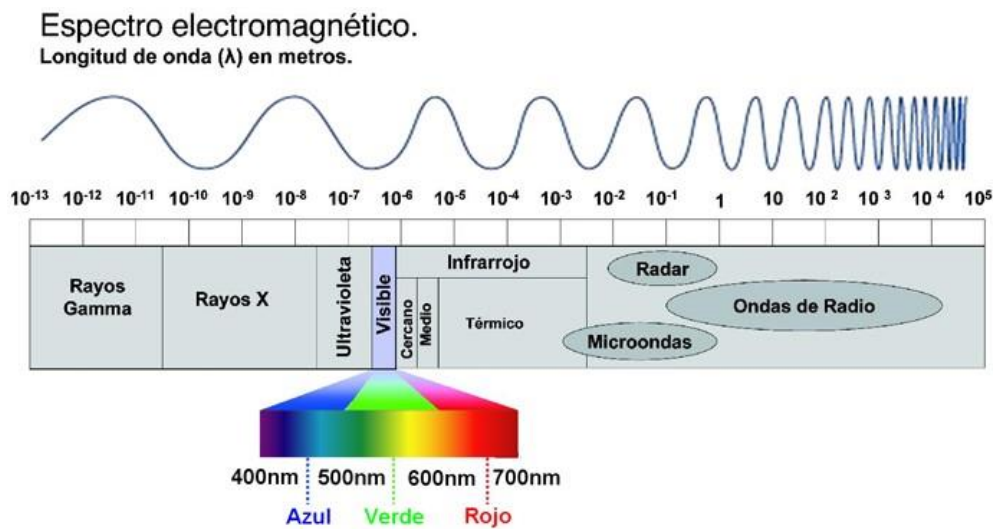


Figura 8. Espectro electromagnético. Tomado de [20].

El espectro electromagnético (figura 8) abarca los tipos de radiación que existen por la longitud de onda a la que se emiten; los fotones son partículas subatómicas que “transportan” energía electromagnética que no poseen masa ni carga. Al no tener una carga asociada los fotones interactúan con la materia de manera diferente respecto a

una partícula cargada; cuando los fotones interactúan transfieren su energía a partículas cargadas.

La forma en que los fotones (con suficiente energía para ionizar) interactúan con la materia es probabilística y depende de la energía del fotón y propiedades del material con el que interactúan como su número atómico y su densidad. Hay tres tipos principales de interacciones de fotones con la materia: efecto fotoeléctrico, dispersión Compton y producción de pares.

La probabilidad de que ocurra alguno de estos efectos es conocida a través del coeficiente de atenuación lineal y, como antes se mencionó, depende de la energía del fotón y el número atómico del material con el que interactúa.

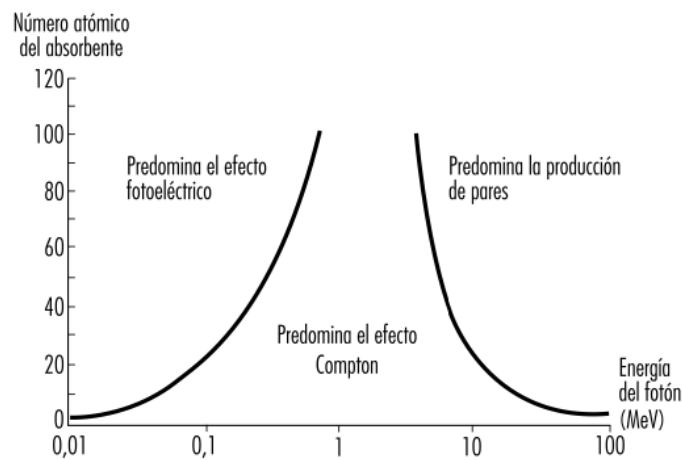


Figura 9. Posibles efectos debidos a la interacción de fotones con la materia en un intervalo de 0.01 a 100 MeV. Adaptado de [21].

Después de la aniquilación del positrón, los fotones interactúan con el tejido del paciente. Para los fotones de aniquilación de 511 keV, las interacciones que predominan son el efecto fotoeléctrico y la dispersión Compton. La producción de pares, donde se crea un par electrón-positrón a partir de un fotón de alta energía, no es posible, ya que el fotón debe tener al menos una energía de 1022 keV.

2.4.1. Efecto fotoeléctrico

El efecto fotoeléctrico toma lugar cuando un fotón con energía $h\nu$ interactúa con un átomo, en el cual el fotón pierde su energía para poder arrancar un electrón de las capas internas del átomo (figura 10), en las que que el electrón está fuertemente ligado al átomo. El fotoelectrón que se produce es eyectado con una energía $E = h\nu - E_B$, donde E_B es la energía de ligadura del electrón.

La extracción de un electrón de las capas internas del átomo es seguida por la reorganización de las capas electrónicas, llenando la vacante del electrón eyectado. Como resultado, habrá emisión de rayos X característicos o electrones Auger. Los

fotodectrones resultantes del efecto fotoelctrico se encuentran tpicamente en el rango de 0 a 100 keV. El efecto fotoelctrico predomina para fotones de baja energa (menos de 100 keV) y en elementos con un nmero atmico (Z) alto.

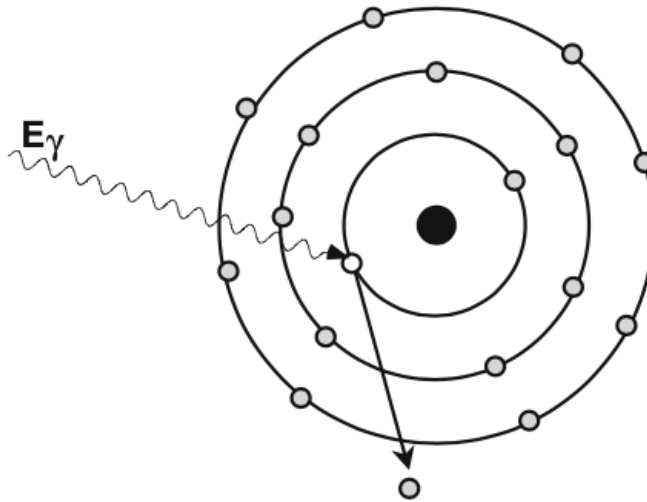


Figura 10. Ilustración del efecto fotoelctrico. Tomado de [16].

2.4.2. Dispersión Compton

En la dispersión Compton, un fotón interactúa con un electrón de una capa externa del átomo. A diferencia del efecto fotoelctrico, el fotón cede solo parte de su energía al electrón, arrancándolo con una energía cinética $E = h\nu_0 - h\nu$, donde $h\nu_0$ es la energía del fotón incidente y $h\nu$ es la energía del electrón Compton eyectado (ver figura 11). Mientras que el fotón dispersado es desviado con un ángulo θ y con menor energía; cuanto mayor sea la energía del fotón, mayor será la energía impartida al electrón.

El electrón resultante y el fotón dispersado de menor energía pueden tener la capacidad de ionizar otros átomos. La dispersión Compton ocurre comúnmente con rayos gamma de energía media, en el rango de 0.5 - 1.5 MeV. También es común en átomos de números Z bajos a medios y es la interacción con mayor probabilidad de ocurrencia para fotones de 511 keV en el cuerpo.

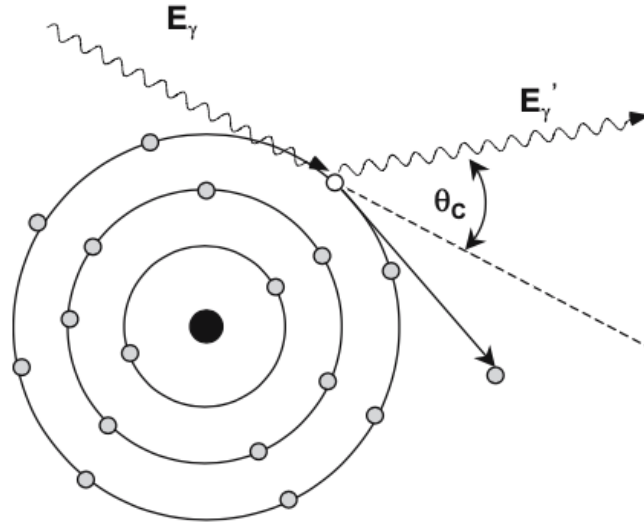


Figura 11. Ilustración de la dispersión Compton. Tomado de [16].

2.5. Cristales Centelladores

En los equipos PET, típicamente los detectores son un ensamble de cristales centelladores y fotosensores que están diseñados para registrar los fotones de 511 keV; un material centellador tiene la capacidad de registrar rayos X o γ - rayos. [1]

Los centelladores son materiales que tiene la capacidad de convertir la radiación de alta energía en luz visible (en un intervalo de longitudes de onda de 400-700 nm). Los materiales centelladores existen en diversas formas como cristales, vidrios, polvos, cerámica, plásticos, líquidos y gases. En aplicaciones de imagen de medicina nuclear existen principalmente dos tipos de centelladores: centelladores orgánicos o plásticos y centelladores inorgánicos o cristalinos.

En medicina nuclear se emplean los centelladores inorgánicos, dopados con impurezas para mejorar la eficiencia de centelleo luz con la recombinación de centros luminiscentes.

Un centellador ideal tiene las siguientes características [1]:

- a) Alta densidad y Z_{eff} (número atómico efectivo) para poder registrar a los fotones y además aumentar la probabilidad de interacciones fotoeléctricas y menos dispersión Compton.
- b) Alto rendimiento de luz (light yield, LY por sus siglas en inglés) que facilita una excelente resolución espacial, energética y de tiempo de llegada de fotones.
- c) Tiempo de decaimiento rápido para evitar la acumulación de eventos, minimizando así el tiempo muerto y mejorando también la resolución temporal.
- d) Un índice de refracción similar al del fotodetector que promueve la transmisión de luz al interior del fotodetector.

Los cristales inorgánicos más comúnmente utilizados en PET se presentan en la tabla 5:

Tabla 5. Propiedades de los cristales que comúnmente se utilizan en PET. Adaptado de [1].

	<i>NaI(Tl)</i>	<i>BGO</i>	<i>GSO</i>	<i>LaBr₃</i>	<i>LSO</i>	<i>LYSO</i>	<i>Ca⁺ co-dopado LYSO</i>	<i>LGSO</i>
<i>Z_{eff}</i>	51	74	59	46.9	66	63	63	63
<i>Índice de refracción</i>	1.85	2.15	1.89	1.9	1.81	1.82	1.82	1.81
<i>ρ (g/cm³)</i>	3.7	7.13	6.7	5.06	7.4	7.1	7.1	7.3
<i>LY (ph/MeV)</i>	41000	9000	9000	42500	29000	32000	34000	30000
<i>Tiempo de Decaimiento (ns)</i>	230	300	56	16	40	41	37-40	31-47
<i>μ (cm⁻¹) @ 511 keV</i>	0.35	0.95	0.698	0.476	0.866	0.83	0.83	0.80
<i>Longitud de onda (nm)</i>	410	480	400	380	420	420	420	410-430
<i>Activador (impureza)</i>	Talio	-	Cerio	Cerio	Cerio	Cerio	Cerio	Cerio

2.5.1. Mecanismo de producción de luz en cristales centelladores inorgánicos

Cuando el centellador absorbe fotones de alta energía es a través de las siguientes interacciones: efecto fotoeléctrico, dispersión Compton y producción de pares. Para la adquisición de imágenes en PET sólo son posibles las primeras dos interacciones; generalmente el efecto fotoeléctrico sirve para analizar la radiación primaria, y en este proceso se genera un electrón secundario por evento.

El mecanismo de producción de luz consiste en la absorción de los fotones de alta energía provenientes de la aniquilación de los positrones, formando un “exitón”, que es la combinación de un electrón y un hueco positivo (un estado de electrón vacío en una banda de valencia).

Los cristales centelladores inorgánicos se caracterizan por su estructura electrónica de bandas, características de las redes cristalinas. La estructura de bandas de energía está conformada por una banda de valencia que está ocupada por los electrones de valencia, una banda de conducción que normalmente está vacía y la banda prohibida o “band gap” por su nombre en inglés. En un cristal inorgánico puro, se liberan electrones de la banda de valencia a la banda de conducción después de la interacción fotón-cristal; el hueco de la banda de valencia posteriormente se ocupa por un electrón de la banda de conducción y este proceso produce la liberación de luz. Sin embargo, es un proceso inconveniente

debido a que el fotón que se libera puede no encontrarse dentro del espectro visible. Este proceso se puede mejorar introduciendo impurezas al cristal, que produce niveles de energía de electrones en la banda prohibida entre las bandas de valencia y conducción. La energía de excitación en el material se transfiere luego a los niveles de energía de los centros de impurezas en la red cristalina, los cuales se desexcitan con la emisión de fotones de mayor longitud de onda en el rango visible [22], [23].

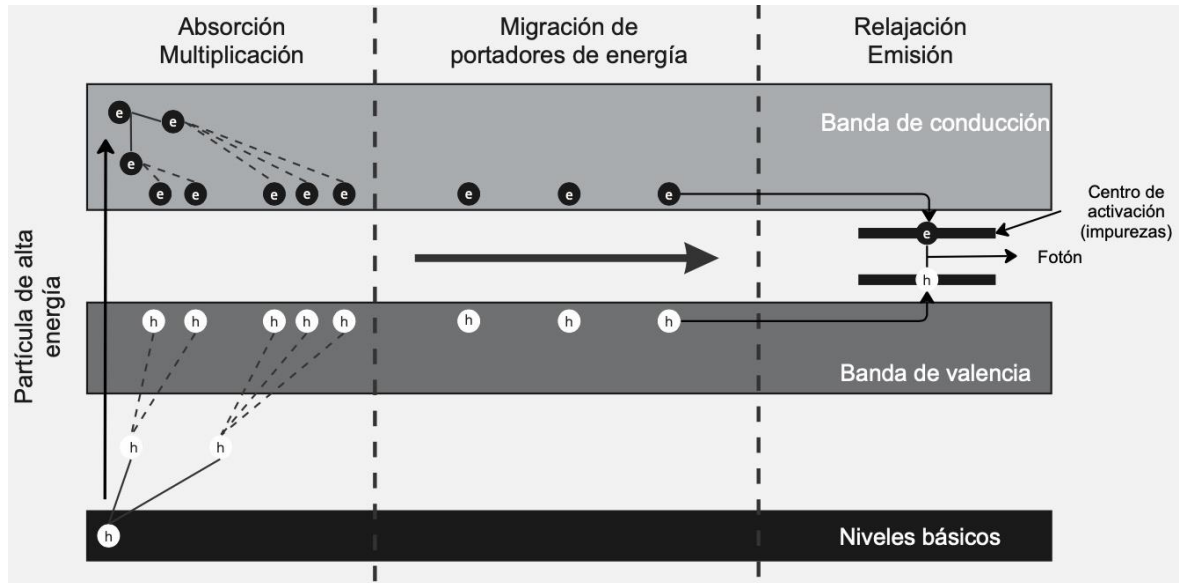


Figura 12. Esquema de mecanismo de producción de luz en centelladores inorgánicos. Adaptado de [23].

2.5.2. Cristales pixelados y cristales monolíticos

Los cristales pixelados están formados por un número discreto de elementos centelladores individuales que en conjunto forman una matriz $m \times n$. Para lograr el pixelado se corta mecánicamente un bloque de material centellador para ensamblar elementos individuales en una matriz. Durante el ensamblaje se le pueden dar tratamiento a la superficie del cristal, como pintar las paredes con pintura blanca o incluir una capa reflectora, para incrementar el número de fotones en el visible que lleguen al fotosensor y para aislar ópticamente a los elementos del cristal. Los cristales pixelados proveen información discreta de las coordenadas de interacción (x, y) con algoritmos matemáticos simples; actualmente se pueden obtener cristales con separaciones submilimétricas entre los cristales individuales. Para arreglos uno a uno, la resolución espacial intrínseca del detector está determinada por el tamaño del píxel del cristal. Además de proveer información de la posición de interacción de los rayos gamma, los detectores pixelados permiten lograr buenas resoluciones de temporales. La profundidad de interacción (o depth of interaction, DOI por sus siglas en inglés) (eje z) es una medida importante para mejorar significativamente la sensibilidad de los detectores sin afectar la resolución espacial; sin embargo, es difícil de obtener y se requieren usar fotodetectores adicionales para la configuración del detector.

Los cristales monolíticos son cristales continuos y, a diferencia de los pixelados, estos pueden proporcionar información intrínseca de la DOI, extraída de la distribución espacial de la luz de centelleo (LD), mayor sensibilidad, un posicionamiento continuo de las interacciones de los fotones y son de menor costo.

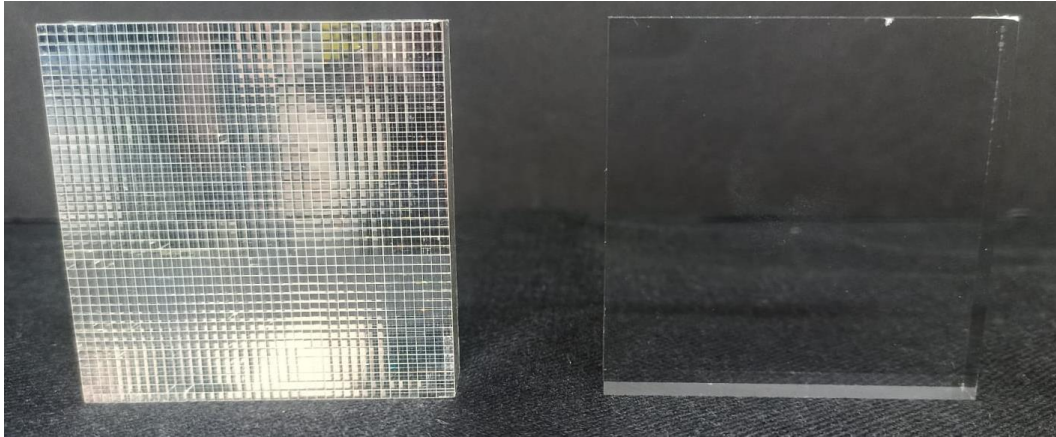


Figura 13. A la izquierda cristal centellador pixelado de 40×40, a la derecha cristal centellador monolítico.

2.5.3. Ventajas y desventajas de los cristales monolíticos para detectores PET-PEM

Como el cristal monolítico es continuo la luz de centelleo se distribuye hasta llegar al fotosensor (ver figura 14) lo que permite obtener la LD. La LD se puede utilizar para estimar la posición (x, y, z) del fotón incidente sin utilizar componentes extras como ocurre en los cristales pixelados [1].

Otra ventaja de que el cristal sea continuo, es que el transporte de la luz de centelleo es más eficiente que en cristales pixelados donde el transporte de luz está limitado por la DOI y las reflexiones que sufre la luz antes de llegar al fotosensor. Con esto, se espera que los cristales monolíticos en combinación con la electrónica adecuada puedan proveer buenas propiedades para el desarrollo de equipos PET-PEM.

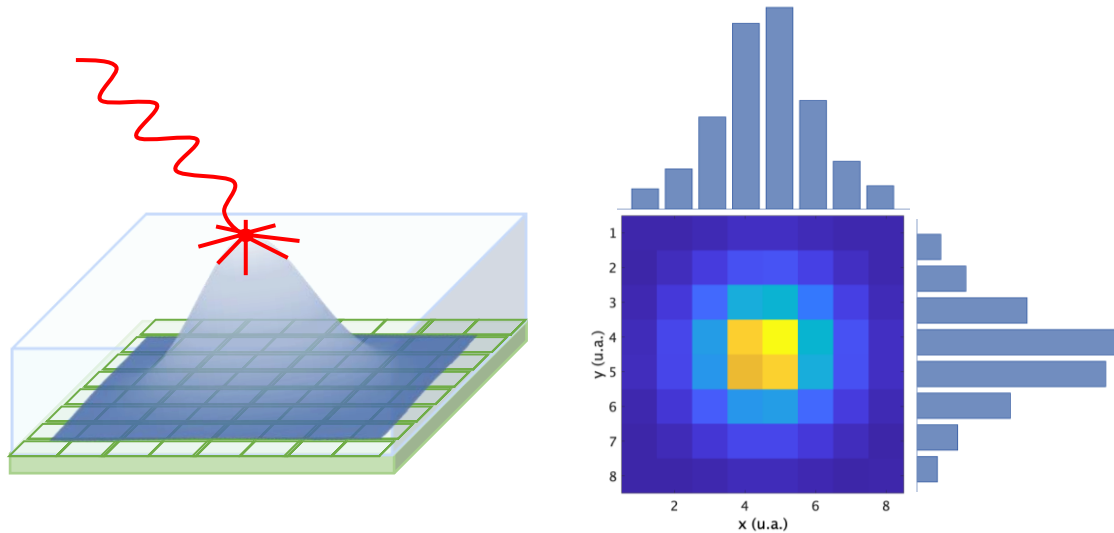


Figura 14. Distribución de luz en un cristal centellador monolítico acoplado a un detector de estado sólido (SiPM) sensible a la posición. A la derecha se muestran las señales producidas en el fotosensor en 2D y suma a lo largo de renglones y columnas.

La resolución espacial intrínseca de los cristales monolíticos, es decir qué tan bien dos objetos de la imagen pueden separarse, es complicada de describir ya que está relacionada con varios factores como el tipo y tamaño del detector, así como de su material, la DOI y el material que lo recubre. La resolución espacial intrínseca de los detectores se mide utilizando fuentes puntuales o lineales emisoras de positrones, por lo que también debe tomarse en cuenta el rango de los positrones. Los límites de la resolución espacial de los cristales monolíticos se han estudiado realizando simulaciones Monte Carlo [1].

Una de las desventajas de los cristales monolíticos en cuanto a la resolución espacial es que se degrada en los bordes del cristal debido a que en las orillas y en las esquinas la LD se trunca. El efecto borde no sólo afecta la resolución espacial, también afecta la resolución temporal y la resolución en energía. Los efectos de borde se pueden reducir con tratamientos en el cristal como cubrir los bordes del cristal con un absorbedor óptico. También se ha propuesto acoplar fotosensores en los bordes del cristal, permitir que la luz se distribuya en el cristal adyacente o geometrías diferentes de cristal. [1]

La calibración de los sistemas con detectores monolíticos es un proceso complicado debido a que requieren algoritmos matemáticos complejos y procesamiento de señales. La calibración es un proceso necesario para corregir las faltas de uniformidad producidas principalmente por el truncamiento de la LD de centelleo en los bordes. Se realiza moviendo un haz colimado a través de la superficie del cristal. Durante el proceso se requiere que la fuente puntual y el cristal se alineen cuidadosamente, mientras el cristal y la fuente se mueven juntos a medida que el haz pasa por la cara del cristal centellador. Lo anterior representa un problema porque se requieren tiempos largos de adquisición y es un proceso poco práctico en sistemas PET ya ensamblados. [24]

2.5.4. Cristal de oxiorortosilicato de lutecio e itrio (LYSO)

Por sus propiedades físicas, los cristales de oxiorortosilicato de lutecio dopado con cerio $\text{Lu}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$ (LSO) y oxiorortosilicato de lutecio e itrio dopado con cerio, $\text{Lu}_{2(1-x)}\text{Y}_{2x}\text{SiO}_5:\text{Ce}$ (LYSO) son hoy en día los detectores más utilizados en PET. Entre las propiedades físicas que los hacen atractivos para su uso en el diagnóstico clínico PET están: son muy luminosos, un coeficiente de atenuación lineal alto para fotones de 511 keV y un tiempo de decaimiento corto [25].

Tabla 6. Propiedades físicas de los cristales LSO y LYSO. Adaptada de [26].

	<i>LSO</i>	<i>LYSO</i>
<i>Tiempo de decaimiento (ns)</i>	40	53
<i>Salida de luz (PMT)</i>	75	75
<i>Salida de luz (ADP)</i>	85	85
<i>Pico de emisión (nm)</i>	420	420
<i>Índice de refracción</i>	1.82	1.81
<i>Densidad ρ (g/cm³)</i>	7.35	7.1
<i>Z_{eff}</i>	65	54
<i>1/μ 511 keV (mm)</i>	12.3	20.0

Los cristales LSO y LYSO contienen en su composición lutecio natural y este a su vez incluye aproximadamente un 2.6% de ^{176}Lu que decae por emisión beta menos. El ^{176}Lu decae β^- a estados excitados de ^{176}Hf y tiene una vida media ($t_{1/2}$), es decir el tiempo que tarda en decaer a la mitad de su actividad original, de 3.76×10^{10} años.

El esquema de decaimiento de ^{176}Lu se presenta en la figura 15. Se observa que posee dos vías de decaimiento β_1 y β_2 , siendo β_2 el de mayor probabilidad con 99.6%.

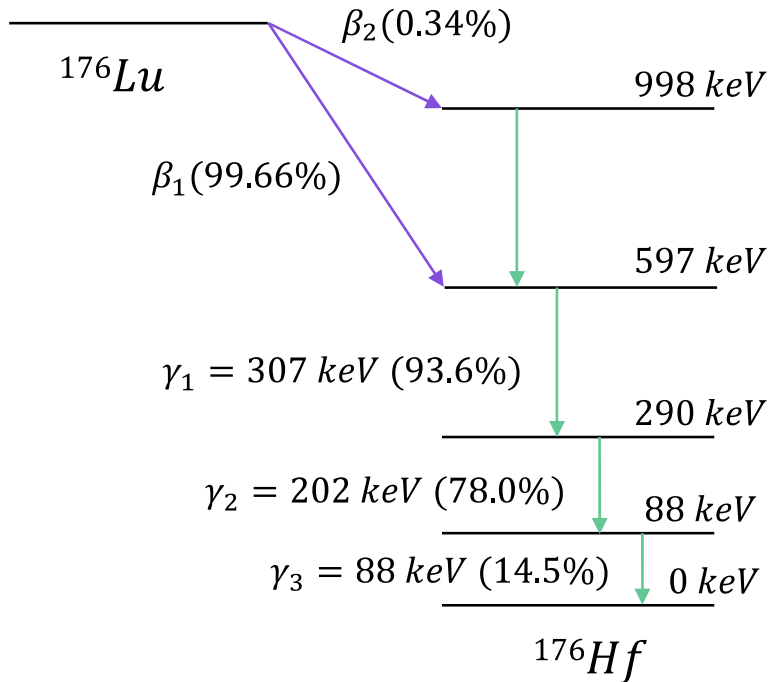


Figura 15. Esquema de decaimiento de ^{176}Lu . Adaptado de [27].

El esquema anterior muestra que mientras el ^{176}Lu decae, emite partículas beta y rayos gamma. Esto implica que los cristales LYSO tienen un fondo de radiación intrínseco. La señal de fondo que produce el cristal se puede eliminar por medio de una detección en coincidencia. El fondo intrínseco puede presentar una ventaja para verificar el funcionamiento de los detectores en modo de detección individual (singles). Sin embargo, también presenta un problema cuando se realizan adquisiciones de fuentes con baja actividad particularmente en equipos SPECT que utilizan detectores LSO/LYSO [25]. El espectro intrínseco del LYSO en una adquisición de eventos individuales (singles) se presenta en la figura 16.

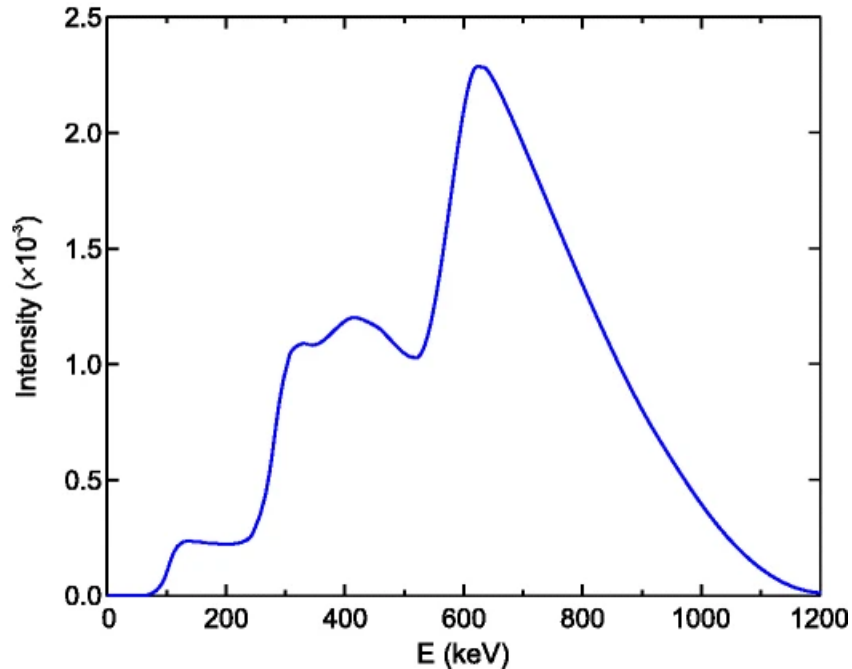


Figura 16. Espectro del fondo intrínseco del LYSO de $57.4 \times 57.4 \times 10 \text{ mm}^3$ en modo de adquisición de eventos individuales (singles). Tomado de [27].

2.6. Fotosensores

Un fotosensor es un componente electrónico que tiene la capacidad de convertir los fotones de la luz de centelleo en señales eléctricas proporcionales a su número; se acoplan a los cristales centelladores por medio de guías ópticas (grasa óptica, silicón, etc.). Los fotosensores son elementos fundamentales dentro de los sistemas PET porque también están relacionadas propiedades como la determinación de la DOI, resolución temporal, LD, tiempo muerto y eficiencia de detección. Por lo anterior es importante tomar en cuenta los siguientes factores para que sean adecuados para el uso en sistemas PET-PEM:

- a) *Eficiencia de detección de fotones*, PDE por sus siglas en inglés. Los fotosensores tienen la capacidad de convertir fotones de baja energía en señales eléctricas, a esta propiedad se le llama PDE (λ, V). Se define como la relación entre el número de fotones descargados por las microceldas y el número de fotones incidentes. La eficiencia cuántica (Quantum efficiency, QE), que depende de la longitud de onda (λ) de los fotones, es la probabilidad de que un fotón incidente en el fotosensor genere una señal eléctrica medible.
- b) *Ganancia*. Es un factor relacionado con la proporción entre la salida de corriente del fotosensor y la corriente producida directamente por los fotones incidentes.
- c) *Linealidad*. La respuesta del detector a la radiación incidente debe ser lineal.
- d) *Fluctuación del tiempo*. Es el tiempo transcurrido entre la llegada del fotón y la generación de la señal eléctrica.

- e) *Compactibilidad*. Para desarrollar sistemas PET compactos también se necesitan fotosensores compactos.

Actualmente en los sistemas PET existen fotosensores como: Tubos Fotomultiplicadores (PMTs), Fotodiodos de Avalancha (APDs), Fotomultiplicadores de Silicio (SiPMs) y detectores de telurio de zinc y cadmio (CZT) es un semiconductor compuesto de cadmio, zinc y telurio. Los PMTs fueron los primeros en implementarse en los sistemas PET por sus cualidades como la alta ganancia, bajo ruido y el alto rendimiento en tiempo [28].

2.6.1. Tubos fotomultiplicadores (PMTs)

Los PMTs han sido los fotosensores de preferencia desde que se implementaron los sistemas PET. Los PMTs están compuestos por un cátodo, electrodos (dinodos) y un ánodo, la estructura se encuentra en un tubo sellado al vacío como el que se muestra en la figura 17.

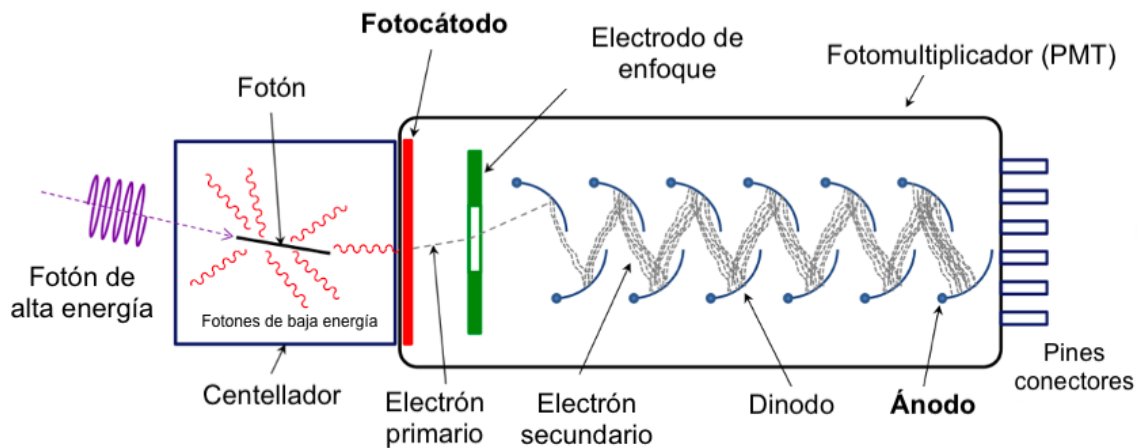


Figura 17. Esquema de tubo fotomultiplicador. Adaptado de [29].

El proceso de detección del PMT empieza cuando un fotón de baja energía interactúa en fotocátodo y resulta en la producción de fotoelectrones debido al efecto fotoeléctrico. Los electrones generados son acelerados por la cadena de electrodos o dinodos por medio de una diferencia de potencial entre fotocátodo y el primer dinodo. De esta manera se produce una emisión secundaria de electrones. El proceso se amplifica con cada dinodo sucesivo de la cadena haciendo que los electrones se aceleren entre ellos hasta el ánodo que colecta un gran número de electrones y genera un pulso de corriente amplificado. [28], [29]

Las características que han hecho que los PMTs fueran elegidos para los sistemas PET son que tienen una alta ganancia, son sensibles a la luz ultravioleta, visible e infrarroja cercana del espectro electromagnético, buena resolución temporal y un gran factor de amplificación de un solo fotoelectrón (10^6) lo que hace posible su bajo costo por el uso de electrónica relativamente barata y de propiedades de respuesta temporal buenas.

Algunas limitantes de los PMTs es que son frágiles, voluminosos, son afectados por los campos magnéticos y sus voltajes de operación son muy altos (típicamente mayores a 1000 V). Estas desventajas limitan su compactibilidad, su uso para otras aplicaciones como sistemas combinados (PET-MRI). Por lo anterior para sistemas PET actuales se han propuesto detectores de estado sólido como ADPs y SiPMs [28], [30].

2.6.2. Fotomultiplicadores de silicio (SiPMs)

Los SiPMs están conformados por un arreglo de diodos de avalancha de fotón único (single photon avalanche diodes, SPADs), ambos están basados en ADPs que opera en modo Geiger.

Los SPADs están conformados por una unión PN, formado por dos tipos de semiconductores: el tipo P con exceso de huecos y el tipo N con exceso de electrones formando un solo semiconductor: Las uniones PN son fotodiodos con la polaridad invertida lo que produce un campo eléctrico en la zona denominada “de depleción”. Cuando un fotón es absorbido se genera un par hueco-electrón, los portadores se aceleran debido al campo eléctrico hasta que al impactar al resto de átomos de la red cristalina del semiconductor, se ioniza, generando pares adicionales de huecos y electrones lo que produce una avalancha de portadores de carga. Los huecos deben recolectarse antes de la multiplicación para tener una señal proporcional al número de fotones incidentes. [31]

Cuando un APD trabaja en la región Geiger pasa a ser un SPAD (figura 18), quiere decir que una corriente de avalancha alcanza un valor final estándar ya sea que haya sido provocada por solo uno o varios pares de portadores de carga. Una limitante de los ADPs y SPADs es que la ganancia depende del voltaje de operación y la temperatura. [31]

Para formar un SiPM los SPADs se conectan en paralelo y, dependiendo de la señal de salida, se puede agrupar en: SiPMs analógicos y SiPMs digitales (dSiPMs).

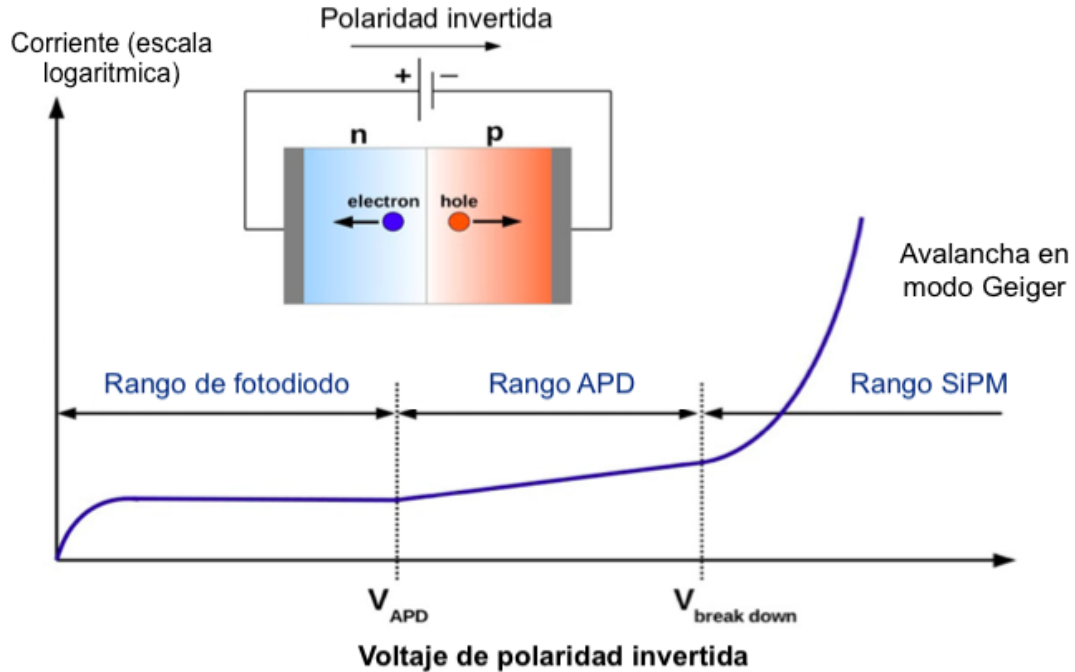


Figura 18. Regímenes de operación de un semiconductor de estado sólido. Adaptado de [30].

2.6.3. SiPMs analógicos

Un SiPM tiene un arreglo matricial pixelado que genera una señal de salida analógica. La salida que produce es una secuencia de tiempo de señales con una distribución discreta de amplitudes. El número de SPADs que constituyen el SiPM está relacionado con el número de fotones que se desea medir debido a que cada pixel del SiPM (un SPAD) actúa como un contador de fotones independiente.

La corriente de salida del SiPM depende linealmente del número de fotones detectados, se convierte a voltaje a través de una resistencia de derivación (llamada “shunt” en inglés) a través de la cual se deriva la corriente eléctrica y finalmente se amplifica utilizando un preamplificador de voltaje. A cada arreglo entre un SPAD y una resistencia se le conoce como “microcelda”; un SiPM tradicional cuenta con densidades superficiales de “microceldas” de entre 100 y varios 1000 por mm².

Algunos elementos que afectan el funcionamiento de los SiPMs son:

- a) *Rango dinámico limitado*. El rango dinámico se define como el intervalo de señal óptica sobre el cual el sensor proporciona una salida útil. La limitación de este parámetro se debe al número de SPADs integrados.
- b) *Tasa de cuentas oscuras (dark count rate, DCR)*. DCR son las señales que no son generadas por los fotones incidentes, sino por pares electrón-hueco generados térmicamente. Las señales que genera un fotón y un par electrón-hueco son

idénticas, por lo tanto, representa una fuente de ruido. Este elemento representa la principal fuente de ruido en un SiPM.

- c) *Interferencia óptica (optical crosstalk)*. Durante una avalancha en la microcelda los portadores emiten fotones que pueden producir una avalancha secundaria en una microcelda adyacente.
- d) *Pulso retardado (afterpulsing)*. Debido a los defectos del silicio es posible que algunas cargas queden atrapadas, después de un retraso de ns las cargas atrapadas son liberadas y pueden crear una avalancha en la microcelda que se detecta como un nuevo pulso.
- e) *Dependencia de la temperatura*. Si las fluctuaciones de temperatura son grandes y no se compensan, causan un efecto en la sobretensión efectiva, lo que afecta el funcionamiento del SiPM. Para compensarlo se deben considerar la polarización o regulación térmica [32].

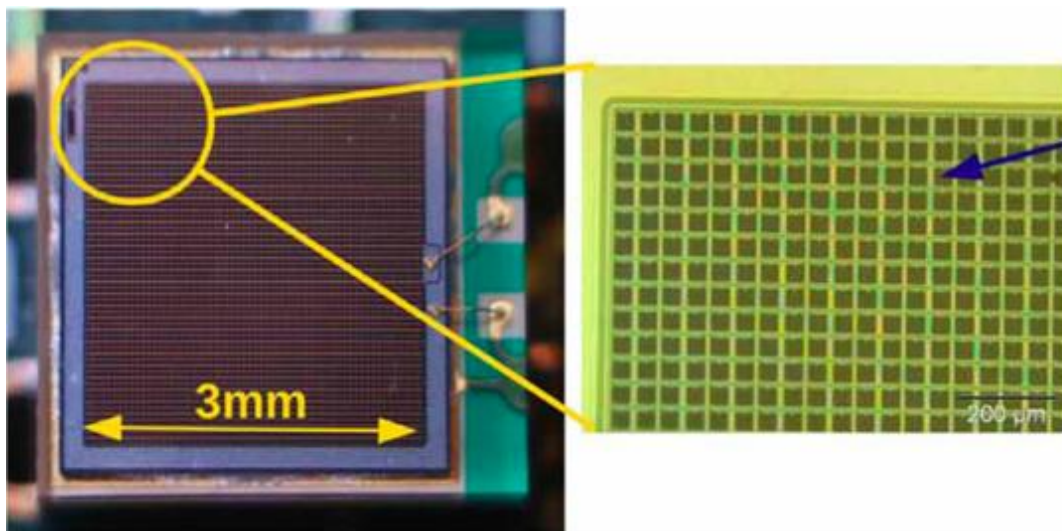


Figura 19. SiPM analógico (HPK S10931-3050P) con amplificación en la derecha en los SPADs individuales. Tomado de [30].

Algunas ventajas de los SiPMs en comparación con los PMTs son su ganancia con bajas variaciones de temperatura, voltajes de operación de decenas de volts, buena PDE y su tamaño compacto. A diferencia de los PMTs, los SiPMs no son afectados por el campo magnético, lo que los hace ideales para sistemas híbridos PET/MRI.

Para producir una señal, los SiPM se acoplan a la superficie del cristal centellador. Idealmente para obtener las señales de salida y no perder información se digitaliza cada una de las señales de los elementos del fotosensor. Sin embargo, para esto se requiere digitalizar un gran número de señales que a su vez requiere de un sistema complejo de adquisición de datos (DAQ). En vez de digitalizar todas las señales de salida, existen otras alternativas tecnológicas en las que se reduce el número de salidas a digitalizar. Para reducir las señales de salida se usa una lectura de proyección de las señales por renglones y columnas, que consisten en un circuito electrónico conformado por una red de resistencias que conecta los SiPMs de un renglón o columna, en términos simples, en una

suma de señales a lo largo de renglones o de columnas como se muestra en la figura 20. Las lecturas de proyección permiten caracterizar la LD en 3D, es decir en (x, y, z) .

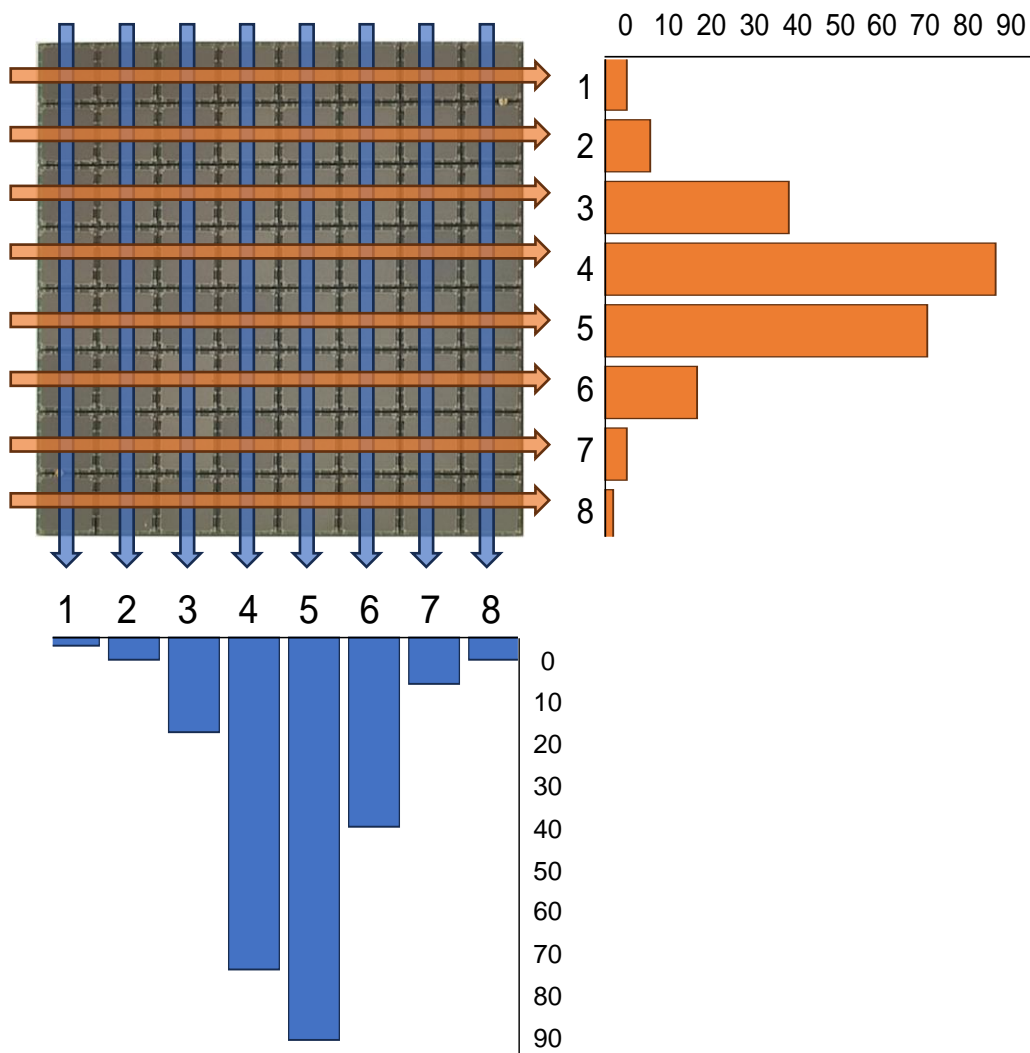


Figura 20. Esquema de lectura de un SiPM 8x8 ánodos (64 en total) reducidas a 8+8 señales (8 columnas, 8 renglones).

3. Algoritmos de posicionamiento

A partir de la adquisición de las señales digitalizadas del detector (en nuestro caso, 8 renglones y 8 columnas), lo siguiente es precisar la posición de interacción de los fotones de aniquilación que impactan en el cristal, que idealmente sería la posición (x, y, z) . Si se tuviera información sobre z se diría que se tiene información sobre la profundidad de interacción (DOI). Como ya se mencionó en el capítulo anterior, hay varios algoritmos de posicionamiento que se han propuesto para cristales centelladores monolíticos, desde métodos simples basados en la caracterización de la LD hasta algoritmos estadísticos. El desafío que presentan los algoritmos de posicionamiento en los cristales monolíticos es localizar la posición en los bordes del cristal debido al efecto borde, como se verá más adelante. La figura 21 resume los diferentes algoritmos de posicionamiento para cristales monolíticos reportados en la literatura.

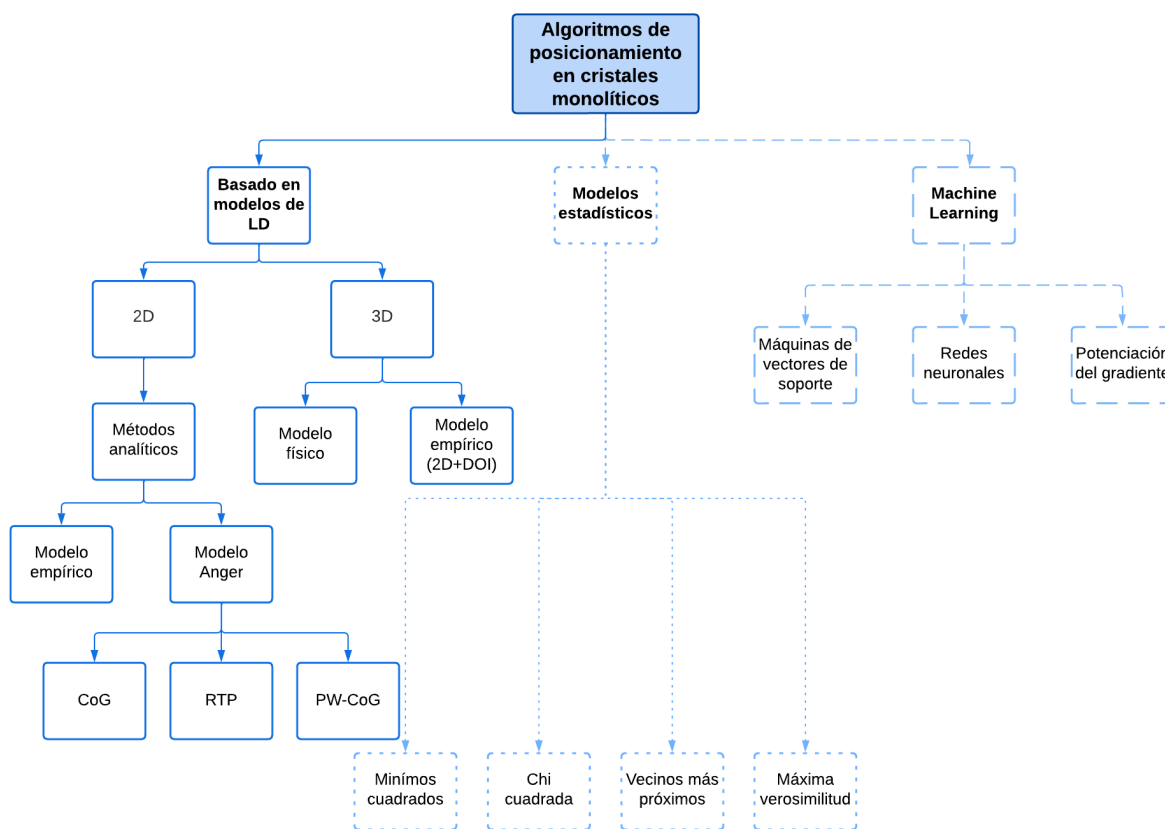


Figura 21. Diagrama de bloques de los algoritmos de posicionamiento utilizados en cristales monolíticos. Adaptado de [1].

3.1. Basados en la simetría 2D de la distribución de luz (LD)

3.1.1. Centro de gravedad (Center of Gravity, CoG)

Los algoritmos basados en modelos de la LD son los más sencillos de implementar y se adaptan fácilmente a las lecturas de proyección ilustradas en la figura 20. La media de los valores de la LD provee información del centroide geométrico de la distribución, es decir de las coordenadas 2D (x, y) del fotón que impacta al cristal. El algoritmo más simple utiliza este principio en el que las coordenadas de impacto del fotón se estiman utilizando la suma de intensidades de luz ponderada por las posiciones de los pixeles del fotosensor [1], [33].

El algoritmo funciona óptimamente cuando se tiene la LD completamente medida. No obstante, cuando se pierde información de la LD como es el caso del efecto borde en el que la LD se trunca, la estimación del centroide de la posición se ve afectada. En otras palabras, el algoritmo CoG funciona bien en el centro del cristal, pero no en sus bordes y debido al truncamiento de la LD la imagen final muestra una compresión.

En el algoritmo CoG las coordenadas xy se obtienen con las expresiones:

$$X_c = \frac{\sum_i^n m_i x_i}{\sum_i^n m_i}, \quad Y_c = \frac{\sum_j^n m_j y_j}{\sum_j^n m_j}, \quad (2)$$

donde x_i y y_j son las posiciones físicas del fotosensor, n es el número de elementos en la fila y en la columna y m_i y m_j son las señales de salida digitalizadas proyectadas en las direcciones xy , respectivamente.

3.1.2. Elevación a una potencia (Raising to a Power, RTP)

Se han propuesto algunas modificaciones del algoritmo CoG para mejorar el posicionamiento en los bordes del cristal. Tal es el caso del algoritmo RTP y el método consiste en elevar a una potencia las señales digitalizadas, se expresa como:

$$X_c = \frac{\sum_i^n m_i^p x_i}{\sum_i^n m_i^p}, \quad Y_c = \frac{\sum_j^n m_j^p y_j}{\sum_j^n m_j^p}, \quad (3)$$

donde x_i y y_j son las posiciones físicas del fotosensor, n es el número de elementos en la fila y en la columna, p es la potencia que toma valores enteros positivos y m_i y m_j son las señales digitalizadas proyectadas en las direcciones (x, y) respectivamente.

La selección de la potencia p depende de la forma de distribución espacial de la luz, con el fin de garantizar tanto una buena linealidad de posición como una buena resolución espacial. Entre más grande sea el número p mejor la linealidad de posición, lo que equivale a menos compresión de la linealidad. Si el número p aumenta demasiado el error de posicionamiento y la resolución espacial empeoran [34].

Los algoritmos CoG y RTP son sencillos de implementar. Sin embargo, en términos de precisión del posicionamiento el algoritmo RTP presenta una mejora visible en los bordes del cristal. Al elevar las señales a una potencia, la LD se comprime como se muestra en la siguiente figura para dos casos: un fotón en el centro del cristal y otro en el borde del cristal.

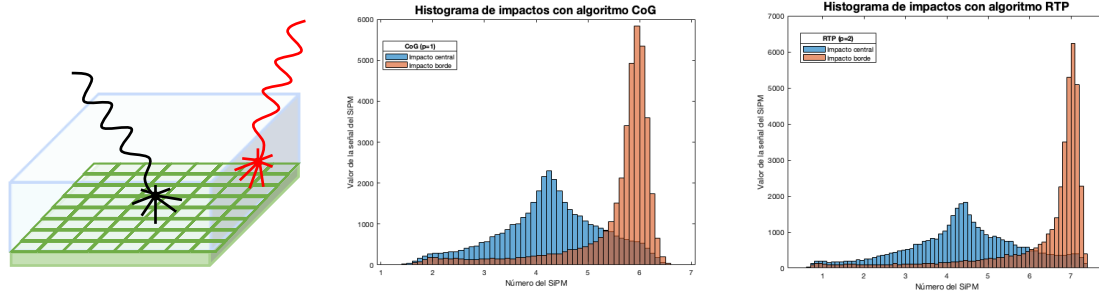


Figura 22. A la izquierda, representación de dos fotones incidentes en un cristal monolítico y un SiPM. A la derecha, las distribuciones de luz para el algoritmo CoG y el algoritmo RTP.

3.1.3. Factores ponderados por una función Gaussiana

Otro algoritmo derivado del algoritmo CoG es el de factores ponderados por una función Gaussiana (Gaussian position-weighted center of gravity, PW-CoG). En este método los factores se calculan a través de un método iterativo, que matemáticamente se describe como:

$$X_{new} = \frac{\sum_i^n w_i m_i x_i}{\sum_i^n w_i m_i^p}, \quad Y_{new} = \frac{\sum_j^n w_j m_j y_j}{\sum_j^n w_j m_j^p}, \quad (4)$$

donde x_i y y_j son las posiciones físicas del fotosensor, n es el número de elementos en la fila y en la columna y m_i y m_j son las señales digitalizadas proyectadas en las direcciones (x, y) . Los factores w_i y w_j son los factores ponderados Gaussianos que se calculan como:

$$w_i = \exp\left\{-\frac{(x_i - x_{old})^2}{2\sigma^2}\right\}, \quad w_j = \exp\left\{-\frac{(y_j - y_{old})^2}{2\sigma^2}\right\} \quad (5)$$

x_{old} y y_{old} son las posiciones x y y de la iteración previa, y σ es la desviación estándar de la función Gaussiana. Para valores grandes de σ , el algoritmo se vuelve equivalente a CoG. Después de cada iteración, el algoritmo utiliza la estimación de posición actualizada como el centroide de la función gaussiana [2], [35].

Para calcular el parámetro σ se puede calcular el promedio de relación pico-valle (peak-to-valley ratio, PVR). Para calcular el PVR, se obtiene un perfil de intensidad de un mapa de cristal, donde el PVR se calcula como la media del valor máximo dividido por los valores del valle en ambos lados del pico, como se muestra en la ecuación 6.

$$PVR_{row} = \frac{1}{2} \sum_{i=n}^m \left(\frac{p_i}{v_i} + \frac{p_i}{v_{i+1}} \right), \quad (6)$$

donde p_i corresponde a un pico y v_i a un valle. El promedio del PVR se calcula como:

$$PVR_{promedio} = \frac{\sum_{i=n}^m PVR_i}{N}, \quad (7)$$

donde N es el número de PVR obtenidos para calcular el promedio.

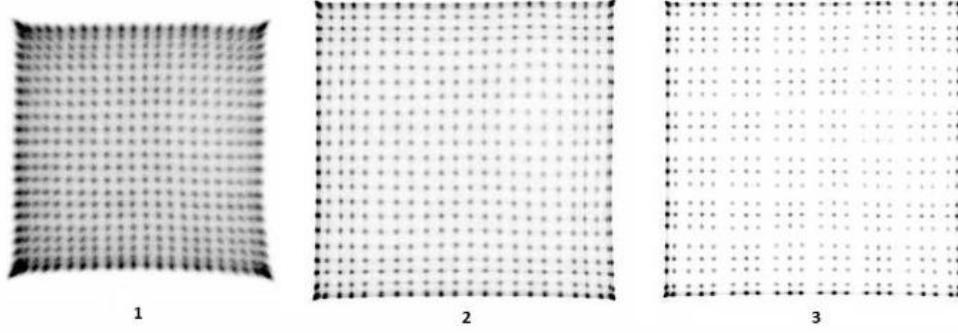


Figura 23. Histograma adquirido con irradiación uniforme de un bloque detector. (1) CoG, (2) Centro de Gravedad Truncado (TCoG) y (3) PW-CoG. Las imágenes son de la misma escala y tamaño. Tomada de [2].

En la figura 23 se muestran los resultados de la implementación de tres algoritmos para obtener los histogramas reportados en [2]. En el primero utilizó CoG y se observa la compresión de la imagen, en la segunda utilizó otro método que nombra como TCoG (centro de gravedad truncado) que no incluiremos en esta tesis debido a que optamos por desarrollar PW-CoG. Por último el algoritmo PW-CoG donde se observan más claramente los eventos de centelleo y ayuda a mitigar en cierta medida el efecto borde.

3.2. Estadísticos

Los algoritmos estadísticos son matemáticamente más complicados, además de que requieren calibración o de muchos datos para construir modelos precisos. Uno de los desafíos de estos algoritmos es obtener conjuntos de datos para la calibración de los algoritmos. Para obtener los datos de calibración es necesario medir la LD en diferentes posiciones de la superficie del cristal. Además, se necesitan tiempos largos para obtener los conjuntos de calibración con buena estadística y resulta impráctico realizarlo cuando ya se encuentran ensamblados en el sistema PET.

Para resolver este obstáculo se han propuesto otros métodos para obtener el patrón de LD sobre el cristal como simulaciones o métodos teóricos. La ventaja de utilizar simulaciones para obtener los datos de calibración es que se obtienen datos con eventos sin ruido y con buena estadística.

3.2.1. Mínimos cuadrados

El algoritmo de mínimos cuadrados (Least-Squares, LS por sus siglas en inglés) busca encontrar una solución a los parámetros necesarios para el ajuste a los perfiles teóricos de LD, de modo que la suma de los cuadrados de los valores residuales sea mínima. En otras palabras, se minimiza la diferencia entre los datos medidos del fotosensor y los datos de referencia promedio para posicionar las interacciones. Un ejemplo de este algoritmo se observa en la figura 24.

En este método primero se genera un conjunto de datos a través de un haz de calibración que es colimado sobre la superficie del cristal para obtener las distribuciones de luz en diferentes posiciones. Posteriormente, para implementar el algoritmo se calcula una referencia promedio del conjunto de datos. Luego, para un evento desconocido, el valor de la distancia entre las señales medidas por el detector y los datos de referencia promedio se calcula para todas las posiciones del haz. Finalmente, la posición del haz que devuelve la menor distancia se elige como la posición en la que el fotón impacta el cristal [1], [36].

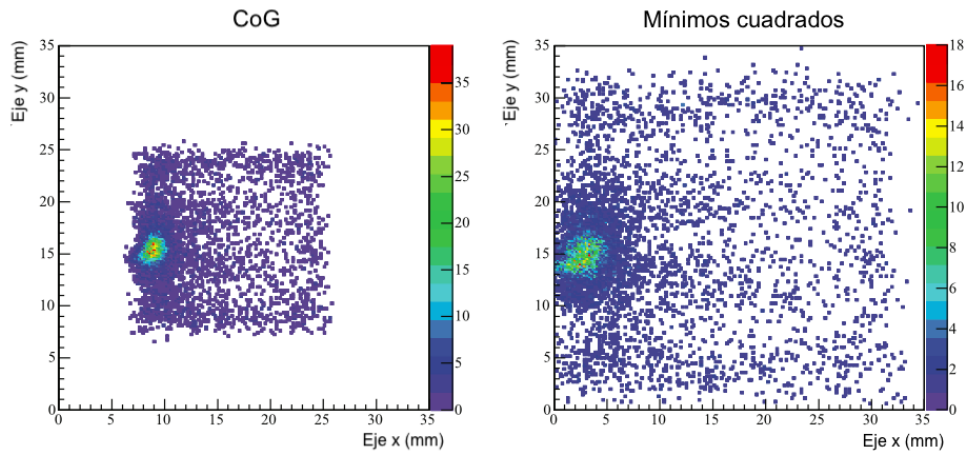


Figura 24. Izquierda, diagrama de densidad de eventos gamma con una fuente colimada al borde del cristal con CoG. Derecha, diagrama de densidad obtenido con el algoritmo LS. Adaptado de [1].

3.2.2. Chi cuadrada (χ^2)

Este método es una extensión del método de mínimos cuadrados. Además del promedio del conjunto de datos, también se calculan las fluctuaciones de la media cuadrática de la respuesta de cada elemento individual para cada posición del haz. El objetivo del algoritmo es estimar la posición del fotón incidente minimizando la función distancia de la amplitud de la señal medida y el valor promedio, sobre todo el conjunto de datos [1], [36].

Existe un algoritmo llamado Chi cuadrada generalizada (Gen χ^2) que mejora el algoritmo Chi cuadrada. El vector de las fluctuaciones de la media cuadrática es remplazado por una matriz que incluye las correlaciones entre los pares renglones-columnas. [36]

3.2.3. Vecinos más próximos

El método de vecinos más próximos (nearest neighbors, NN) es similar a mínimos cuadrados, sin embargo, en lugar de obtener la referencia promedio se obtiene un conjunto completo de eventos por cada posición del haz y se almacenan como un mapa de calibración. El objetivo de NN es minimizar los tiempos de calibración. En el primer vecino más próximo se estima la posición tomando en cuenta las posiciones del haz con el valor LS más pequeño de todas las distancias calculadas.

Los cinco vecinos más próximos en una variante del método anterior, el método utiliza el mismo conjunto de eventos, pero calcula la posición del fotón de aniquilación en el cristal con el promedio de los cinco eventos con menor distancia entre las señales medidas por el detector y los datos de referencia promedio.

3.2.4. Máxima verosimilitud

Del mismo modo en que el método LS, el método de máxima verosimilitud (Maximum Likelihood, ML) requiere un conjunto de datos y este se utiliza para desarrollar los parámetros de un modelo estadístico. El método compara un conjunto de distribuciones de luz esperadas con la distribución de luz medida.

La ventaja del algoritmo ML es que permite obtener datos sin la influencia de dispersión Compton, eventos con múltiples impactos, el ruido electrónico, etc. No obstante, para lograr su implementación y que los modelos simulados sean precisos se requiere de conjuntos múltiples de datos, y requieren cálculos complejos computacionales. Debido a lo anterior es difícil implementarlo para adquisiciones en tiempo real. [37]

3.2.5. Maximum-likelihood expectation-maximization (MLEM)

El algoritmo maximum-likelihood expectation maximization (MLEM) es un método iterativo clásico. El algoritmo toma el modelo de la distribución de una fuente inicial y realiza n iteraciones para estimar la distribución real de la fuente.

Una componente importante de los algoritmos iterativos es definir la matriz del sistema (o system matrix, SM, por sus siglas en inglés). La SM describe la relación entre las fuentes y los datos tomando en cuenta las propiedades físicas del proceso de adquisición. [38]

El proceso de adquisición de los sistemas PET se puede modelar como un sistema de ecuaciones lineales representado como:

$$Af = g, \quad (8)$$

donde A representa la matriz del sistema de tamaño $M \times N$ y describe las propiedades del escáner o sistema de adquisición. Cada elemento a_{ij} en la matriz representa la probabilidad de que un fotón provenga de un voxel j y sea detectado por el par de detectores i .

La f representa la imagen a reconstruir y es un vector de tamaño N (número de voxeles) y g representa los datos medidos en un vector de tamaño M (número de par de detectores).

La ecuación que se resuelve iterativamente es:

$$f_j^{(q+1)} = \frac{f_j^q}{\sum_{l=1}^m a_{lj}} \times \sum_{i=1}^m \left(a_{ij} \left(\frac{g_i}{\sum_{k=1}^n a_{ik} f_k^q} \right) \right) \quad (9)$$

La $f_j^{(q+1)}$ en la ecuación 9 representa el valor correspondiente de la siguiente iteración ($q + 1$), mientras que f_j^q representa el mismo elemento de la iteración anterior q .

El proceso de iterativo puede dividirse en procesos más pequeños, antes del proceso iterativo se requieren dos vectores. El primero es la norma de la matriz (ecuación 10):

$$norm_j: \sum_{l=1}^m a_{lj} \quad (10)$$

La norma se calcula por fila de la matriz y es la suma de todos los elementos en una fila de la matriz del sistema. El tamaño del vector norma es n (número de columnas) y debe calcularse una sola vez.

El segundo vector es el valor inicial f^0 de la imagen en el que las iteraciones empiezan; el valor inicial es la fracción de la suma del vector g y la suma del vector norma):

$$f_k = \frac{\sum_{i=1}^m g_i}{\sum_{j=1}^n norm_j} \quad (11)$$

El siguiente proceso se denomina *proyección* (forward projection, FP por sus siglas en inglés) y consiste en la multiplicación de la matriz del sistema A con el vector de la imagen f_k :

$$FP_i = a_{ij} f_k^q \quad (12)$$

El siguiente paso es llamado *correlación*. Este paso toma el resultado de la proyección como entrada y lo correlaciona con la medida actual. Se genera un vector de tamaño m en este paso (ecuación 13).

$$correl_i = \frac{g_i}{FP_i} \quad (13)$$

Después de calcular la *correlación*, la proyección se compara con la medición actual y de este proceso se deriva un factor de *corrección*. Este proceso se llama *retroproyección* (backward projection, BP por sus siglas en inglés) y equivale a la multiplicación matriz-vector utilizando la matriz transpuesta A^T y resulta en la generación de vector de tamaño n que se denomina *actualización* o *update* (ecuación 14).

$$update_j = \sum_{l=1}^m a_{lj} correl_l \quad (14)$$

Finalmente, el resultado de la retroproyección se utiliza para escalar el vector de imagen de la iteración anterior para darnos la imagen actualizada (ecuación 15) [39].

$$f_j^{(q+1)} = \frac{f_j^q}{norm_j} \times update_j \quad (15)$$

3.3. Aprendizaje de máquina

El término “aprendizaje de máquina” (machine learning) se refiere a tener máquinas que a partir de datos de ejemplo o experiencia y aprendan progresivamente el modelo estadístico o algoritmo. Con el avance tecnológico reciente el progreso en procesamiento de datos, el Machine Learning ha llamado la atención debido a sus posibles aplicaciones en esta era digital. La mayoría de los métodos de Machine Learning utilizan aprendizaje supervisado (supervised learning) en el que al sistema se le introducen datos de entrenamiento y datos reales. Es decir, se le proporcionan los datos deseados junto con los datos de entrenamiento para producir resultados con precisión.

Varios grupos de investigadores han tratado de implementar el Machine Learning en la imagen médica y terapias con radiación ionizante. Comparado con los métodos anteriores, los métodos de Machine Learning son más robustos y su efectividad depende en gran medida de los datos que se le proporcionen, además de que estos modelos requieren de gran cantidad de datos, evaluación y optimización del modelo. Por lo anterior es un modelo difícil de implementar debido a sus tiempos de entrenamiento, robustez, repetitividad para lograr el modelo deseado y tedioso. Sin embargo, su velocidad de análisis de datos y precisión lo hacen un modelo que vale la pena explorar e implementar. [40]

3.3.1. Redes Neuronales

Las redes neuronales (Neural Networks, NN por sus siglas en inglés) están diseñadas para mimetizar el funcionamiento del cerebro humano. Una NN es una estructura que está compuesta con la entrada o input que recibe los datos de entrada. Después pasa a las capas ocultas o hidden layers que procesan los datos y los transforman en información útil, y finalmente en la salida se genera un resultado. Las capas están conectadas entre sí por neuronas o nodos a través de los llamados “pesos”. Cada nodo puede ser lineal o tener una función de activación σ . Los pesos se determinan por medio del entrenamiento de NN con conjuntos de datos; los pesos se desarrollan mediante algoritmos de minimización de errores. Para que el entrenamiento de la NN sea significativo y representativo se le debe de proveer suficientes datos para ajustar los pesos y también de modo que se cubran todas las posibles variables.

En la aplicación de NN en algoritmos de posicionamiento de eventos PET-PEM, el objetivo es ajustar una función dado que la entrada es la respuesta a un evento de los ADPs del fotosensor provea de salida la posición de dicho evento.

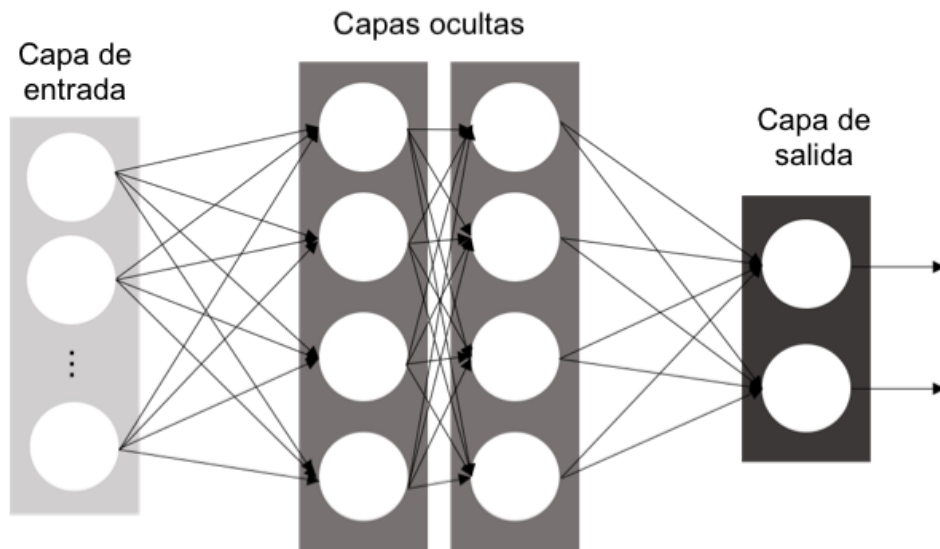


Figura 25. Estructura genérica de una red neuronal artificial. Adaptada de [40].

La ventaja de las NN sobre otros algoritmos de posicionamiento es, que una vez entrenada proporciona directamente una estimación de la posición, en comparación con los algoritmos estadísticos que comparan todas las diferentes medidas para cada nuevo caso. Adicionalmente proveen la estimación de la posición de los fotones detectados rápida y continuamente. [36]

3.3.2. Potenciación del gradiente

El algoritmo de potenciación del gradiente (Gradient tree boosting, GTB) está construido por una secuencia de decisiones binarias (árboles de decisión). El objetivo de este algoritmo es construir modelos secuencialmente y reducir los errores del modelo anterior. Como es un método de Machine Learning naturalmente requiere de conjuntos de datos de entrenamiento con posiciones de irradiación conocidas para construir modelos de regresión predictivos [41].

3.4. Algoritmos desarrollados en esta tesis

Los algoritmos descritos en esta sección que no se desarrollaron en esta tesis sirven para describir los tipos distintos de algoritmos que pueden utilizarse en el posicionamiento de los fotones en cristales monolíticos.

En esta tesis se desarrollarán 3 modelos basados en la lógica de Anger (CoG, RTP y PW-CoG), y uno basado en un modelo estadístico, el de máxima verosimilitud (ML).

Con respecto al algoritmo MLEM, es importante mencionar que su desarrollo requiere del conocimiento de la matriz del sistema. Esto se puede conseguir de dos maneras: a) a través de un procedimiento experimental complicado haciendo un rastreo de una fuente en tantas posiciones como sea posible cubriendo toda el área del detector que configura al PEM, o bien, utilizando métodos Monte Carlo de un detector lo más realista posible simulando el proceso experimental. Esto último es relativamente sencillo de realizar pues se cuenta con un código Monte Carlo del transporte acoplado de fotones de aniquilación y producción de luz en cristales centelladores monolíticos, tal como los utilizados en el prototipo PEM del IF-UNAM . Para este propósito, se utilizó el código Anger-camera Neutron detector Toolkit for Simulations (ANTS2), el cual se describirá en el capítulo 4.

En resumen, los 3 algoritmos desarrollados basados en la lógica de Anger (CoG, RTP y PW-CoG) se aplicaron directamente a datos experimentales, y el modelo estadístico MLEM se desarrolló utilizando datos sintéticos obtenidos a través de ANTS2 en el que se simuló de manera realista el transporte acoplado de radiación ionizante y luz en los detectores usados en el experimento (tomando en cuenta todas sus características) [42].

3.4.1. Consideraciones para los algoritmos desarrollados en esta tesis

Cualquiera de estos algoritmos (CoG, RTP, PW-CoG y MLEM) produce mapas de cristal con cierta compresión y con un posible desplazamiento. El origen de estos puede surgir por el propio algoritmo y de la electrónica asociada a cada detector real.

Por lo anterior, dentro de los algoritmos se incluyó un offset de 0.5 [u.a.] en las posiciones físicas del fotosensor (x_i, y_i) para centrar las coordenadas al centro de los ánodos del SiPM.

Dentro de los algoritmos también se calcula la energía depositada en los cristales como:

$$E = \frac{1}{2} (\sum m_i + \sum m_j), \quad (16)$$

donde $\sum m_i$ es la suma de las señales digitalizadas en la dirección x y $\sum m_j$ es la suma de las señales digitalizadas en la dirección y .

Con el cálculo de la energía es posible obtener el espectro de energía del fondo intrínseco del cristal LYSO.

4. Anger-camera Neutron detector Toolkit for Simulations (ANTS2)

ANTS2 es un paquete de simulación y análisis de datos de carácter público que simula el transporte acoplado de rayos gamma y luz en detectores basados en cristales centelladores. Se emplea para: la optimización del diseño de geometrías de detectores, optimización y desarrollo de técnicas de reconstrucción de eventos, reconstrucción adaptativa de la respuesta de luz de los sensores y reconstrucción y filtrado de datos experimentales. En la figura 26 se observa el diagrama de la estructura general del programa ANTS2 [43].

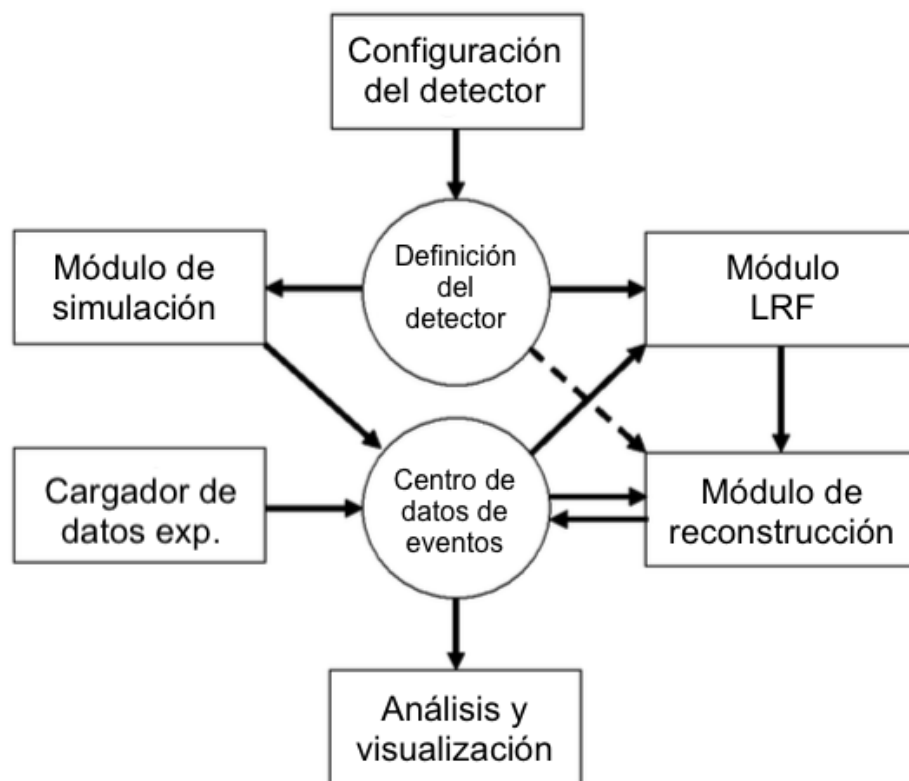


Figura 26. Diagrama de la estructura general y flujo de datos de ANTS2. Adaptado de [43].

Una de las aplicaciones del código ANTS2 es en la formación de imágenes médicas con radioisótopos. El programa permite realizar simulaciones de detectores basados en tubos fotomultiplicadores (PMTs), en configuraciones que conforman cámaras Anger, utilizados ampliamente en tomografía por emisión de fotón único (SPECT). También puede utilizarse para detectores centelladores monolíticos con fotomultiplicadores de silicio (SiPMs) que se están desarrollando en equipos de tomografía por emisión de positrones (PET) [43].

El programa tiene la posibilidad de simular detectores con distintas geometrías, propiedades físicas y ópticas. También contiene geometrías prediseñadas que se pueden modificar por medio de una interfaz gráfica (figura 27) y comandos que hacen que ANTS sea un programa accesible y comprensible para el usuario.

ANTS2 cuenta con tres módulos: El módulo de simulación, el módulo de reconstrucción y el módulo LRF (Light Response Functions).

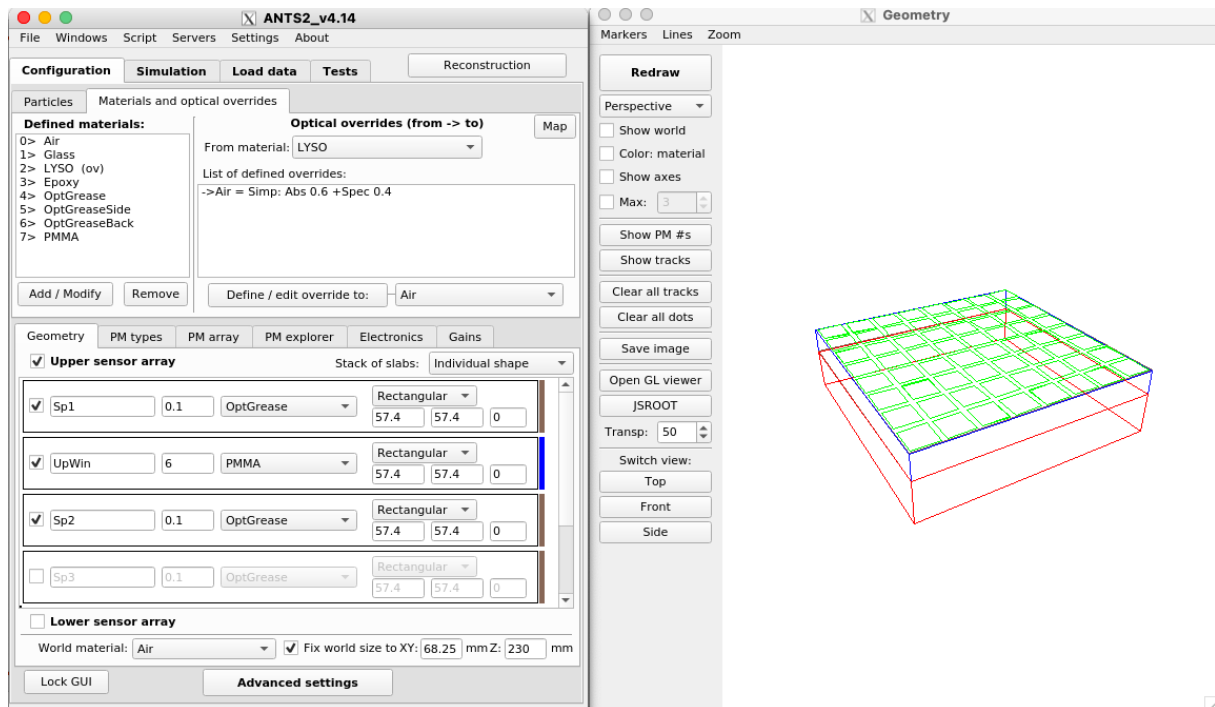


Figura 27. Interfaz de ANTS2 que permite establecer los parámetros de configuración de los detectores, de las partículas a simular y las propiedades de la luz que se genera en los cristales centelladores. A la derecha la pestaña de configuración de la interfaz donde se definen las propiedades del detector. A la izquierda se observa la geometría del detector.

4.1. Módulo de simulación

El módulo de simulación tiene la capacidad de simular fotones o partículas. Dentro del modo de fotones el usuario tiene la posibilidad de definir una fuente de fotones para cada evento, además de que cuenta con las siguientes opciones para generar los eventos: Single node, regular scan, custom nodes y flood field. También es posible precisar el número de eventos en cada una de las fuentes y la probabilidad de ocurrencia de un evento fotoeléctrico o Compton. En el modo partículas se definen las fuentes de partículas con un valor fijo o con un espectro de energía específico. También se puede definir la forma de la fuente (puntual, lineal o en un volumen 3D), tamaño, posición y orientación y finalmente se pueden definir varias partículas en una sola simulación (figura 28).

Después de completar la simulación, las señales de los fotosensores, las posiciones y el número de fotones emitidos se pueden guardar en un archivo ROOT Tree (una estructura codificada desarrollada en el CERN para el almacenamiento y análisis de datos) o exportarlo a un archivo de texto. La interfaz de ANTS2 provee la información de la señal del sensor evento por evento y también el promedio de los eventos. También es posible observar la visualización 3D del fotón, partículas superpuestas en el gráfico 3D de la geometría del detector y el espectro de energía de los fotones detectados [43].

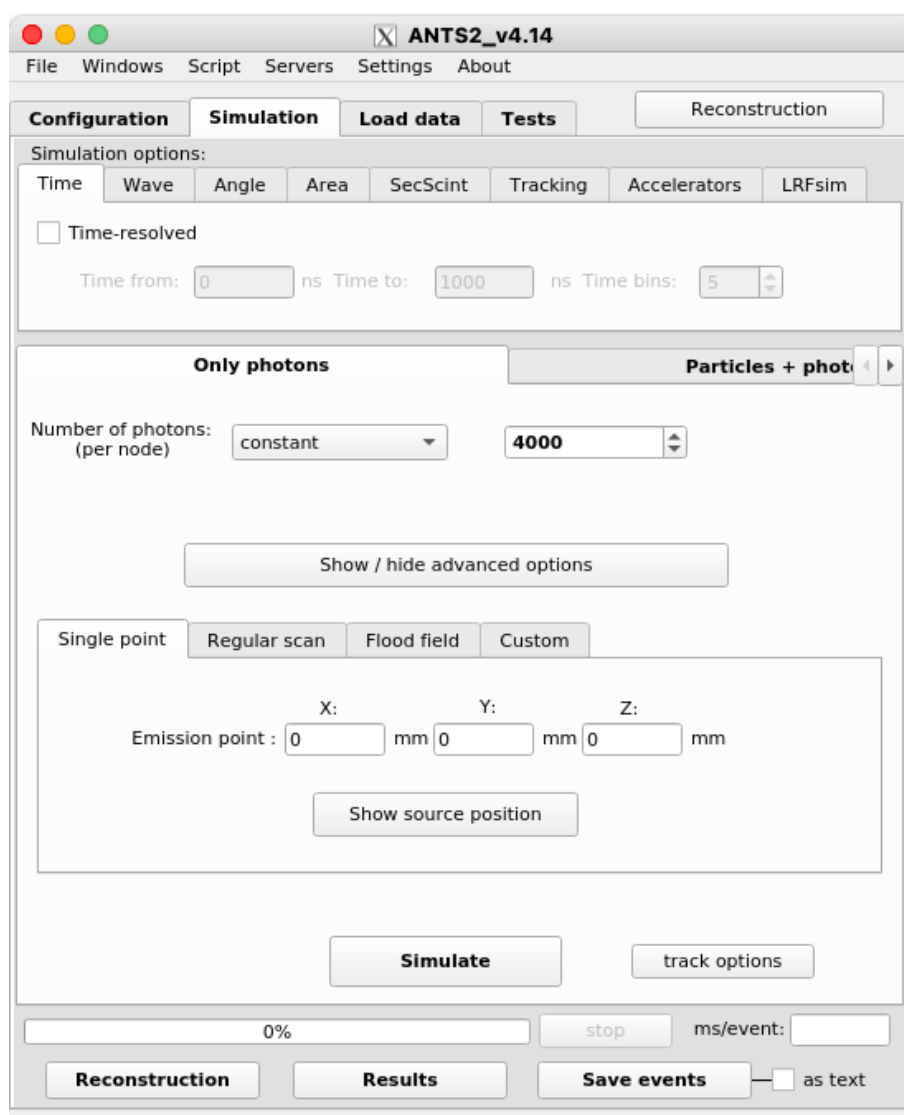


Figura 28. Módulo de “simulación” ANTS2.

4.2. Módulo de reconstrucción

El módulo de reconstrucción (figura 29) consiste en algoritmos que calculan las coordenadas espaciales de un evento individual en los fotosensores; el módulo cuenta con 4 grupos diferentes de algoritmos: centro de gravedad (CoG), algoritmos estadísticos, redes neuronales artificiales (ANN) y reconstrucciones basadas en k nearest neighbors

(k-NN). Una de las características del módulo es que tiene la capacidad de filtrar los eventos registrados por el valor de la señal de los sensores individuales, la señal suma de todos los eventos, entre otras. Finalmente se pueden obtener archivos ROOT Tree file o text file que contengan las posiciones reconstruidas y energías.

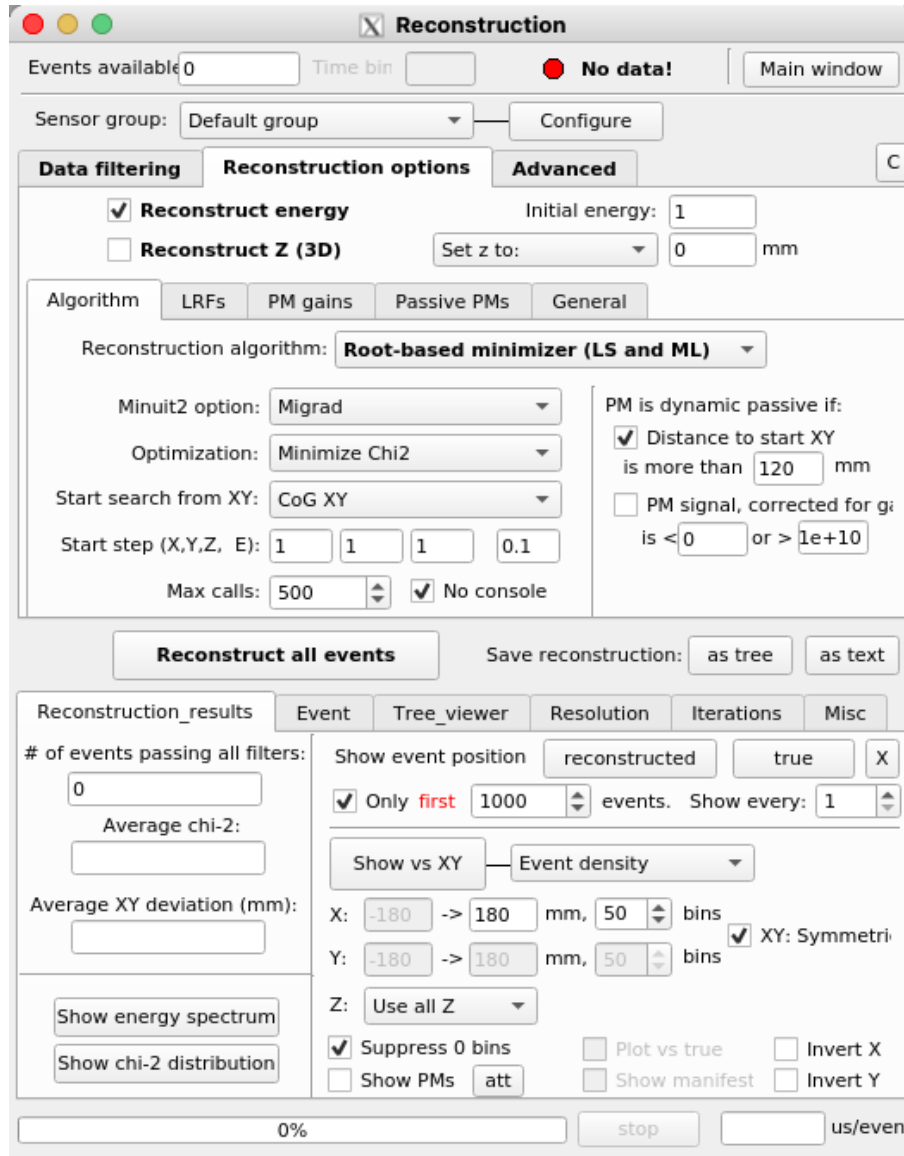


Figura 29. Módulo de “reconstrucción” ANTS2.

4.3. Módulo Funciones de Respuesta de Luz (LRF)

El módulo genera la LRF (figura 30) que se utiliza para obtener un modelo de la respuesta del detector. Una LRF describe la señal promedio de un fotosensor en función de la posición de una fuente puntual de luz que emite fotones. La parametrización de las LRFs se hace con el método B-Splines. La LRF es una función con tres coordenadas espaciales (x, y, z) , aunque, en algunos casos se puede representar en una o dos dimensiones.

Dentro del módulo, la LRF se puede parametrizar en 2D e incluso en una dimensión, pero debe cumplir ciertas características.

En casos como las Cámaras Gamma solo se pueden reconstruir eventos en (x, y) , ignorando la dependencia en z ; dentro de ANTS2 este tipo de parametrización está etiquetada como “XY LRF”. En algunos tipos de fotosensores hay una respuesta axial simétrica, haciendo que la función tenga una sola variable, en ANTS2 este tipo de parametrización esta designado como “Axial LRF”.

Existe un último modo de parametrización que describe el caso en el que la LRF es axial pero la dispersión de la luz hace que la respuesta no sea simétrica axialmente, en ANTS2 este caso esta designado como “Composite LRF”.

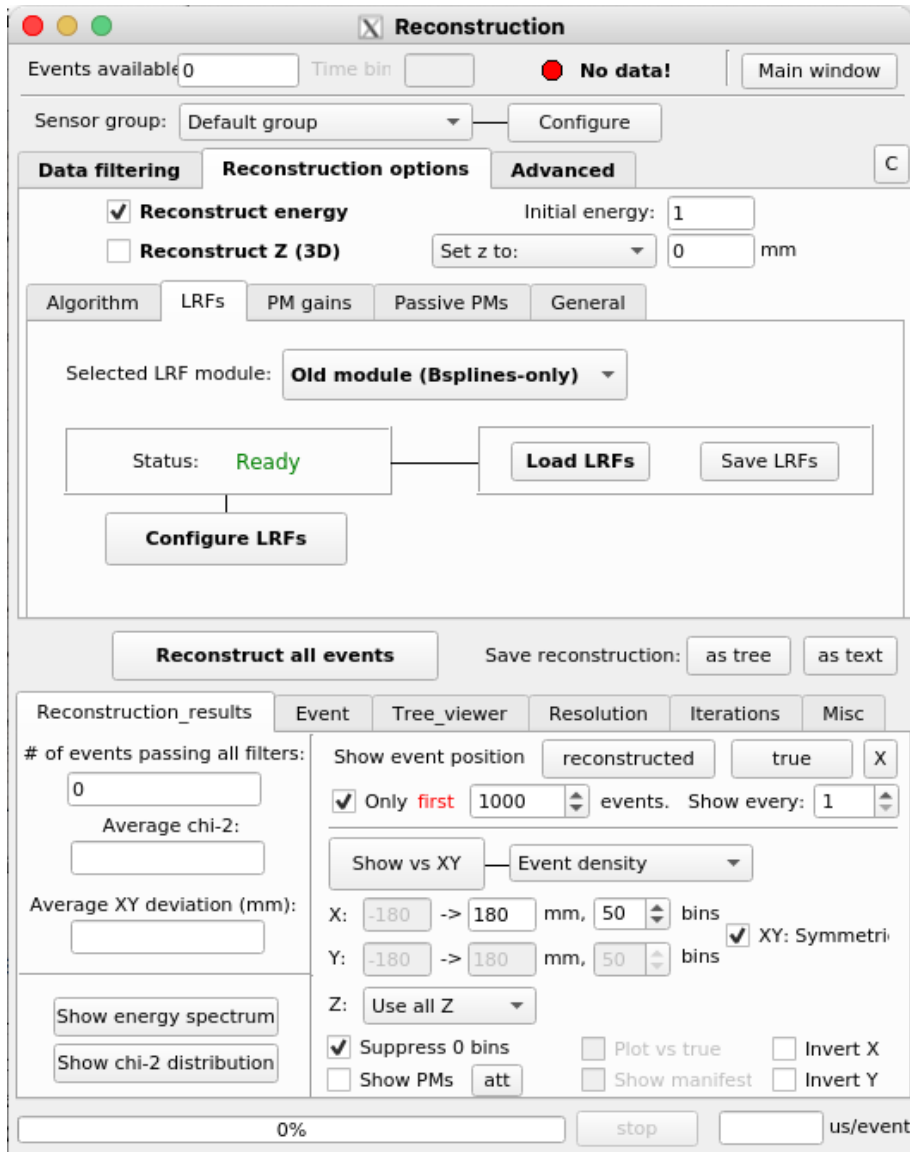


Figura 30. Módulo LRF de ANTS2.

5. Materiales y Métodos

En este capítulo se describen los programas y códigos que se desarrollaron para implementar los algoritmos de posicionamiento para el sistema de Mamografía por Emisión de Positrones del Instituto de Física, además de los experimentos realizados para validar los algoritmos y las simulaciones realizadas en ANTS2.

El análisis de datos, tanto los obtenidos experimentalmente como los generados con la simulación ANTS2 que se describen en este capítulo, se realizó con programas desarrollados en Matlab (The MathWorks, Inc.), entendiendo y adaptando los formatos de datos de salida para cada metodología. Parte del análisis de las imágenes también involucró el uso del código de acceso abierto ImageJ [44].

5.1. Módulos detectores

Los cristales centelladores utilizados para ensamblar los arreglos en los experimentos fueron cristales centelladores monolíticos LYSO (Onsemi Proteus Inc., Chagrin Falls, OH, USA) de $57.4 \times 57.4 \times 10 \text{ mm}^3$ con las superficies pulidas tal como se muestra en la figura 31.

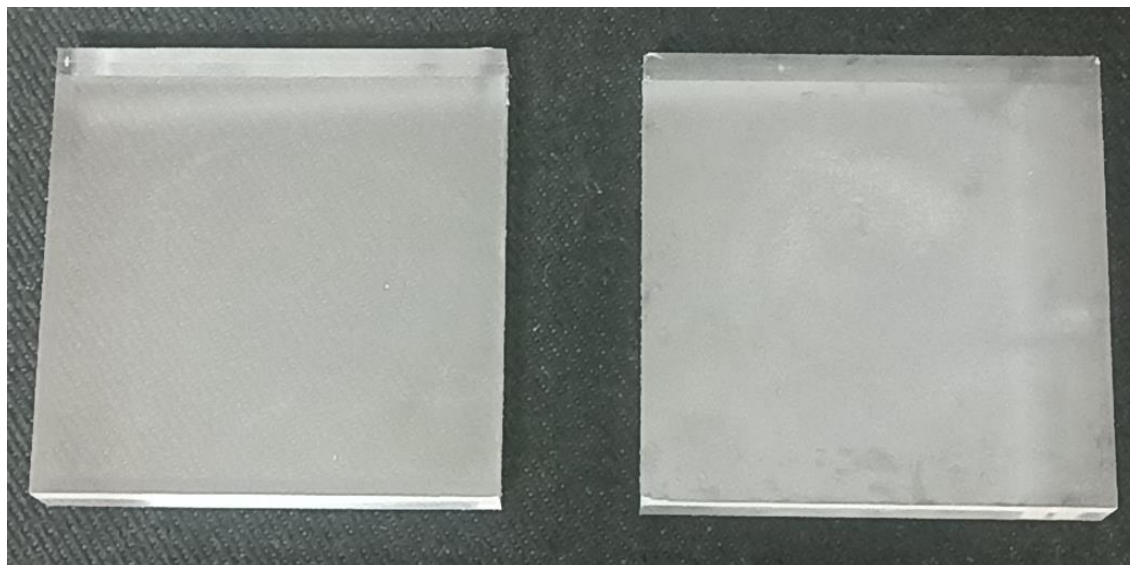


Figura 31. Cristales monolíticos LYSO de $57.4 \times 57.4 \times 10 \text{ mm}^3$ con superficies pulidas.

Cada cristal se acopla a un SiPM sensible a la posición ArrayC-60035-64P de 8×8 ánodos (SensL Technologies Ltd. Cork, Ireland) con una guía de luz de polimetilmetacrilato (PMMA) de 6 mm de espesor. Las características del SiPM se listan en la tabla 7, mientras que las figuras 32 y 33 muestran fotografías y su diagrama esquemático, respectivamente.

Tabla 7. Características técnicas del SiPM ArrayC-60035-64P-PCB. [45]

<i>Tamaño del arreglo</i>	<i>Tipo de sensor</i>	<i>Lectura</i>	<i>Medidas (mm²)</i>	<i>Tamaño del ánodo</i>
8 × 8	60035	Pixel	57.4 × 57.4	7.2 mm

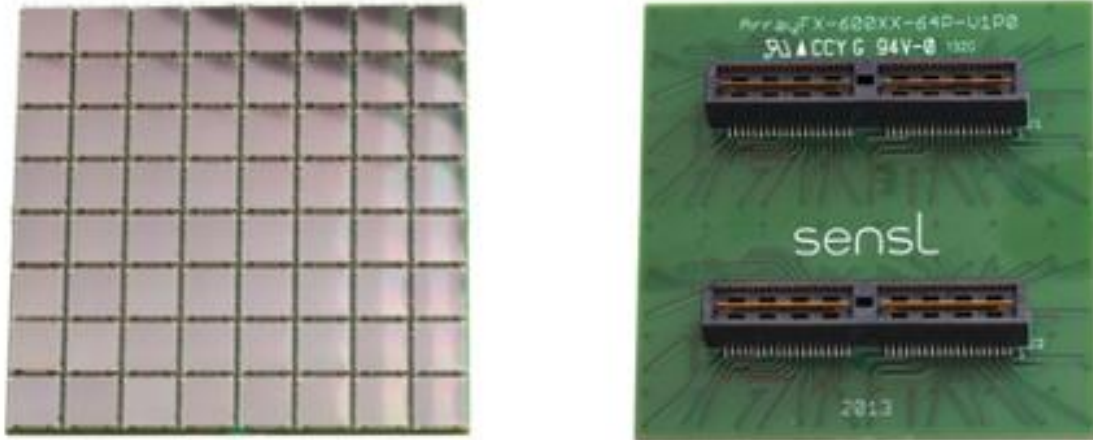


Figura 32. Fotografía del SiPM Onsemi ArrayC-60035-64P-PCB. Tomado de [45].

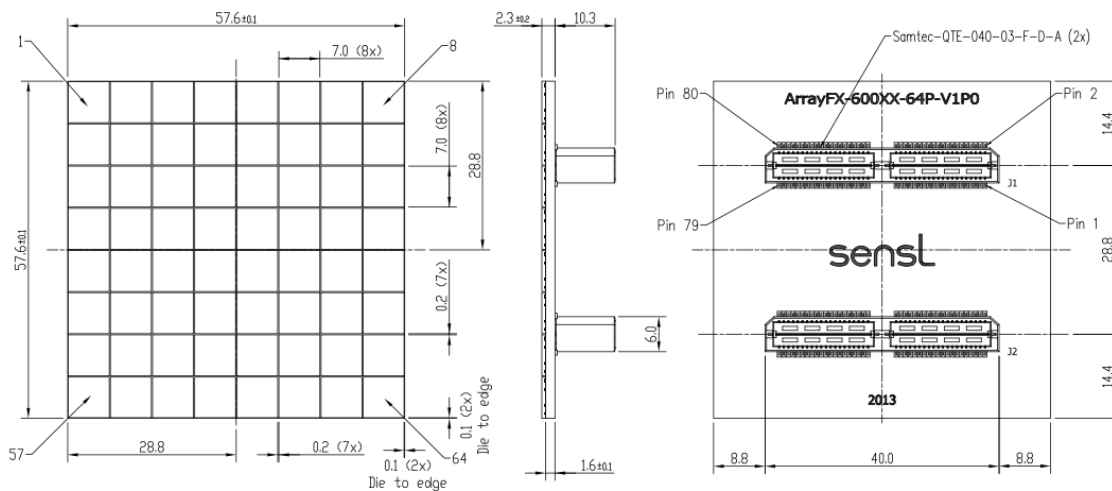


Figura 33. Esquemático del SiPM Onsemi ArrayC-60035-64P-PCB. Tomado de [45].

El SiPM tiene 64 salidas. Sin embargo, si se desea registrar cada una de las 64 señales de salida se requiere digitalizar un gran número de señales que a su vez necesita de un complejo y costoso DAQ. Para reducir las señales de salida de 64 a 16 se utiliza una lectura de proyección que digitaliza las señales por renglones y columnas, de manera que el sistema obtiene las señales de salida de 8 renglones y 8 columnas (figura 34). Esto se consigue con un circuito electrónico (tarjeta decodificadora-amplificadora) conformado

por un arreglo simétrico de resistencias con una etapa de amplificación por canal usando amplificadores operacionales (AD8058 Analog Devices Inc., Norwood, MA, USA) [46].

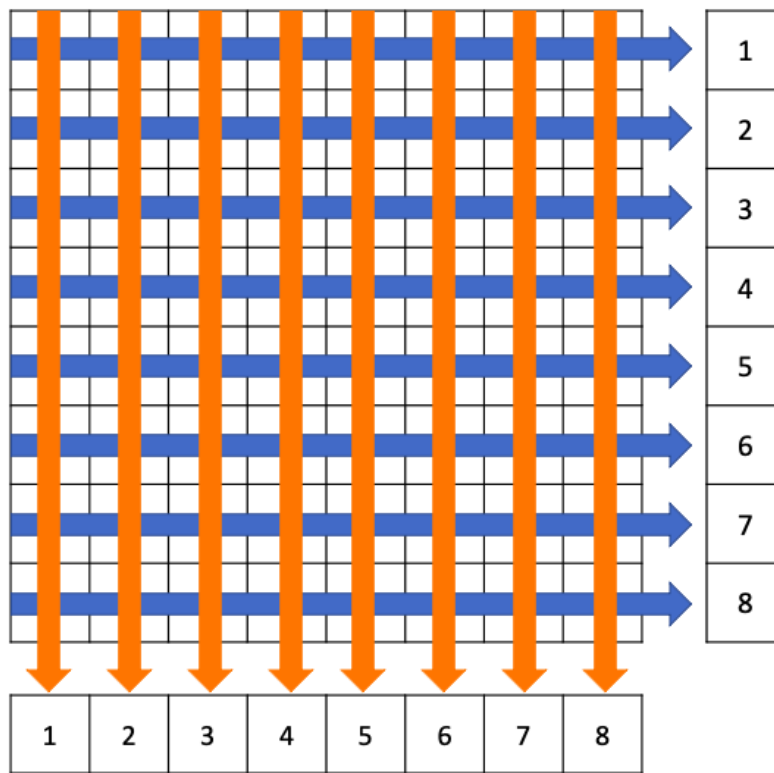


Figura 34. Esquema de lectura del SiPM Onsemi ArrayC-60035-64P-PCB de 8x8 elementos que se reducen a 8+8 (columnas y renglones) señales.

Para ensamblar el módulo detector se utilizaron contenedores elaborados con manufactura por adición con ABS Kevlar de color negro para evitar que entre luz del medio ambiente al módulo. Dentro del contenedor se ensamblan las componentes del detector como se observa en la figura 35 y en la figura 36.

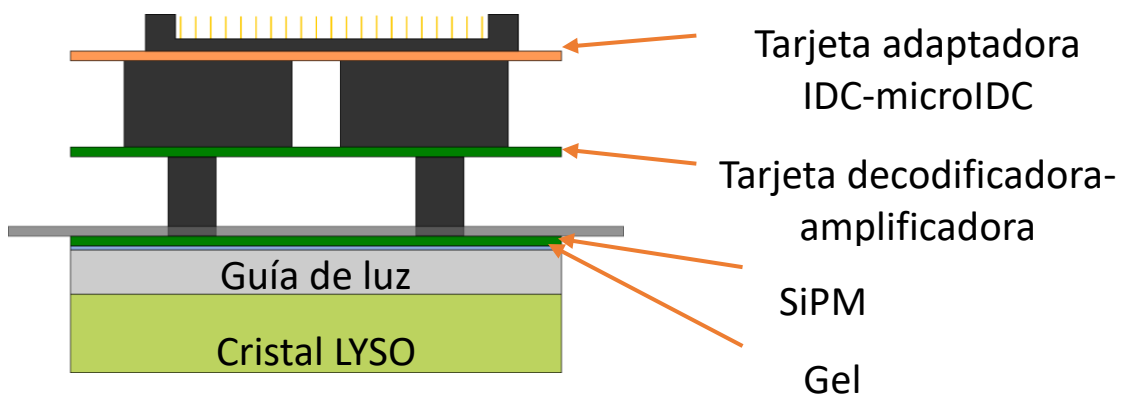


Figura 35. Esquema de ensamblaje del módulo detector del prototipo PEM.

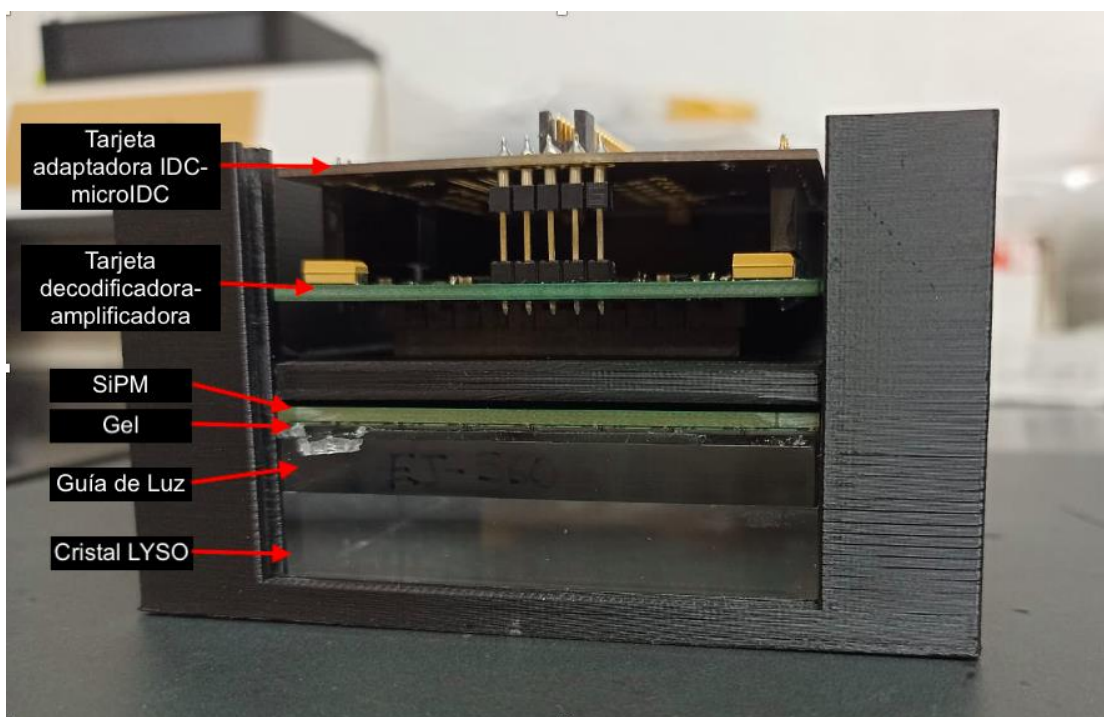


Figura 36. Fotografía del módulo detector ensamblado en el contenedor que lo aísla de la luz del medio ambiente.

5.2. Experimentos para la detección en coincidencia

En todas las adquisiciones experimentales se utilizaron dos detectores funcionando en modo de coincidencia separados por una distancia de 6 cm. El radiofármaco utilizado en todos los casos fue ^{18}F -FDG mezclado con agua. La tabla 8 resume las características de estos experimentos.

Tabla 8. Parámetros relevantes de los experimentos con dos detectores funcionando en coincidencia.

<i>Ensamblado de los detectores*</i>	
<i>Panel A (#6)</i>	<i>170116-06, 18, 6B</i>
<i>Panel B (#6)</i>	<i>160601-30, 16, 2A</i>
<i>Radiofármaco</i>	<i>^{18}F-FDG</i>
<i>Tipo de adquisición</i>	<i>En coincidencia</i>
<i>Distancia entre detectores (cm)</i>	<i>6</i>
<i>Voltaje de operación de los SiPM (V)</i>	<i>29.5</i>
<i>Ventana temporal (ns)</i>	<i>8</i>
<i>Ventana en energía (keV)</i>	<i>350-750</i>

* # serie SensL, # cristal, # tarjeta decodificadora -amplificadora

5.3. Fuentes puntuales como función de la posición en el campo de vista

Para estudiar experimentalmente la respuesta de los detectores como función de la posición en el campo de vista, se utilizó el radiofármaco ^{18}F -FDG mezclado con agua dentro de capilares sellados de 1 mm de diámetro como fuentes puntuales. Para mantener y cambiar la posición de las fuentes se empleó una plantilla de tungsteno de $57.4 \times 57.4 \times 12.5 \text{ mm}^3$, conformado por una matriz de 15×15 cilindros huecos de 1.2 mm de diámetro; la separación entre los cilindros huecos es de 3.6 mm. La figura 37 muestra las fotografías de la plantilla de tungsteno con los capilares formando diferentes patrones.

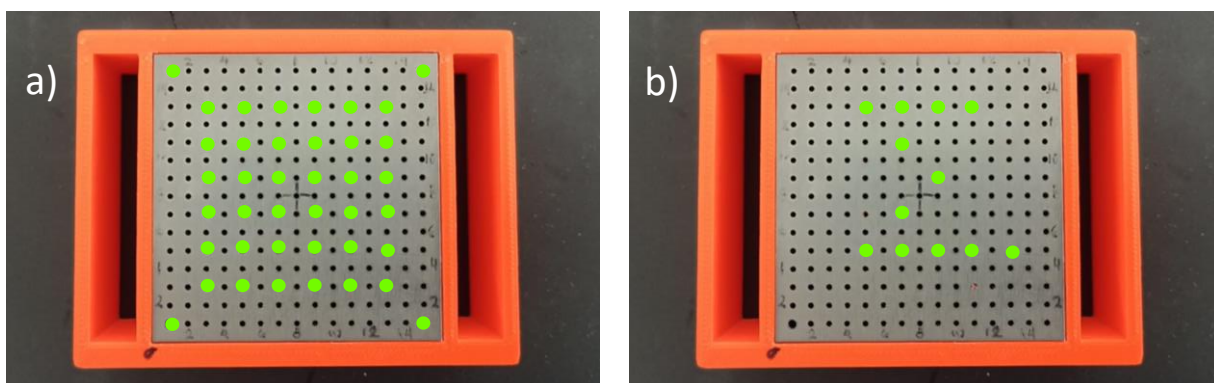


Figura 37. Posiciones de las fuentes puntuales para la adquisición de datos representadas en la plantilla de W. a) Posiciones de 40 fuentes (cada una requirió un experimento independiente), b) 12 fuentes simultáneas (en una sola adquisición).

Se realizaron 40 adquisiciones, una para cada posición de la fuente en la plantilla de tungsteno ilustrada en la figura 37a (por facilidad de ilustración se muestran todas juntas). Por otro lado, se realizó 1 experimento con 12 fuentes puntuales colocadas simultáneamente formando una sigma, Σ (ver figura 37b). Para cada adquisición se obtuvieron 800,000 eventos.

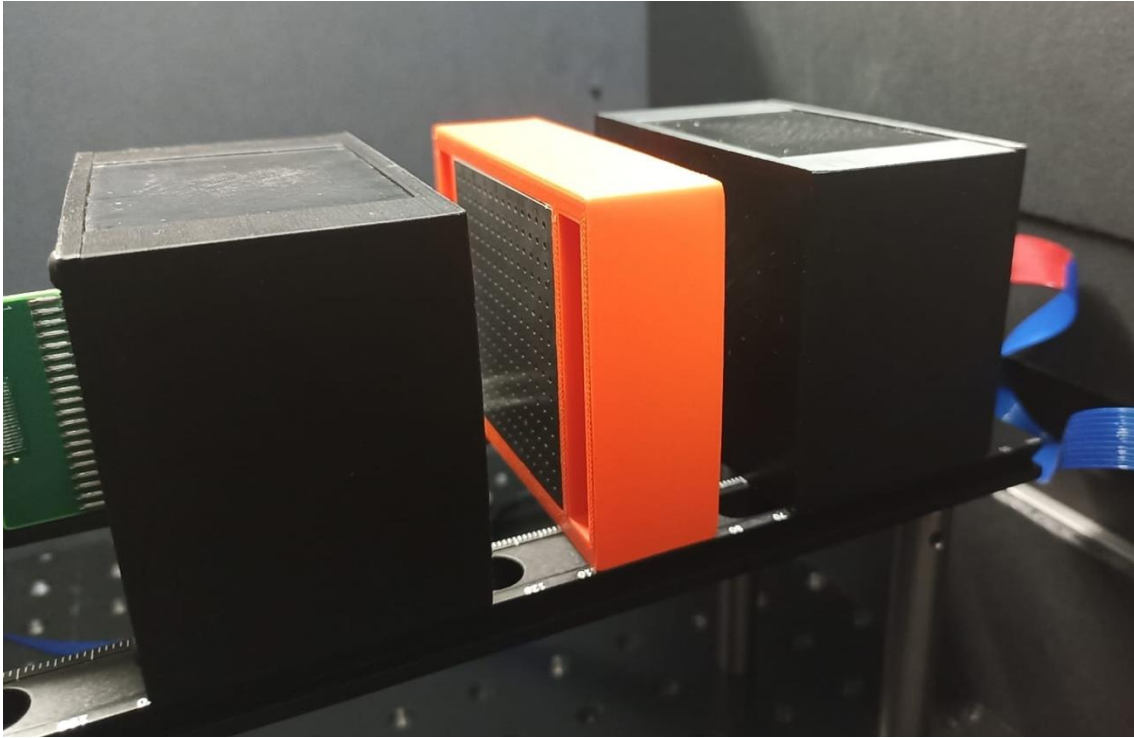


Figura 38. Foto del experimento para la detección en coincidencia utilizando plantilla de W.

5.4. Maniqués de calidad de imagen

Para el experimento también se utilizaron maniqués, estructuras que se utilizan para evaluar la calidad de imagen en sistemas PEM, reportados por Torres-Urzúa LF, *et al.* [47].

Los maniqués están hechos de PMMA, un polímero termoplástico altamente transparente que se utiliza frecuentemente en la fabricación de maniqués por su Z_{eff} baja. El cilindro principal está hecho de PMMA de 63 mm de ancho y 50 mm de altura. Dentro del cilindro principal (ver figura 39) se pueden insertar diferentes estructuras (mostradas en la figura 40) que permiten cuantificar diferentes parámetros.

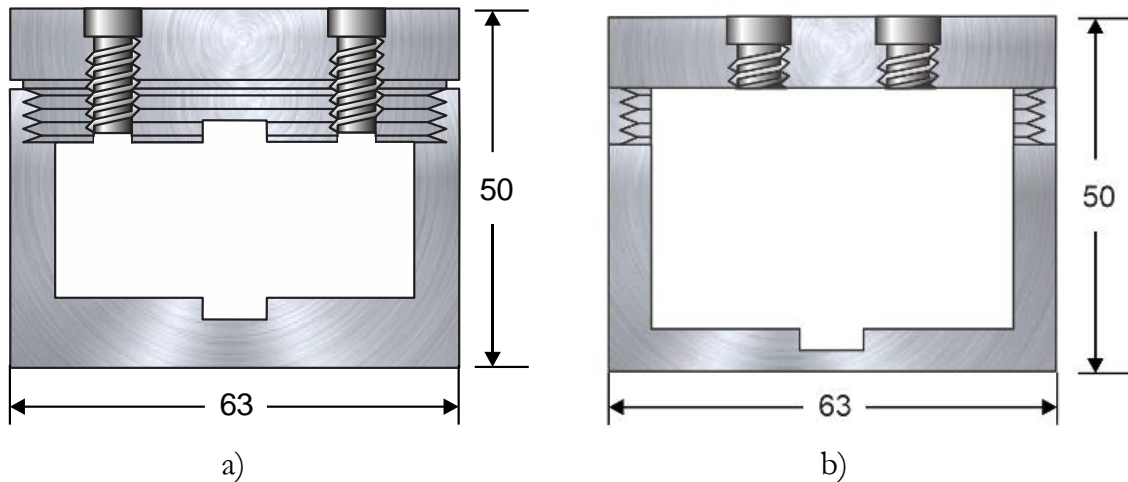


Figura 39. Contenedores cilíndricos principales de PMMA, sección del maniquí de calidad de imagen. Unidades en mm.

5.4.1. Maniquí miniDerenzo

El maniquí miniDerenzo (figura 40a) se utiliza para medir la resolución espacial del sistema de imágenes brindando información cualitativa y cuantitativa de objetos de diferente tamaño y que se encuentran cercanos entre sí. El maniquí es un inserto en forma de cilindro de PMMA de 50 mm de diámetro y 20 mm de altura. Se compone por 6 conjuntos de cilindros de 1, 1.5, 2, 3, 4 y 5 mm de diámetro formando un arreglo en forma de pastel.

5.4.2. Maniquí de coeficientes de desbordamiento (CdD)

Este inserto se utiliza para medir el coeficiente de desbordamiento y se compone de dos cilindros huecos de 10 mm de diámetro interno, de 31 mm de altura y 12 mm de diámetro externo (figura 40b). Los cilindros se sujetan a la tapa de los contenedores principales a través de tornillos, el cilindro principal se rellena con la fuente radiactiva.

5.4.3. Maniquí de lesiones frías

Este inserto consta de 4 esferas de 4, 6, 8, 10 mm de diámetro y 1 mm de espesor (figura 40c). Las esferas simulan lesiones esféricas frías o calientes (con o sin radionúclido), el contenedor se rellena con una solución de agua radioactiva fría o caliente; las esferas se sujetan a la tapa de los contenedores.

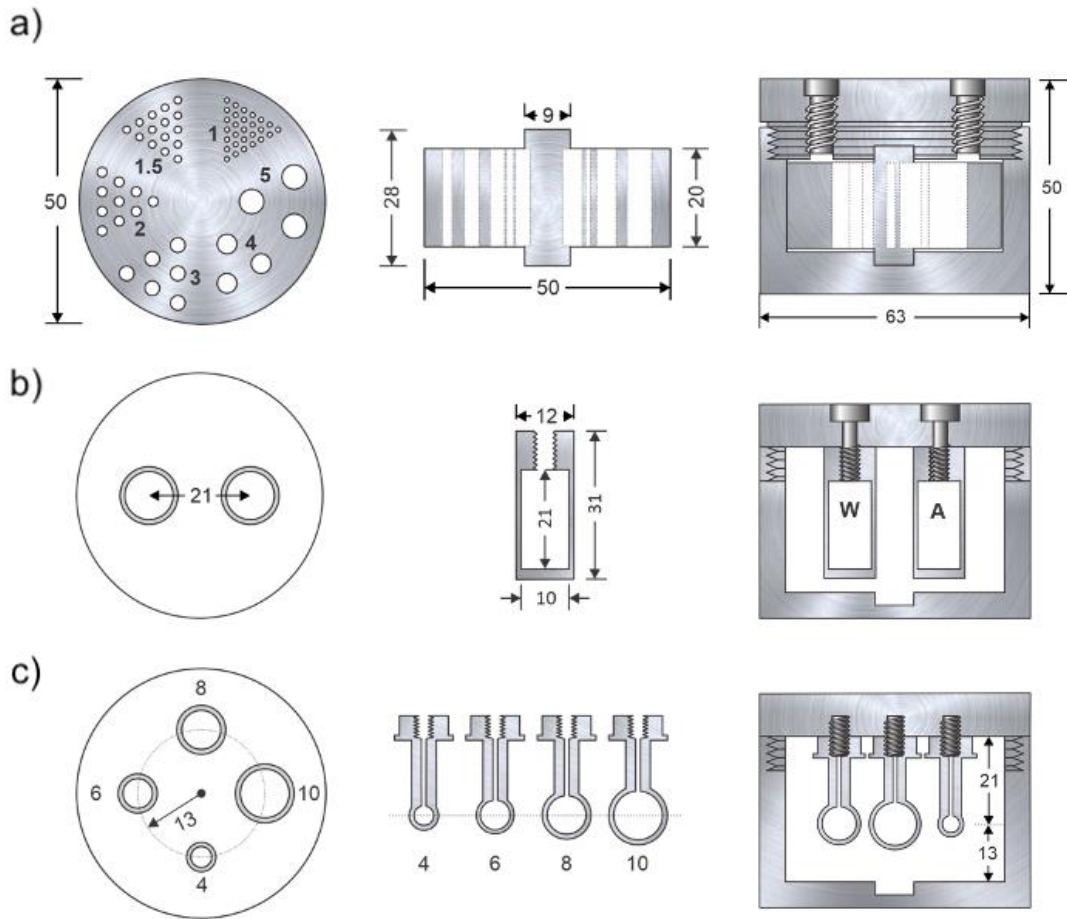


Figura 40. Insertos de PMMA de maniquí de calidad de imagen: a) miniDerenzo, b) coeficientes de desbordamiento, c) lesiones frías. Unidades en mm.

En total se realizaron 4 adquisiciones experimentales con las características descritas en la tabla 8 de la sección 5.2 e ilustradas en la figura 41: una con el inserto miniDerenzo, una con el inserto CdD, una con el inserto de esferas frías y una última con un panel con las letras “IF” formadas con Play-Doh mezclada con ^{18}F -FDG como se muestra en la figura 41d.

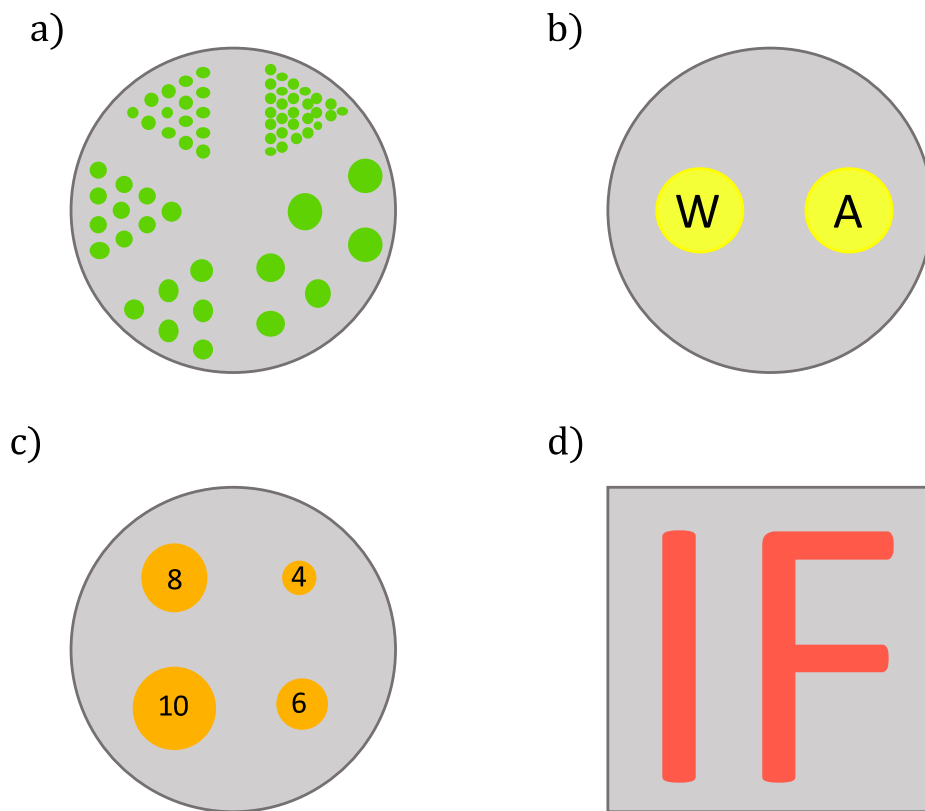


Figura 41. Esquema de la posición de adquisición de los maniqués. a) miniDerenzo, b) CdD, c) lesiones frías y d) siglas “IF” formadas con play-doh.

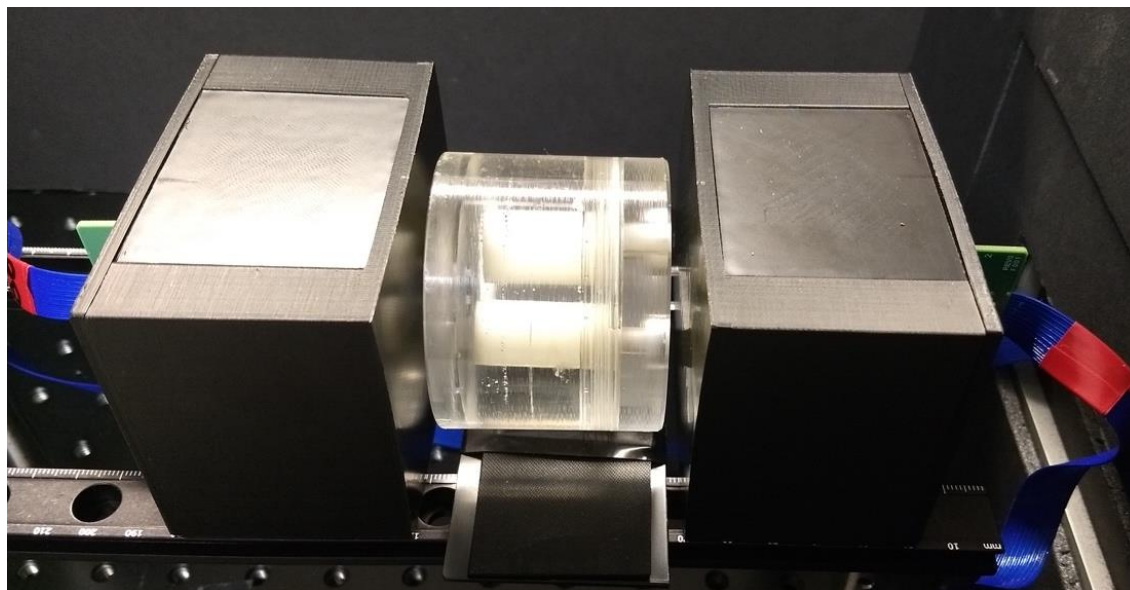


Figura 42. Foto del experimento para la detección en coincidencia con dos detectores y el maniqué de coeficientes de desbordamiento (CdD).

5.5. Simulaciones Monte Carlo para el desarrollo del algoritmo MLEM

Como ya se mencionó, los módulos de detección del PEM se simularon en el paquete de simulación ANTS2 versión 4.14 para obtener las distribuciones de luz que producen los fotones de 511 keV cuando interactúan con los cristales centelladores monolíticos. Las distribuciones de luz que se extrajeron de ANTS2 sirvieron para la implementación del algoritmo MLEM.

5.5.1. Simulación de los módulos detectores

Los detectores simulados en ANTS2 correspondieron a las características físicas reales de los módulos detectores del prototipo PEM-IFUNAM del Laboratorio de Imágenes Biomédicas (LIBI), descrito en la sección **5.1 Módulos detectores** y de acuerdo a lo reportado en [42], [46], [48], [49]. La estructura del módulo simulado consideró: el cristal centellador LYSO con todas sus paredes negras excepto la acoplada ópticamente a la guía de luz y el fotosensor (SiPM)1. La pintura negra es un tratamiento en las paredes del cristal que sirve para preservar los perfiles LD del evento absorbiendo los fotones de centelleo que no se emiten hacia la superficie de salida. Además, se simuló la grasa óptica (gel) entre los componentes cristal-guía de luz (de PMMA) y guía de luz-SiPM como se muestra en la figura 43 y la figura 44.

La simulación incluye parámetros como la densidad y el índice de refracción de cada componente del módulo detector. También se agregaron características al SiPM ArrayC-60035-64P simulado, como el número de microceldas de cada ánodo (18980) y la profundidad de digitalización de 12 bits, descritas en [46]. El objetivo es determinar, para una fuente radiactiva dada, la distribución de luz 2D producida en el cristal monolítico.

Tabla 9. Propiedades de los materiales del módulo detector considerados en la simulación con ANTS2.

	<i>Aire</i>	<i>LYSO</i>	<i>PMMA</i>	<i>Grasa óptica</i>
<i>Densidad (g/cm³)</i>	<i>1.29 × 10⁻³</i>	<i>7.10</i>	<i>1.18</i>	<i>1.30</i>
<i>Índice de refracción</i>	<i>1.0</i>	<i>1.82</i>	<i>1.49</i>	<i>1.47</i>

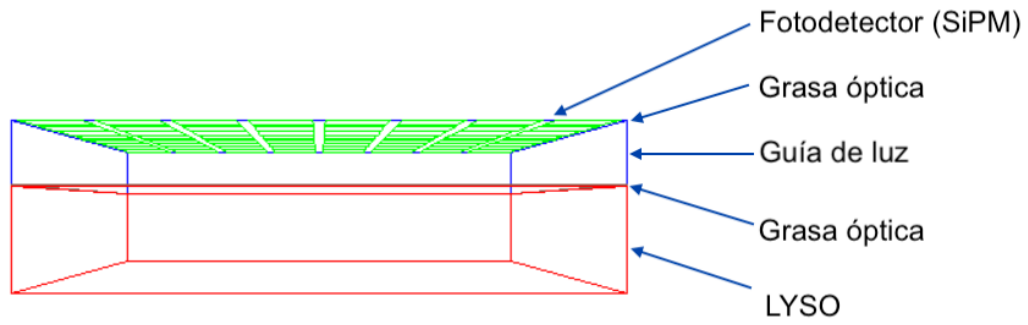


Figura 43. Ilustración 3D del módulo detector simulado en ANTS2 con todas sus componentes. Las paredes del LYSO se consideraron absorbentes (negras) excepto la acoplada ópticamente al fotodetector.

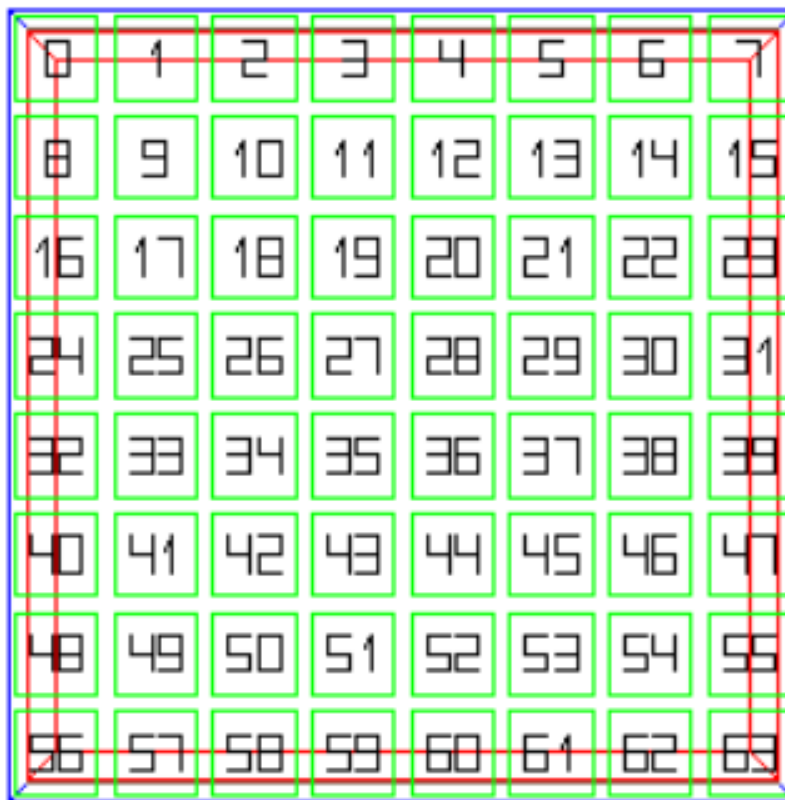


Figura 44. Ilustración del SiPM con 64 salidas del módulo detector simulado en ANTS2. Vista posterior.

5.5.2. Simulación de la respuesta del detector como función de la posición

Después de establecer la estructura del módulo detector en el paquete de simulación ANTS2, se estudió su respuesta como función de la posición considerando toda su área dividida uniformemente en una malla de 40×40 elementos, es decir, 1600 posiciones. Esto permitió obtener la matriz del sistema (SM). Considerando que el área del cristal LYSO es de $57.4 \text{ mm} \times 57.4 \text{ mm}$ (ver sección 5.1), y que esta área se dividió en 40×40 elementos, es relevante indicar que el tamaño del pixel es de $1.435 \text{ mm} \times 1.435 \text{ mm}$. Esto permitió expresar posiciones en ANTS2 en distancias de $[0, 57.4] \text{ mm}$ o en pixeles de $[1, 40]$, en este último caso el pixel es cuadrado de lado igual a 1.435 mm .

Las posiciones de las fuentes radiactivas a simular se fijaron de acuerdo al sistema de coordenadas de ANTS2. El origen en el módulo detector, es decir las coordenadas $(0,0)$ mm se consideró al centro del detector. Para las simulaciones se dividió el detector en cuatro cuadrantes como muestra la figura 45.

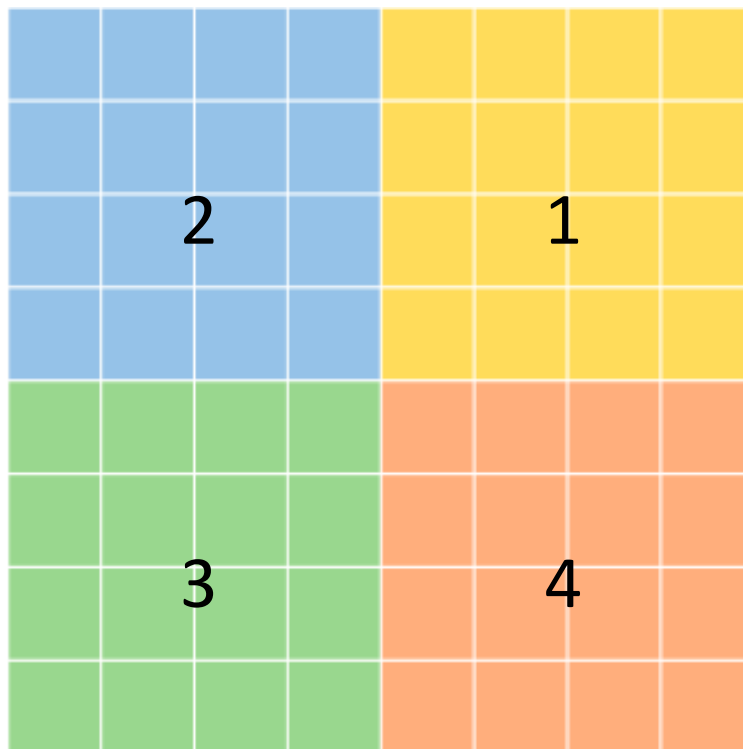


Figura 45. Módulo detector mostrando el arreglo de 8×8 ánodos en el SiPM y dividido en cuatro cuadrantes.

Tomando en cuenta la resolución espacial para los detectores, cada cuadrante se dividió en 400 posiciones (20×20 elementos), es decir 1600 posiciones en total para los 4 cuadrantes (figura 46) en donde se colocaron fuentes de fotones de 511 keV con una geometría tipo lápiz incidiendo perpendicularmente en el detector. Para disminuir el número de simulaciones y considerando que el origen de coordenadas del módulo se encuentra en el centro del detector, se eligió el cuadrante #1, con posiciones positivas,

$$\text{gen. AddParticle}(\text{type}, \text{energy}, x, y, z, i, j, k) \quad (17)$$

Donde type es 0, es decir un rayo gamma, energy es 511 keV, las posiciones (x, y) en mm son variables para cada simulación, mientras que z siempre es -20 mm y el vector (i, k, j) es $(0,0,1)$, es decir, un haz tipo lápiz incidiendo perpendicular al cristal LYSO.

y [mm]

28.08	801	841	881	921	961	1001	1041	1081	1121	1161	1201	1241	1281	1321	1361	1401	1441	1481	1521	1561
26.64	802	842	882	922	962	1002	1042	1082	1122	1162	1202	1242	1282	1322	1362	1402	1442	1482	1522	1562
25.2	803	843	883	923	963	1003	1043	1083	1123	1163	1203	1243	1283	1323	1363	1403	1443	1483	1523	1563
23.76	804	844	884	924	964	1004	1044	1084	1124	1164	1204	1244	1284	1324	1364	1404	1444	1484	1524	1564
22.32	805	845	885	925	965	1005	1045	1085	1125	1165	1205	1245	1285	1325	1365	1405	1445	1485	1525	1565
20.88	806	846	886	926	966	1006	1046	1086	1126	1166	1206	1246	1286	1326	1366	1406	1446	1486	1526	1566
19.44	807	847	887	927	967	1007	1047	1087	1127	1167	1207	1247	1287	1327	1367	1407	1447	1487	1527	1567
18	808	848	888	928	968	1008	1048	1088	1128	1168	1208	1248	1288	1328	1368	1408	1448	1488	1528	1568
16.56	809	849	889	929	969	1009	1049	1089	1129	1169	1209	1249	1289	1329	1369	1409	1449	1489	1529	1569
15.12	810	850	890	930	970	1010	1050	1090	1130	1170	1210	1250	1290	1330	1370	1410	1450	1490	1530	1570
13.68	811	851	891	931	971	1011	1051	1091	1131	1171	1211	1251	1291	1331	1371	1411	1451	1491	1531	1571
12.24	812	852	892	932	972	1012	1052	1092	1132	1172	1212	1252	1292	1332	1372	1412	1452	1492	1532	1572
10.8	813	853	893	933	973	1013	1053	1093	1133	1173	1213	1253	1293	1333	1373	1413	1453	1493	1533	1573
9.36	814	854	894	934	974	1014	1054	1094	1134	1174	1214	1254	1294	1334	1374	1414	1454	1494	1534	1574
7.92	815	855	895	935	975	1015	1055	1095	1135	1175	1215	1255	1295	1335	1375	1415	1455	1495	1535	1575
6.48	816	856	896	936	976	1016	1056	1096	1136	1176	1216	1256	1296	1336	1376	1416	1456	1496	1536	1576
5.04	817	857	897	937	977	1017	1057	1097	1137	1177	1217	1257	1297	1337	1377	1417	1457	1497	1537	1577
3.6	818	858	898	938	978	1018	1058	1098	1138	1178	1218	1258	1298	1338	1378	1418	1458	1498	1538	1578
2.16	819	859	899	939	979	1019	1059	1099	1139	1179	1219	1259	1299	1339	1379	1419	1459	1499	1539	1579
0.72	820	860	900	940	980	1020	1060	1100	1140	1180	1220	1260	1300	1340	1380	1420	1460	1500	1540	1580

0.72	2.16	3.6	5.04	6.48	7.92	9.36	10.8	12.24	13.68	15.12	16.56	18	19.44	20.88	22.32	23.76	25.2	26.64	28.08
------	------	-----	------	------	------	------	------	-------	-------	-------	-------	----	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------

x [mm]

Figura 47. Cuadrante #1 con 400 posiciones en donde se colocaron las fuentes puntuales, de las cuales sólo se simularon las 210 posiciones marcadas en amarillo.

Como se observa en la figura 47 el cuadrante #1 se dividió en 400 posiciones, de las cuales se simularon 210 (marcadas en amarillo) para poder hacer una reflexión en espejo respecto a la diagonal y obtener las 400 posiciones. Debajo del cuadrante tenemos las coordenadas de los centros en (x, y) de cada posición en mm. Debido a que es una figura simétrica, las distribuciones de luz de los fotones incidentes en los cuadrantes también son simétricas, por lo tanto, es posible realizar la reflexión.

Mediante reflexiones de las posiciones del cuadrante uno fue posible obtener los tres cuadrantes restantes, de manera que se obtuvieron 1600 posiciones de las fuentes puntuales y sus distribuciones de luz en el módulo detector simulado para obtener la matriz del sistema.

5.5.3. Simulaciones de distribuciones complejas de fuentes

Se realizaron distintas simulaciones con distintos patrones que formaban las fuentes radiactivas para probar el desempeño del algoritmo MLEM y su capacidad para estimar la distribución real de la fuente con n iteraciones.

Para la simulación de los patrones de fuentes radiactivas se utilizó el módulo detector descrito en la sección 5.5.1, donde se establecieron sus características generales, las mismas que se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Características generales de simulación de patrones de fuentes radiactivas en ANTS2.

<i>Geometría</i>	<i>Partícula</i>	<i>Energía [keV]</i>	<i>Eventos simulados</i>
<i>Lineal</i>	<i>Gamma</i>	<i>511</i>	<i>10, 000</i>

Primero se simularon las siglas “IF” con los parámetros en ANTS2 que se muestran en la tabla 11. Para formar la letra I fue necesario una fuente lineal, mientras que para formar la letra “F” fueron necesarias tres fuentes lineales con diferentes longitudes y orientaciones. La figura 48 muestra una visualización de la simulación de la fuente formando una IF.

Tabla 11. Características de la simulación de las siglas "IF" usando 4 fuentes lineales.

<i>Fuente lineal</i>	<i>Largo [mm]</i>	<i>Posición (x, y, z) [mm]</i>	<i>Orientación [φ, θ]</i>
<i>I</i>	<i>40*</i>	<i>[-15, 0, -20]</i>	<i>[0, 90]</i>
<i>F</i>	<i>1</i>	<i>40</i>	<i>[-5, 0, -20]</i>
	<i>2</i>	<i>20</i>	<i>[5, 20, -20]</i>
	<i>3</i>	<i>20</i>	<i>[5, 5, -20]</i>

* 40 mm son equivalentes a 28 pixeles.

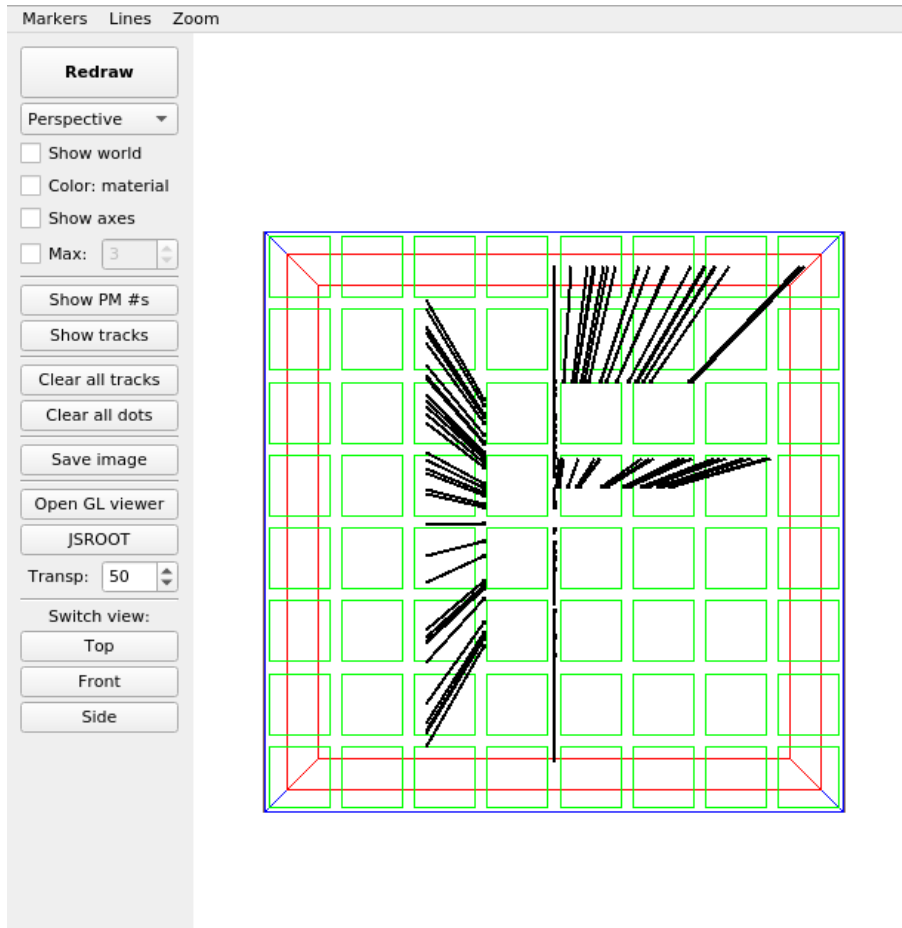


Figura 48. Fuentes lineales formando las siglas "IF" con 100 eventos de prueba en el módulo detector simulado.

Posteriormente se simularon seis fuentes lineales verticales desde el origen de coordenadas y espaciadas entre sí 5 mm con las características que se muestran en la tabla 12 y que se pueden visualizar en la figura 49.

Tabla 12. Características de la simulación de seis fuentes radiactivas lineales verticales.

<i>Elemento</i>	<i>Largo [mm]</i>	<i>Posición (x, y, z) [mm]</i>	<i>Orientación [φ, θ]</i>
1	30*	[0, 0, -20]	[0, 90]
2	30	[5, 0, -20]	[0, 90]
3	30	[10, 0, -20]	[0, 90]
4	30	[15, 0, -20]	[0, 90]
5	30	[20, 0, -20]	[0, 90]
6	30	[25, 0, -20]	[0, 90]

* 30 mm son equivalentes a 21 pixeles.

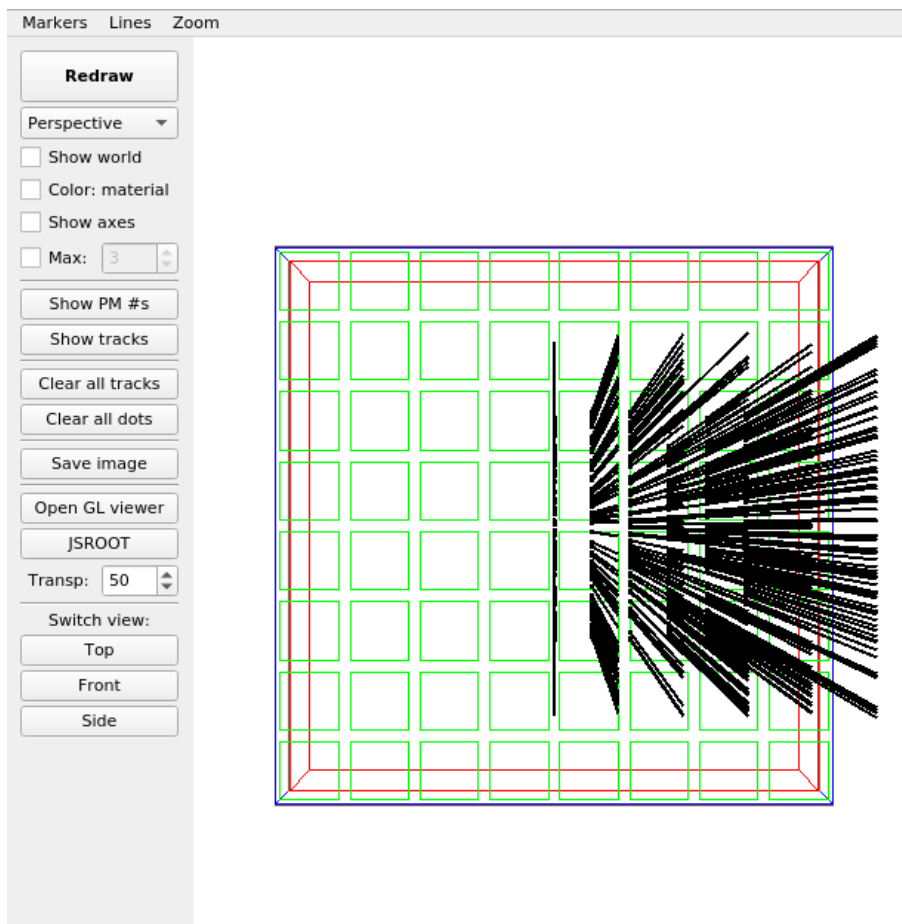


Figura 49. Seis fuentes lineales espaciadas por 5 mm entre sí con 100 eventos de prueba en el módulo detector simulado.

Finalmente se simuló la letra “Σ” compuesta por fuentes lineales con las características que se establecen en la tabla 13 (ver figura 50). Las fuentes 1 y 2 corresponden a las líneas horizontales, paralelas entre sí separadas una distancia de 43 mm (18 mm + 25 mm), es decir 30 pixeles.

Tabla 13. Características de simulación de fuentes radiactivas formando la letra “Σ”.

<i>Fuente lineal</i>	<i>Largo [mm]</i>	<i>Posición (x, y, z) [mm]</i>	<i>Orientación [φ, θ]</i>
<i>1</i>	<i>30*</i>	<i>[-3, 18, -20]</i>	<i>[90, 90]</i>
<i>2</i>	<i>35</i>	<i>[0, -25, -20]</i>	<i>[90, 90]</i>
<i>3</i>	<i>30</i>	<i>[-7, 7, -20]</i>	<i>[135, 90]</i>
<i>4</i>	<i>30</i>	<i>[-7, -14, -20]</i>	<i>[45, 90]</i>

* 30 mm son equivalentes a 21 pixeles.

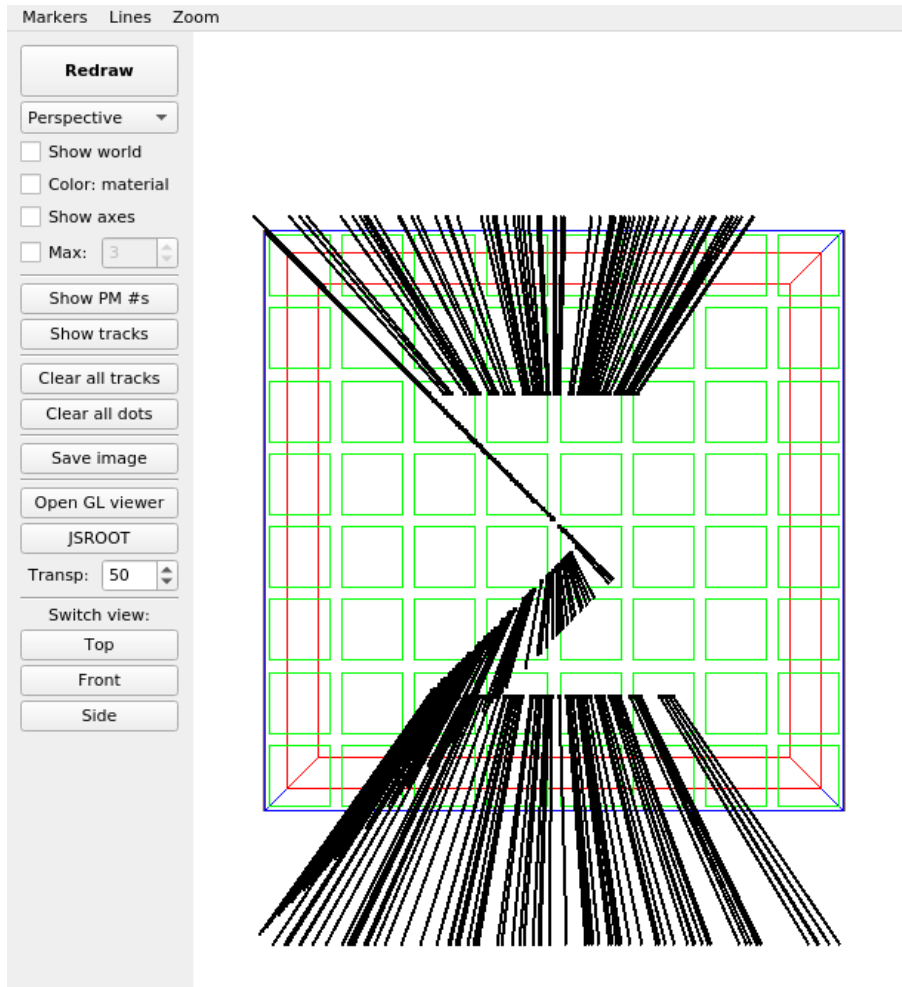


Figura 50. Fuentes lineales formando la letra “ Σ ” con 100 eventos de prueba en el módulo detector simulado. Las 3 distribuciones complejas de fuentes se muestran en la figura 51 en unidades de pixeles y mm.

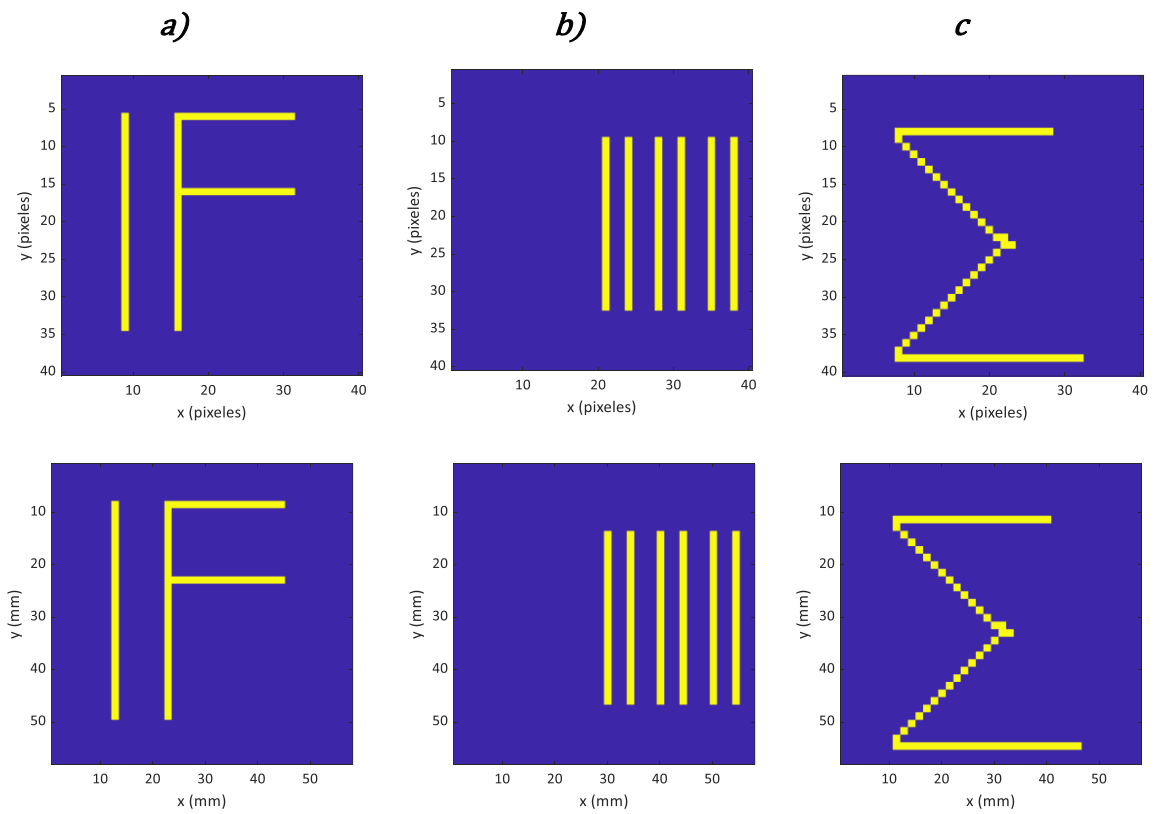


Figura 51. Distribuciones 2D de las fuentes utilizadas para probar el algoritmo MLEM en ANTS2. Siglas “IF” (a), seis fuentes lineales (b) y la letra sigma, (c). Las distribuciones están en unidades de pixeles, con tamaño de pixel igual a 1.435 mm

6. Resultados

En este capítulo se describen los resultados del desempeño de los algoritmos de posicionamiento desarrollados en términos de resolución espacial, disminución del efecto borde en el cristal y posicionamiento de la posición de interacción de los fotones de aniquilación. La prueba de estos algoritmos se realizó con dos conjuntos de datos diferentes. Los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG se aplicaron a datos experimentales crudos del PEM-IFUNAM. Esto permitió evaluar el nivel de compresión de los datos y su posterior escalamiento de unidades arbitrarias (u. a.) a unidades reales en mm, tomando en consideración el tamaño físico de los detectores. Por otro lado para probar el algoritmo MLEM, se utilizaron datos sintéticos provenientes de simulaciones en ANTS2 del transporte acoplado de fotones de 511 keV y luz en los cristales centelladores, que simulan de manera realista los detectores utilizados en el laboratorio. .

6.1. Resultados experimentales - Algoritmos CoG, RTP y PW-CoG

6.1.1. Fuentes puntuales como función de la posición en el campo de vista

Para cada algoritmo se obtuvieron dos imágenes: la primera con la suma de todos los eventos para las 40 posiciones de las fuentes puntuales y la segunda con la sigma formada son 12 fuentes puntuales (figura 52). Debido a que la sigma es una sola imagen, es decir no es una suma de imágenes, se observa con menor intensidad que las imágenes con la suma de las 40 fuentes puntuales. El tamaño de matriz para formar las imágenes fue de 256×256 pixeles. Finalmente, para formar las imágenes se utilizó el método de reconstrucción de geometría de haz paralelo (parallel beam).

Además, se obtuvieron los perfiles de intensidad en x en una posición cercana a los bordes para comparar el estrechamiento de las imágenes. Para generar los histogramas 2D para cada uno de los algoritmos de posicionamiento se procesaron los datos obtenidos en el laboratorio a través de un código desarrollado en el software MATLAB y posteriormente se guardaron las imágenes en formato TIFF. Para sumar las 40 imágenes se utilizó el software ImageJ [44]. También se utilizó este software para obtener los valores de los perfiles de intensidad en x . Es importante mencionar que las imágenes cubren un intervalo de $[0, 8]$ que corresponden al identificador de los ánodos del SiPM.

Se observa que el algoritmo CoG comprime la imagen considerablemente y presenta un efecto borde severo por lo que no se pueden distinguir las fuentes en las esquinas. La compresión de la imagen también se puede observar en los perfiles de intensidad correspondientes mostrados en la figura 53, extraídos a lo largo de la línea discontinua. La compresión que genera el algoritmo CoG se debe a que la distribución de luz de centelleo no es uniforme en los bordes y da como resultado una repuesta no lineal. La no linealidad del algoritmo introduce un error sistemático en el cálculo del

posicionamiento de los eventos de aniquilación, lo que da como resultado la contracción del espacio de coordenadas reconstruido del detector.

Para el algoritmo RTP se utilizó una potencia $p = 2$, se probaron otras potencias p , pero se eligió 2 porque presentó mejores resultados sin aumentar el error de posicionamiento. Por otro lado, RTP no presenta una compresión tan severa como CoG, además de que el efecto borde disminuye considerablemente y se pueden apreciar las fuentes puntuales en las esquinas del detector (figura 52, columna izquierda). Al elevar a una potencia p mejora la linealidad y hay menor estrechamiento de la distribución de la luz, estimando mejor su centroide, por consiguiente, mejora el posicionamiento de los eventos tanto en el borde como en el centro del cristal.

Para el algoritmo PW-CoG se utilizó una sigma $\sigma = \frac{10}{7} \approx 1.428$, que son 10 mm expresados en unidades ánodos, cada ánodo mide 7 mm. PW-CoG presenta una compresión ligeramente mayor en comparación con RTP, pero menor que CoG. Esto se observa tanto en las imágenes de las fuentes puntuales (figura 52, columna izquierda) como en los perfiles de intensidad en x (figura 53). A pesar de lo anterior, contrarresta notablemente el efecto borde del cristal y se observan las fuentes puntuales en las esquinas del detector.

Tanto para los algoritmos RTP y PW-CoG se mejora la resolución espacial y el posicionamiento de los eventos de interacción de los fotones, también disminuye el efecto borde, pero el algoritmo RTP presenta un mejor desempeño respecto a las cualidades anteriores.

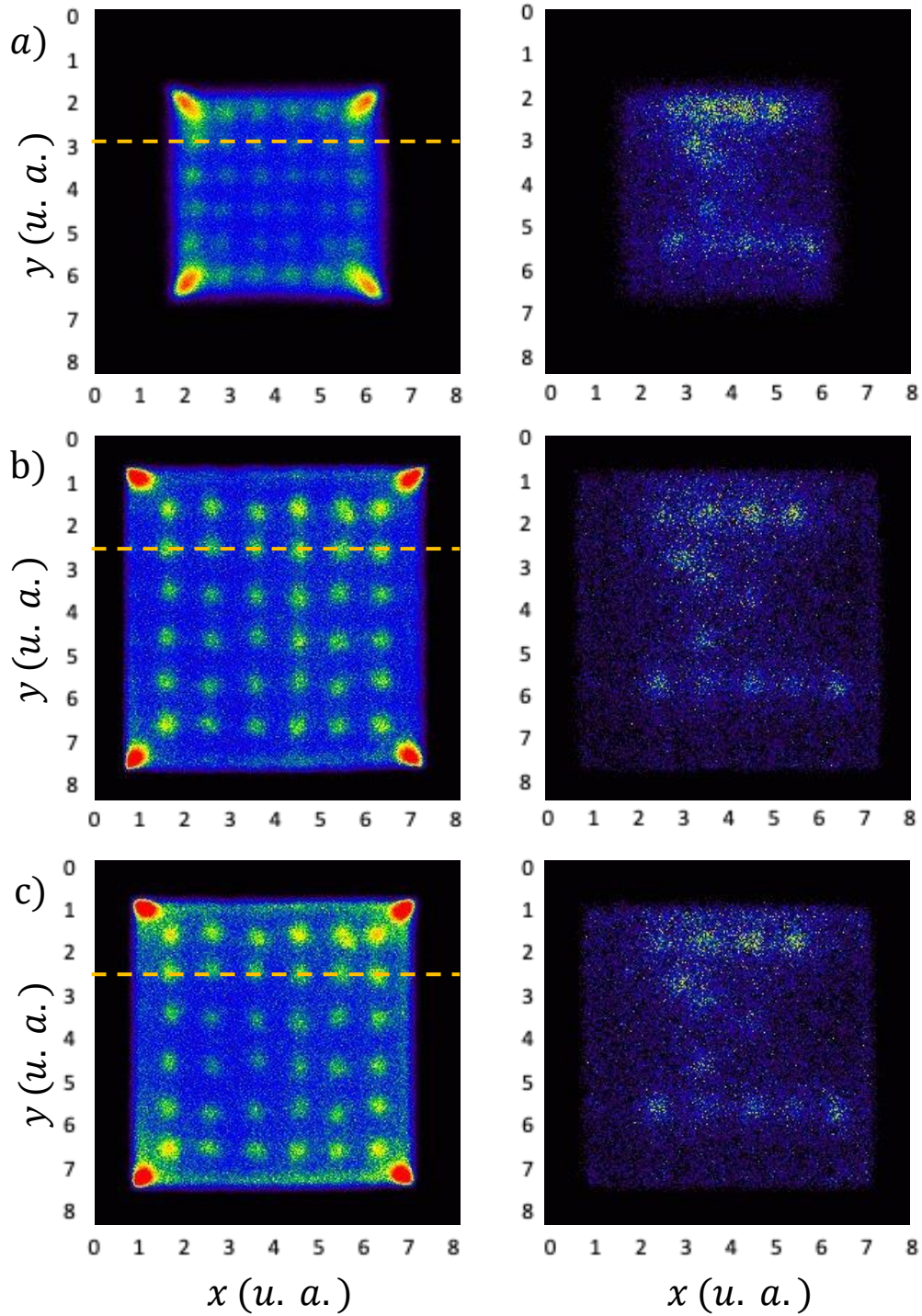


Figura 52. Resultados obtenidos al sumar los eventos de las 40 fuentes puntuales (columna izquierda) y la Sigma conformada por 12 fuentes puntuales (columna derecha). Algoritmos: a) CoG, b) RTP con $p = 2$ y c) PW-CoG con $\sigma = \frac{10}{7}$. Por comparación, ver las distribuciones reales de las fuentes en la figura 37.

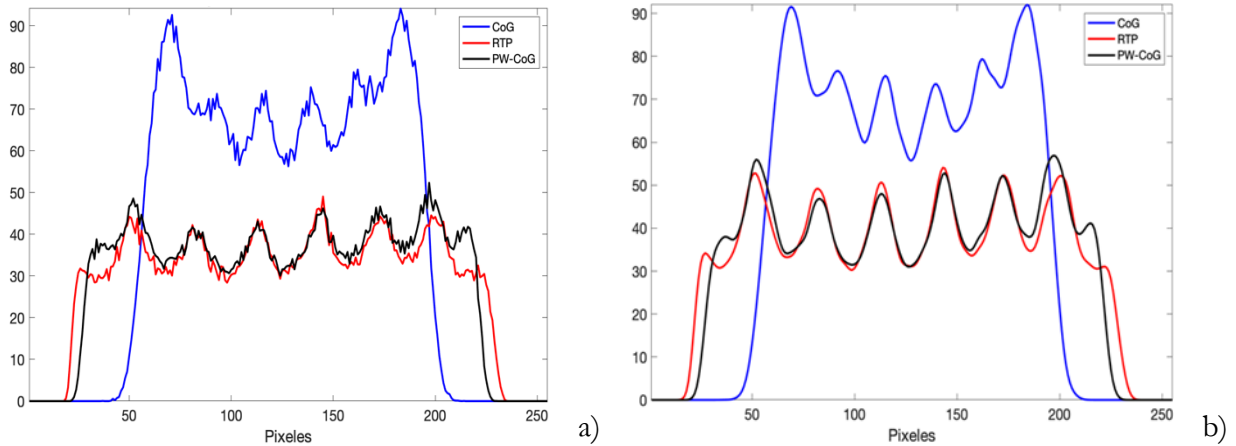


Figura 53. Perfiles de intensidad en la dirección x extraídos a lo largo de las líneas discontinuas en la Fig. 52. a) Datos originales (con ruido) y b) aplicando un filtro Gaussiano.

6.1.2. Escalamiento de las imágenes

Después de describir el efecto que tiene cada uno de los algoritmos en la posición (x,y) , se buscó realizar un escalamiento de las imágenes en un intervalo de $[0 1]$ en unidades arbitrarias (u.a.). Originalmente las imágenes cubren valores en una escala de $[0 8]$ (u.a.) que corresponden al identificador de los ánodos del SiPM., y su extensión depende del grado de compresión de cada algoritmo de posicionamiento. Para realizar el escalamiento de las imágenes, además de calcular las posiciones (x,y) en Matlab de los eventos gamma, se incluyó una función para calcular los factores de normalización y traslación para cada algoritmo.

Como se observó en la sección anterior, cada algoritmo presenta diferentes escalas de compresión (ver figuras 52 y 53) y posición de su centro, esto es más evidente en el algoritmo CoG que presentan una notable compresión, mientras que los algoritmos RTP y PW-CoG no presentan una compresión tan severa. Por lo tanto, los factores de escalamiento que se calculan para cada algoritmo varían entre sí de acuerdo a la compresión que muestran. Para calcular los factores de normalización y traslación en (x,y) , se siguió el siguiente procedimiento, asociado a las figuras 54-56:

- a) Se obtuvieron los histogramas de todas las posiciones x .
- b) Se calculó la derivada del histograma para obtener los puntos de inflexión en la distribución, que están representados por los valores máximo y mínimo de la derivada.
- c) Con los valores de b) se calcula el centro y ancho del histograma. Estos valores representan los valores de traslación y normalización en la dirección x .

El procedimiento anterior se repitió para las posiciones en y . Para mostrar esta metodología, se utilizaron los datos experimentales con el maniquí miniDerenzo. Las

figuras 54, 55 y 56 muestran los histogramas 1D de las posiciones x o y , además de los puntos de inflexión de su derivada, que proporciona información de la extensión de las distribuciones (tanto en x como en y) con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG.

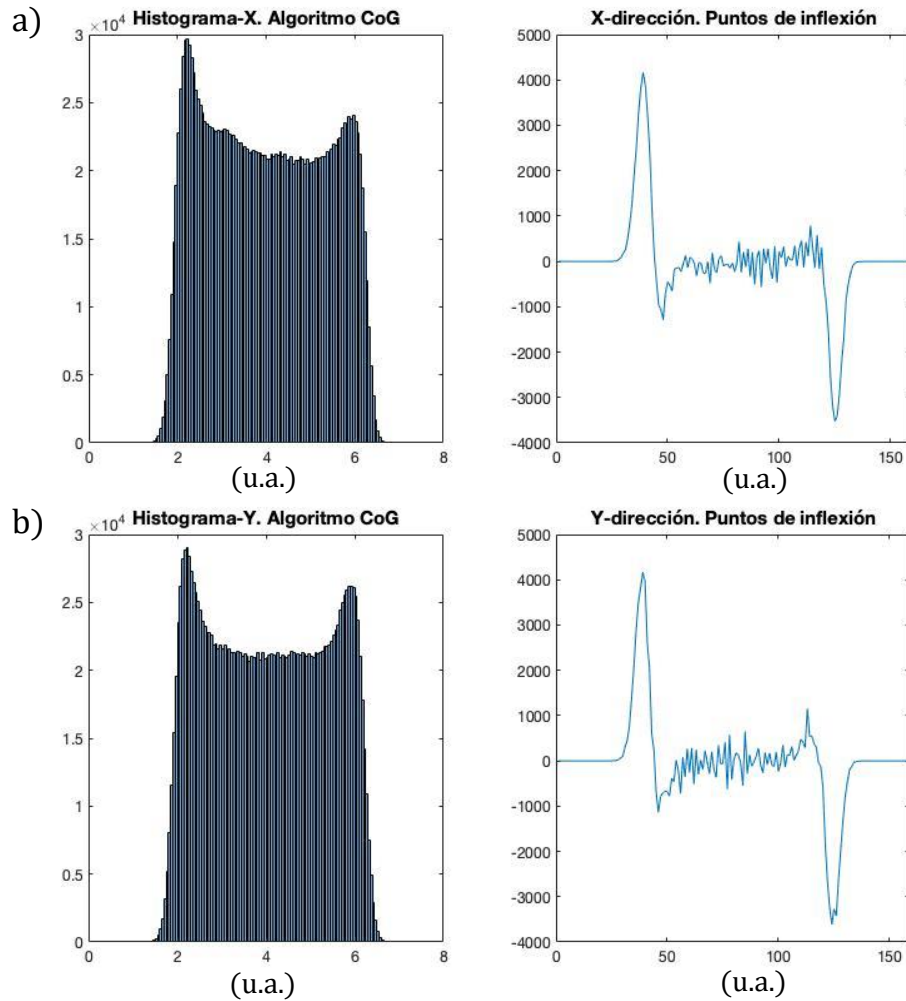


Figura 54. Histogramas 1D y puntos de inflexión en (x,y) obtenidos con el algoritmo CoG y maniquí miniDerenzo. Direcciones x (a) y y (b).

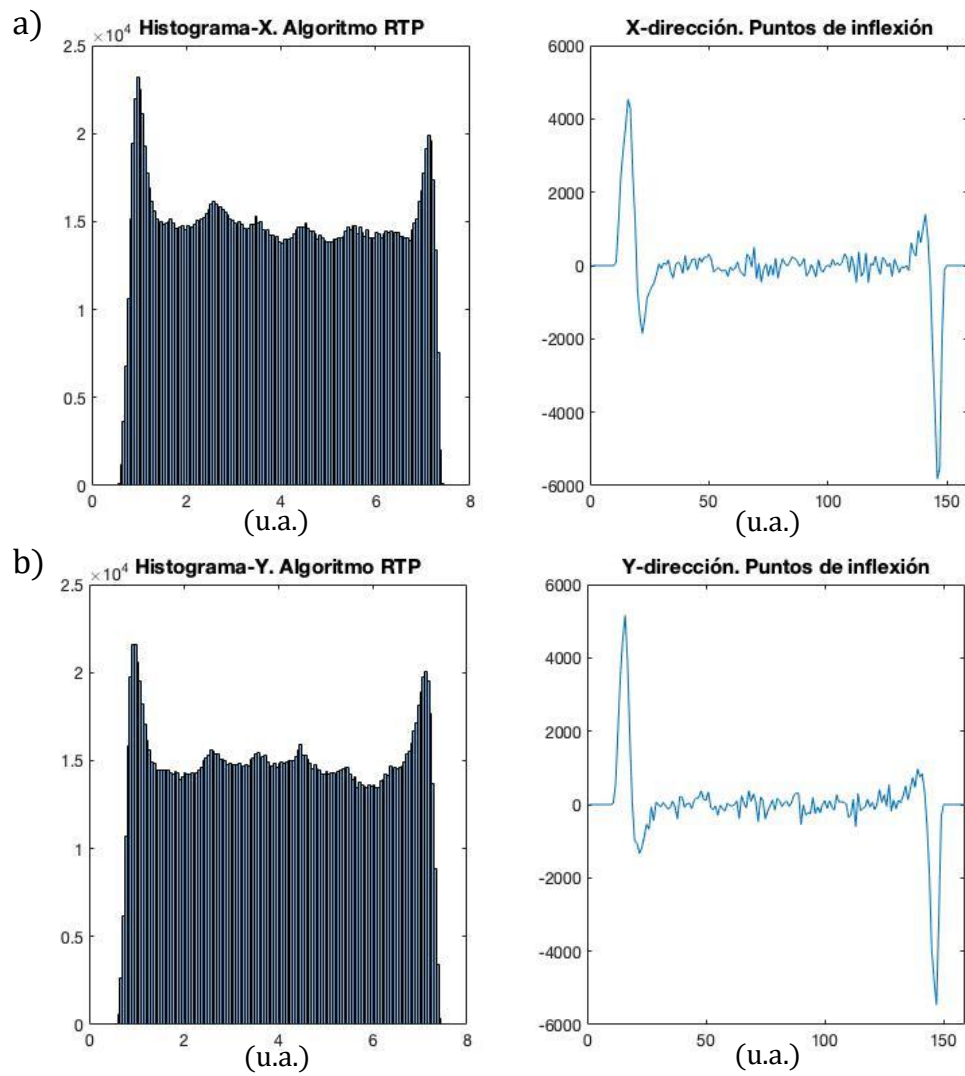


Figura 55. Histogramas 1D y puntos de inflexión en (x, y) con el algoritmo RTP y el maniquí miniDerenzo. a) Dirección x y b) Dirección y .

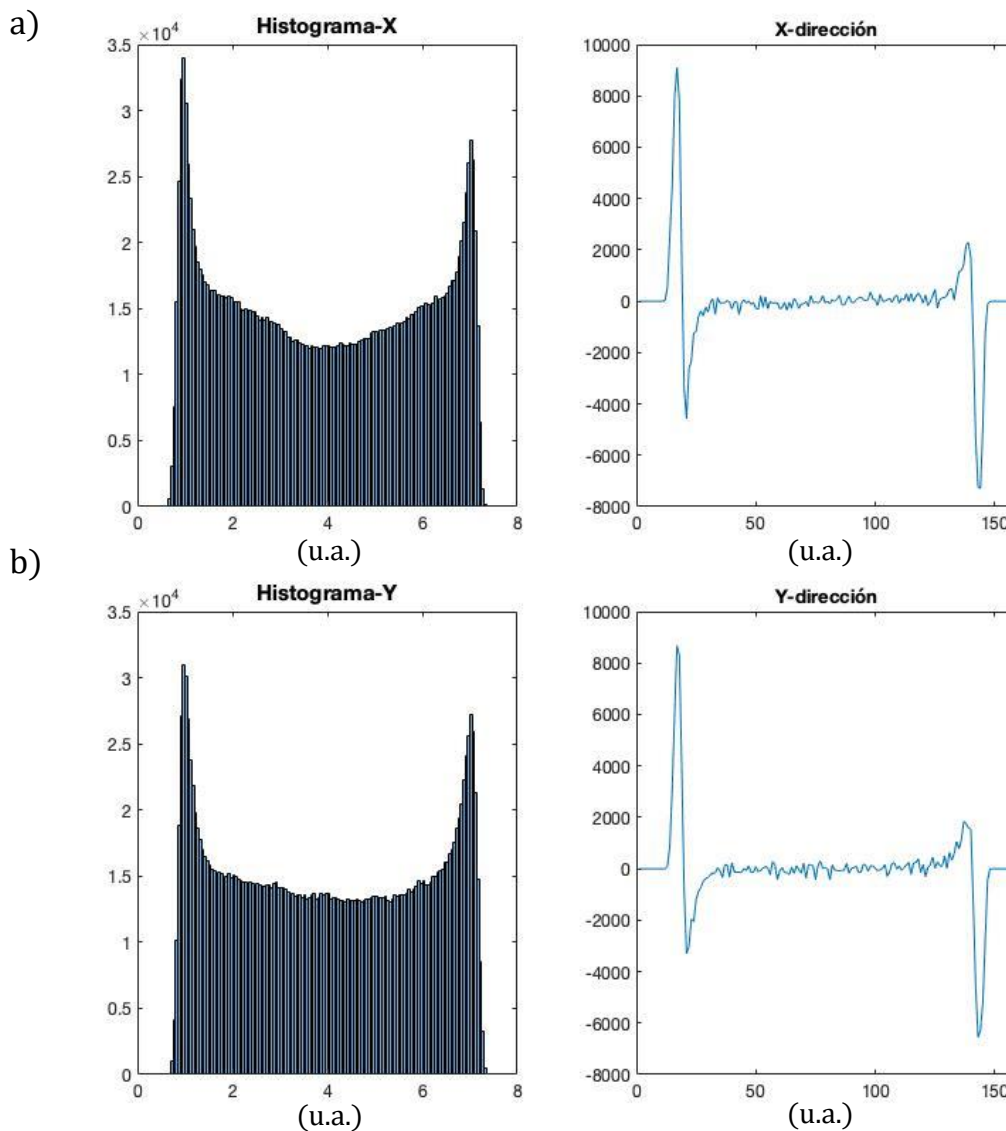


Figura 56. Histogramas 1D y puntos de inflexión en (x, y) con los datos del maniquí miniDerenzo y el algoritmo PW-CoG. a) Dirección x y b) Dirección y .

Como se mencionó anteriormente, los factores de normalización y traslación varían con el algoritmo que se utilice. Sin embargo, también se observó que dichos factores también varían con la respuesta del detector, en este caso se utilizaron dos detectores denominados Panel A (PA) y Panel B (PB). La tabla 14 muestra los valores de escalamiento (XScale, YScale) y de traslación (shiftLX, shiftLY) para los detectores utilizados en los experimentos y para los diferentes algoritmos de posicionamiento.

Tabla 14. Factores de normalización y traslación para el estudio del maniquí miniDerenzo.

<i>Algoritmo</i>	<i>Panel</i>	<i>XScale</i>	<i>YScale</i>	<i>shiftLX</i>	<i>shiftLY</i>
<i>CoG</i>	<i>PA</i>	<i>2.275</i>	<i>2.275</i>	<i>3.950</i>	<i>3.950</i>
	<i>PB</i>	<i>2.150</i>	<i>2.150</i>	<i>4.075</i>	<i>4.075</i>
<i>RTP</i> <i>p=2</i>	<i>PA</i>	<i>3.325</i>	<i>3.325</i>	<i>4.000</i>	<i>4.000</i>
	<i>PB</i>	<i>3.325</i>	<i>3.325</i>	<i>4.025</i>	<i>4.025</i>
<i>PW-CoG</i> $\sigma = \frac{10}{7}$	<i>PA</i>	<i>3.150</i>	<i>3.150</i>	<i>3.975</i>	<i>3.975</i>
	<i>PB</i>	<i>3.175</i>	<i>3.175</i>	<i>4.000</i>	<i>4.000</i>

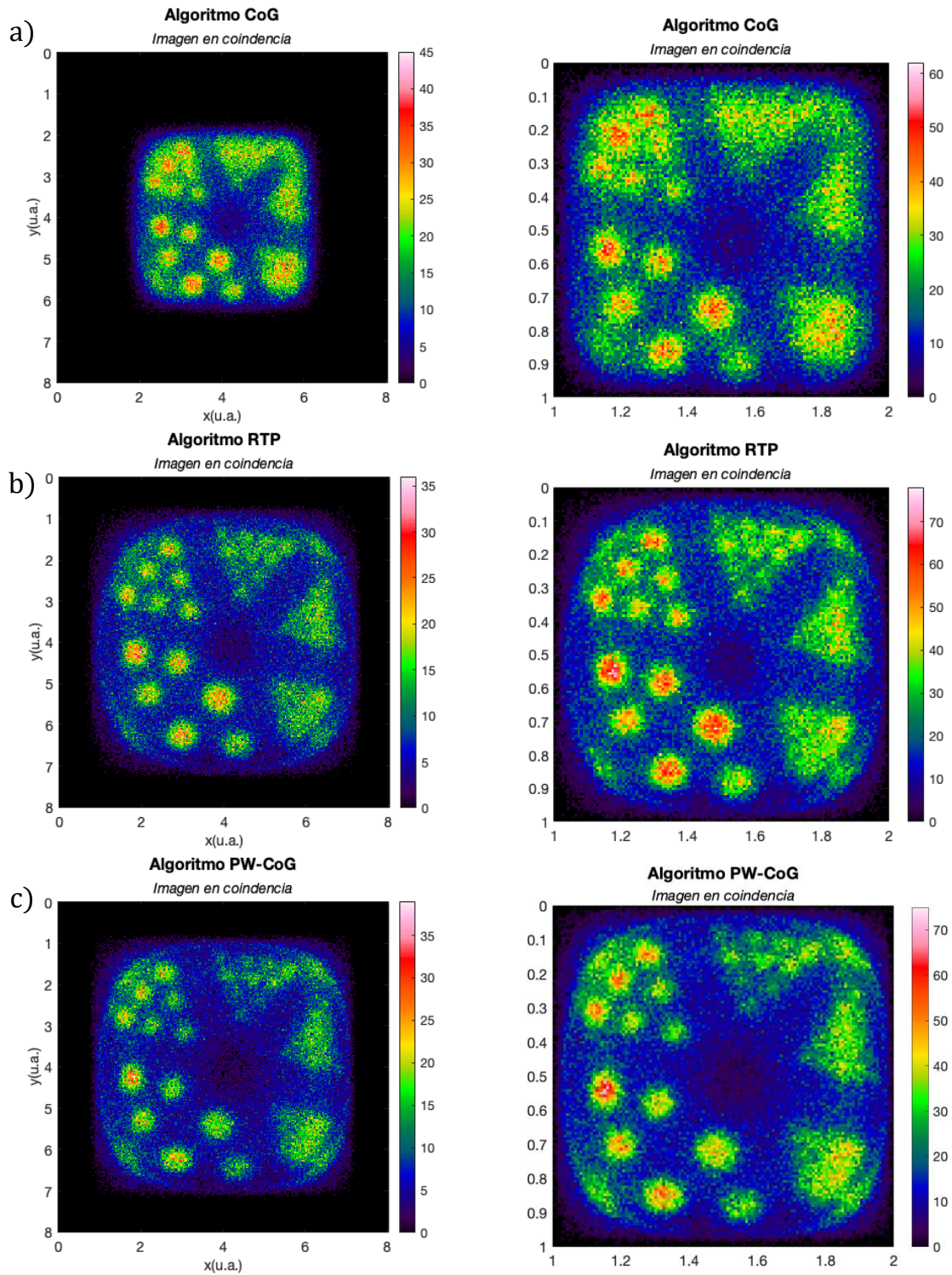


Figura 57. Reconstrucción del maniquí miniDerenzo antes (columna izquierda) y después (columna derecha) de haber aplicado los factores de normalización y traslación de la tabla 14. Algoritmos: a) CoG, b) RTP, c) PW-CoG.

Al tratar de utilizar los factores de normalización y traslación mostrados en la tabla 14 para otros experimentos con otras fuentes (como las puntuales) u otros maniquís se observó que los factores de normalización y traslación varían no solo como función del algoritmo, pero también varían con el maniquí que se utiliza para la adquisición de datos.

De modo que para estandarizar los factores de escalamiento y eliminar su dependencia con la distribución de la fuente del maniquí se propuso obtener dichos factores utilizando datos experimentales con el fondo intrínseco del cristal LYSO.

6.1.3. Factores de escalamiento a partir de mapas de cristales.

Para obtener un solo par de factores de escalamiento para cada detector por algoritmo se midió el fondo intrínseco radioactivo del cristal LYSO. Para esto se realizó una adquisición en modo de conteo individual (singles) durante 30 minutos. Con este método, sólo se obtienen señales del fondo radioactivo intrínseco del cristal LYSO de $57.4 \times 57.4 \times 10 \text{ mm}^3$, y se espera un espectro en energía con cuatro máximos locales que se deben a la detección de la partícula β^- y los rayos γ que resultan del decaimiento del ^{176}Lu a ^{176}Hf (tal como se mostró en la Fig. 16) y se muestran en la figura 58.

Aplicando el mismo análisis descrito en la sección 6.1.2 con este conjunto de datos, se obtuvieron los factores de normalización y traslación para los algoritmos de posicionamiento. Adicionalmente se obtuvieron perfiles de intensidad en el eje x y eje y de los mapas de cristal. Los resultados de aplicar estos factores para representar los datos en un intervalo [0 1] se muestran en los mapas de cristales de las figuras 59-61.

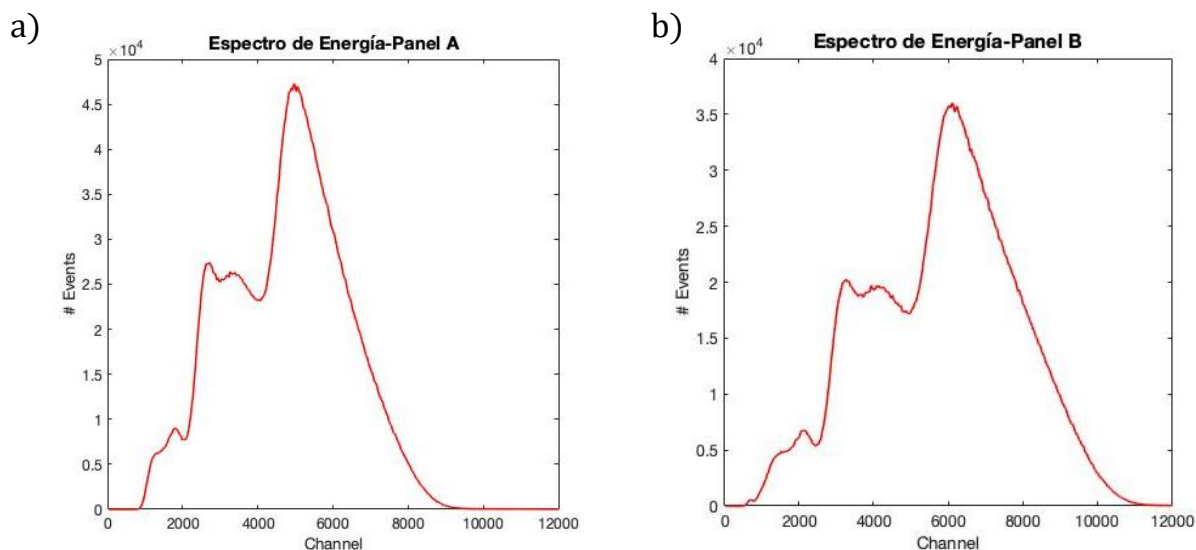


Figura 58. Espectros de energía del fondo intrínseco del LYSO en modo de adquisición de eventos individuales (singles): a) Panel A y b) Panel B.

Algoritmo CoG

Tabla 15. Factores de normalización y traslación para el algoritmo CoG utilizando mapas de cristales del LYSO.

<i>Algoritmo</i>	<i>Panel</i>	<i>XScale</i>	<i>YScale</i>	<i>shiftLX</i>	<i>shiftLY</i>
<i>CoG</i>	<i>PA</i>	<i>2.300</i>	<i>2.300</i>	<i>3.975</i>	<i>3.975</i>
	<i>PB</i>	<i>2.175</i>	<i>2.175</i>	<i>4.050</i>	<i>4.050</i>

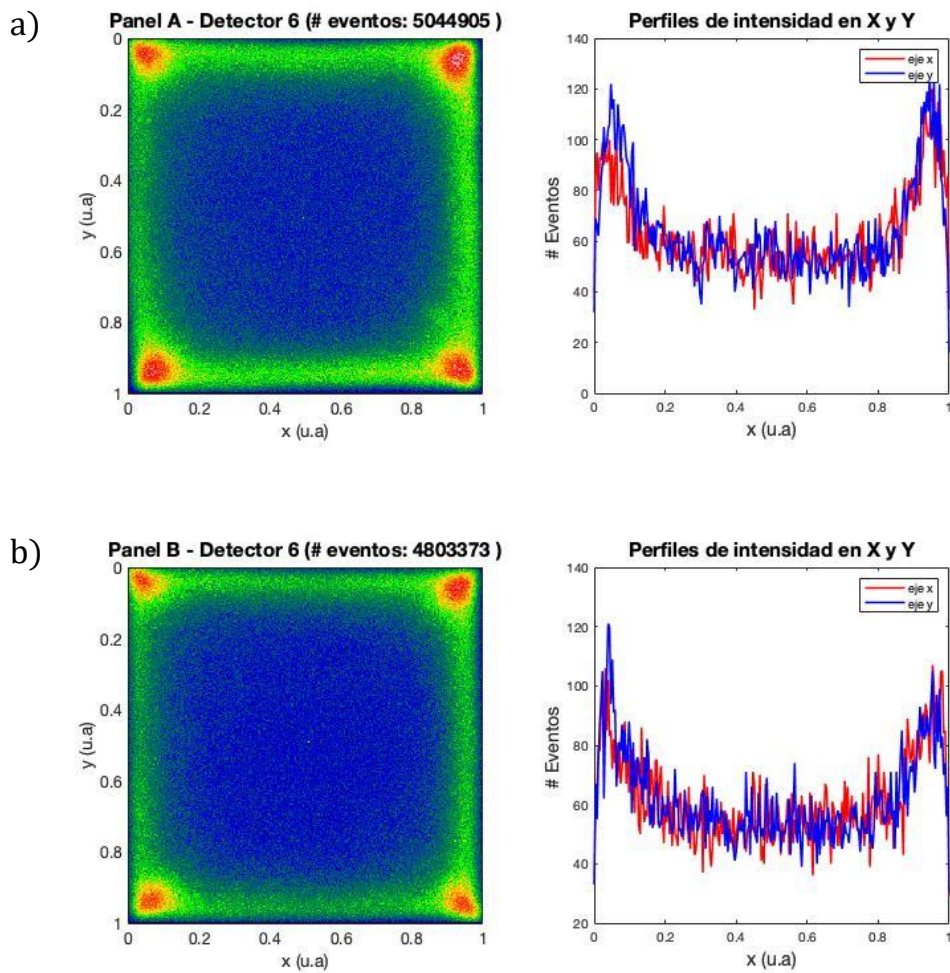


Figura 59. Mapas de cristal y perfiles de intensidad obtenidos con el algoritmo CoG después de haber aplicado el escalamiento y la traslación correspondientes. a) Panel A y b) Panel B.

Algoritmo RTP

Tabla 16. Factores de normalización y traslación para el algoritmo RTP utilizando mapas de cristales del LYSO.

<i>Algoritmo</i>	<i>Panel</i>	<i>XScale</i>	<i>YScale</i>	<i>shiftLX</i>	<i>shiftLY</i>	<i>p</i>
<i>RTP</i>	<i>PA</i>	<i>3.325</i>	<i>3.325</i>	<i>4.000</i>	<i>4.000</i>	<i>2</i>
	<i>PB</i>	<i>3.250</i>	<i>3.250</i>	<i>4.025</i>	<i>4.025</i>	

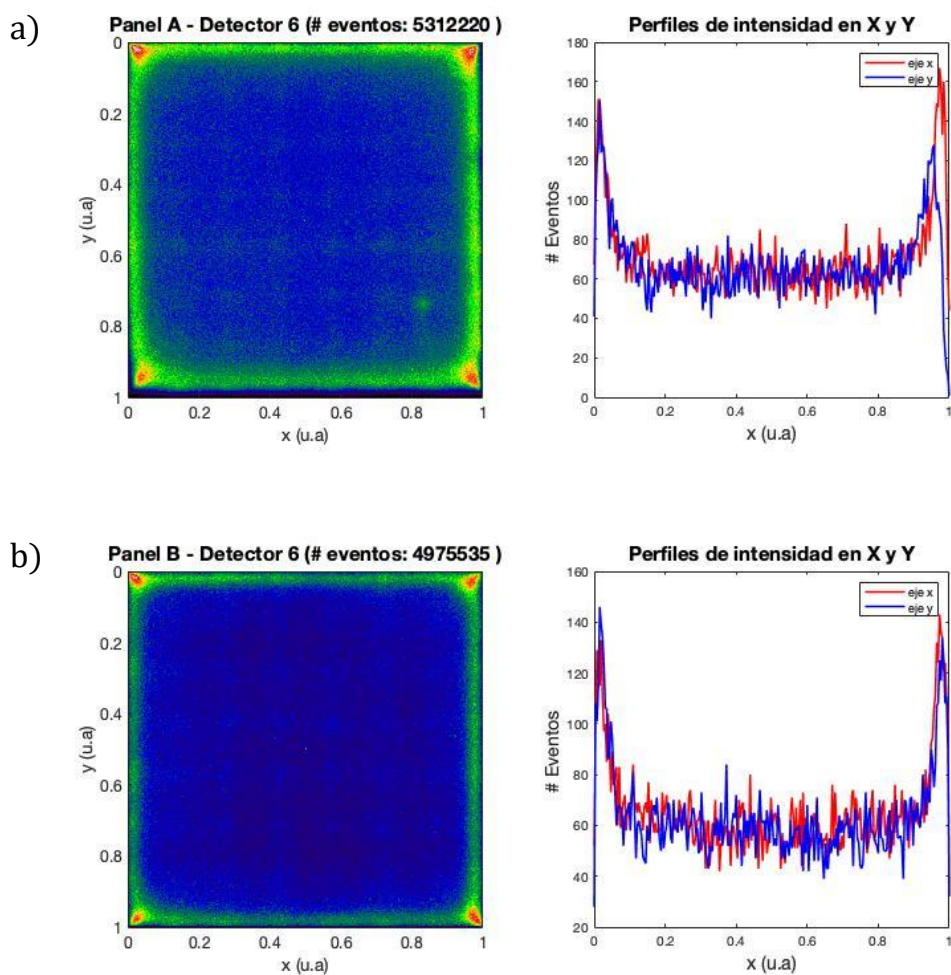


Figura 60. Mapas de cristal y perfiles de intensidad obtenidos con el algoritmo RTP después de haber aplicado el escalamiento y la traslación correspondientes. a) Panel A y b) Panel B.

Algoritmo PW-CoG

Tabla 17. Factores de normalización y traslación para el algoritmo PW-CoG utilizando mapas de cristales del LYSO.

<i>Algoritmo</i>	<i>Panel</i>	<i>XScale</i>	<i>YScale</i>	<i>shiftLX</i>	<i>shiftLY</i>	σ
<i>PW-CoG</i>	<i>PA</i>	3.200	3.200	4.025	4.025	$\frac{10}{7}$
	<i>PB</i>	3.175	3.175	4.000	4.000	

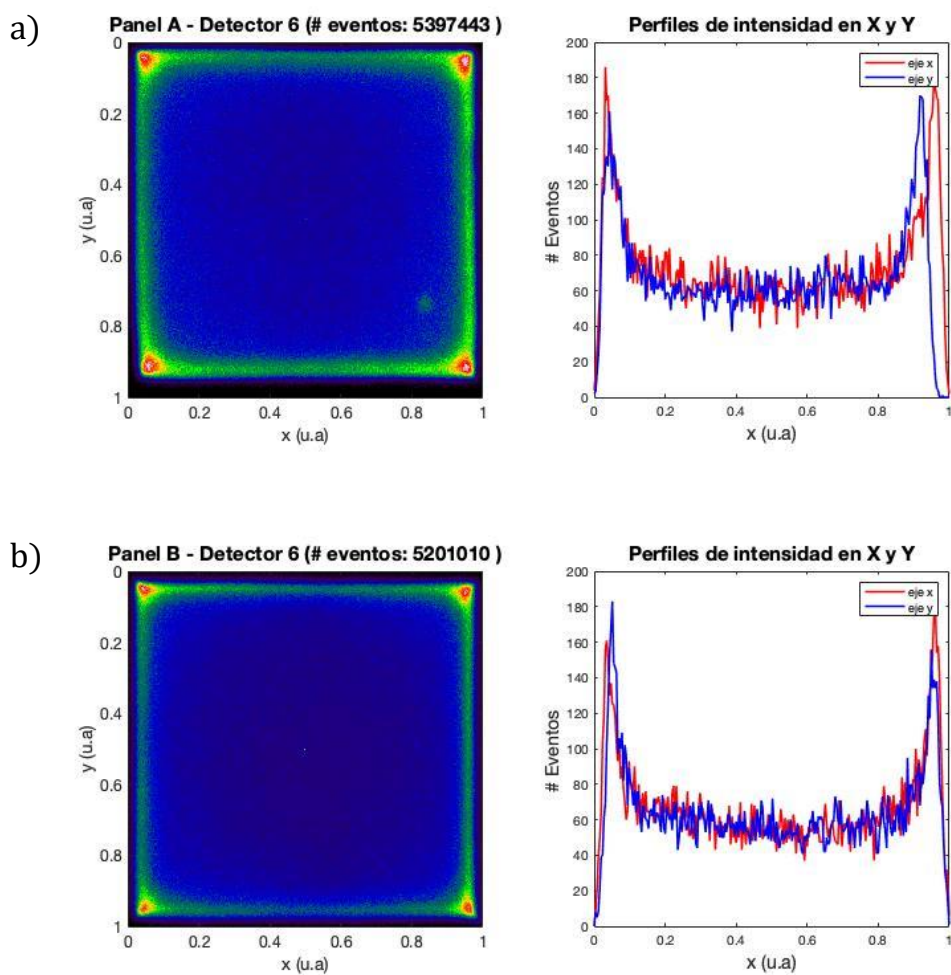


Figura 61. Mapas de cristal y perfiles de intensidad obtenidos con el algoritmo PW-CoG después de haber aplicado el escalamiento y la traslación correspondientes. a) Panel A y b) Panel B.

6.1.4. Maniqués de calidad de imagen

En esta sección se muestran los resultados de los experimentos con los maniqués de calidad de imagen: miniDerenzo (Fig. 62a), de lesiones frías (Fig. 62b) y de coeficientes de desbordamiento (Fig. 63a), así como las siglas “IF” (Fig. 63b) para los diferentes algoritmos de posicionamiento y después de aplicar los factores de normalización y traslación que se obtuvieron en la sección 6.1.3 con los mapas de cristales del LYSO.

En la figura 62a (columna izquierda) se observan los resultados obtenidos con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG y el maniquí miniDerenzo. El maniquí está diseñado para medir la resolución espacial cualitativa y cuantitativamente. El algoritmo CoG produce una imagen borrosa con poca resolución espacial en la que solo los cilindros de 5 mm y 4 mm de diámetro se distinguen unos de los otros, además de que deforma la forma del maniquí cilíndrico.

Los algoritmos RTP y PW-CoG presentan una mejora notable en cuanto a la resolución espacial, los objetos más pequeños que se pueden ver por separado en las imágenes son los de 3 mm de diámetro, mientras que los cilindros de 2 mm de diámetro se distinguen vagamente. Ambos algoritmos no deforman tan severamente la forma del maniquí cilíndrico.

En la figura 62b (columna derecha) se observan los resultados obtenidos con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG y el maniquí de coeficientes de desbordamiento (CdD). Se observa que con los tres algoritmos se distinguen los cilindros huecos de 10 mm de diámetro. No obstante, nuevamente la forma de los cilindros huecos se distingue mejor con los algoritmos RTP y PW-CoG, siendo el primero superior. También se observa que, a pesar de mejorar la resolución espacial, el algoritmo PW-CoG también altera ligeramente la forma del maniquí.

En la figura 63a se observan los resultados obtenidos con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG y el maniquí de lesiones frías. Este maniquí cuenta con 4 esferas de diámetros diferentes que no contienen radiofármaco; tanto en el algoritmo CoG como en el algoritmo RTP se observan las cuatro esferas, notablemente más visibles con el algoritmo RTP (es decir, con un mayor contraste). Respecto al algoritmo PW-CoG los bordes de las esferas presentan borrosidad y no se distinguen adecuadamente.

Finalmente, en la figura 63b se presentan los resultados obtenidos con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG para las letras “IF”. En las imágenes no se distinguen diferencias destacables, además de que en las imágenes se advierte una notable concentración de la actividad en la parte de arriba de ambas letras. Esto puede deberse a una mayor cantidad de material radiactivo en esa zona.

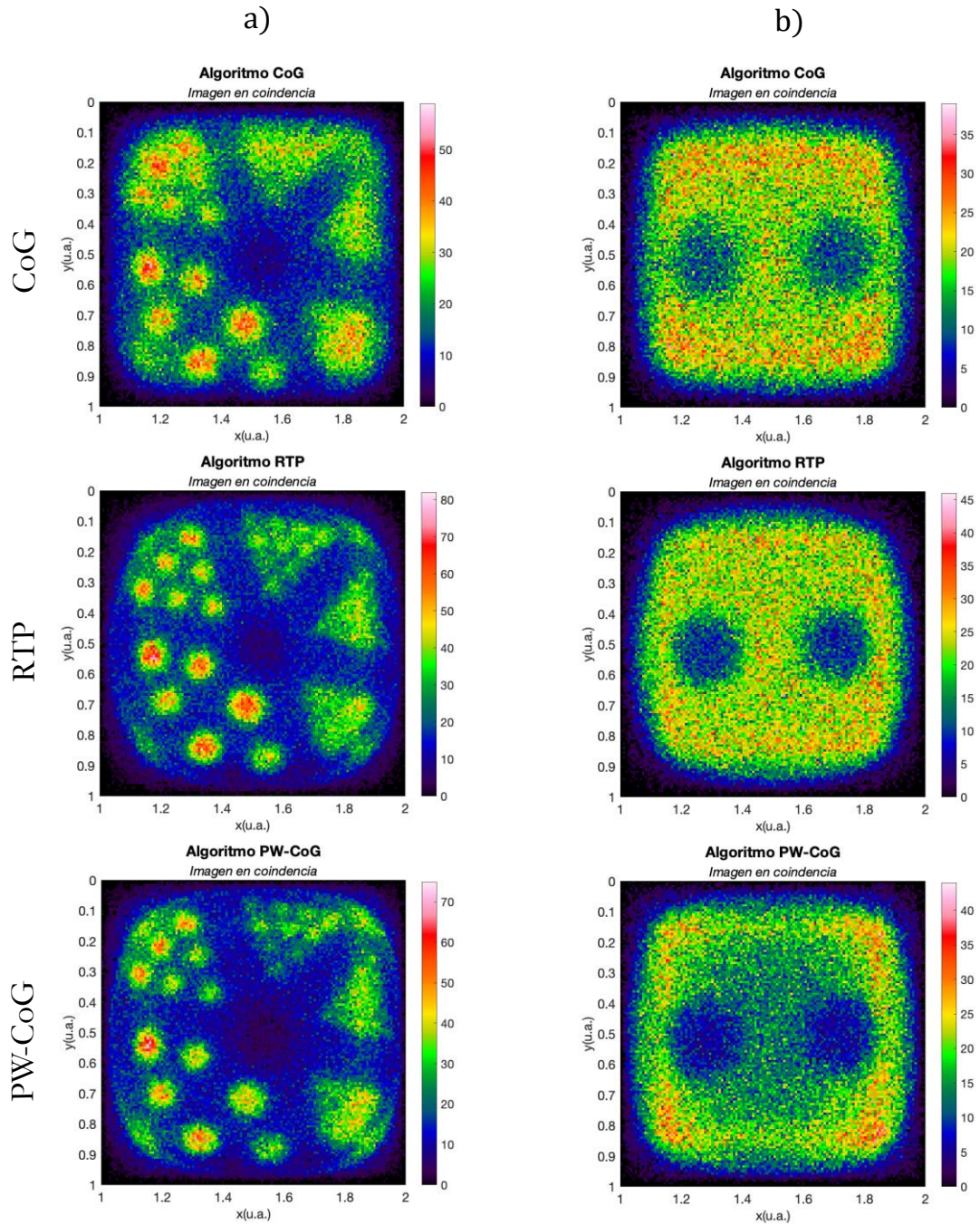


Figura 62. Resultados obtenidos con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG después de aplicar los factores de escalamiento y traslación obtenidos mediante los mapas de cristales. a) MiniDerenzo y b) coeficientes de desbordamiento (CdD).

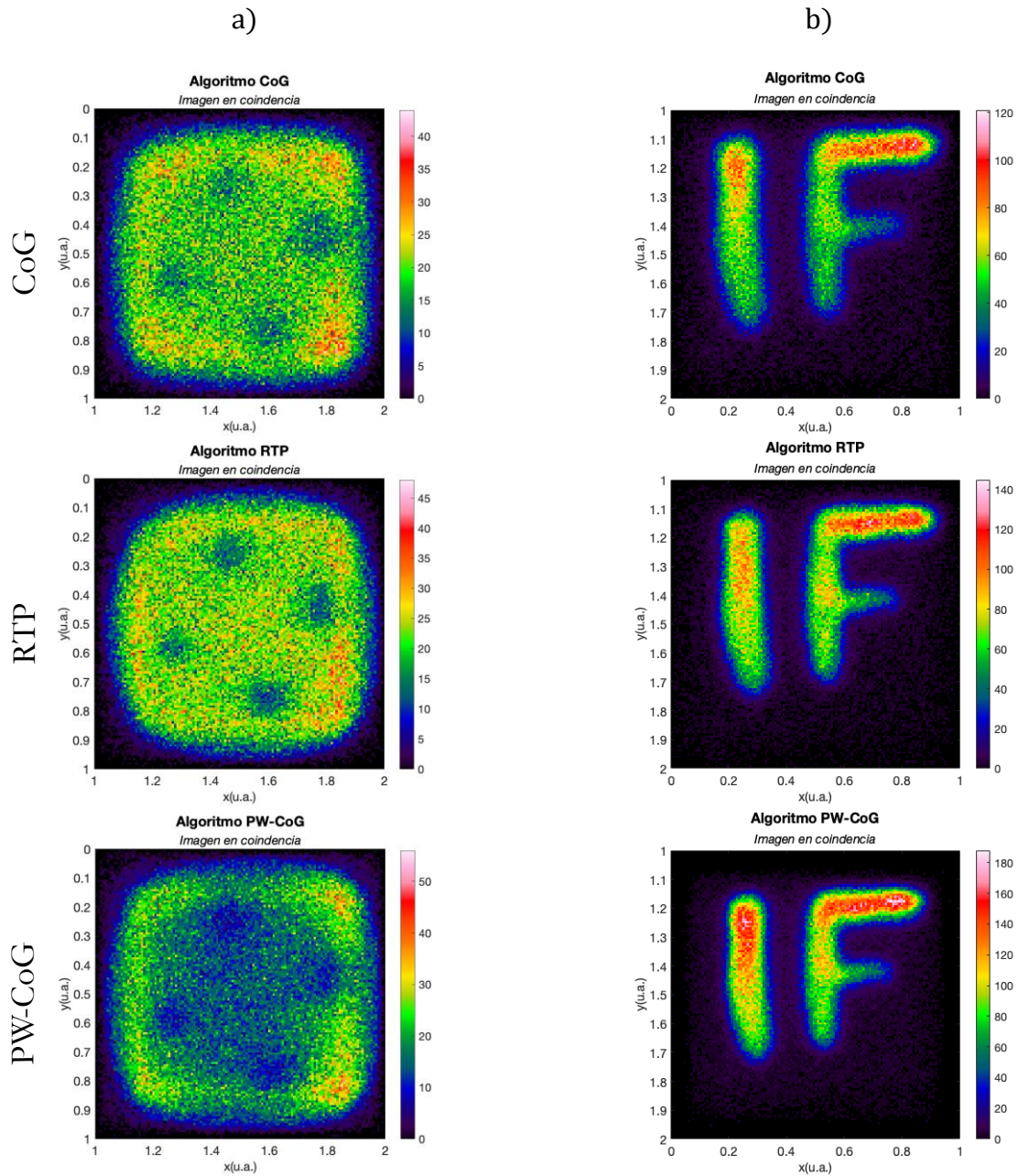


Figura 63. Resultados obtenidos con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG después de aplicar los factores de escalamiento y traslación obtenidos mediante los mapas de cristales. a) Lesiones frías (columna izquierda) y b) letras "IF".

6.2. Resultados de la simulación - Algoritmo MLEM

6.2.1. Matriz del sistema de los módulos detectores

En esta sección se presentan los resultados de la simulación con ANTS2 de las distribuciones de luz en los detectores con cristales monolíticos. La figura 64 muestra 3 ejemplos de distribuciones de luz en 2D en matrices de 8×8 elementos, que corresponden al número de ánodos en el SiPM, para 3 diferentes posiciones (x, y) de las fuentes puntuales. Como se puede observar, cuando las fuentes se colocan en los bordes del cristal (#801 y #1561), las distribuciones de luz son asimétricas, mientras que la que se colocó en el centro (#820) presenta simetría radial.

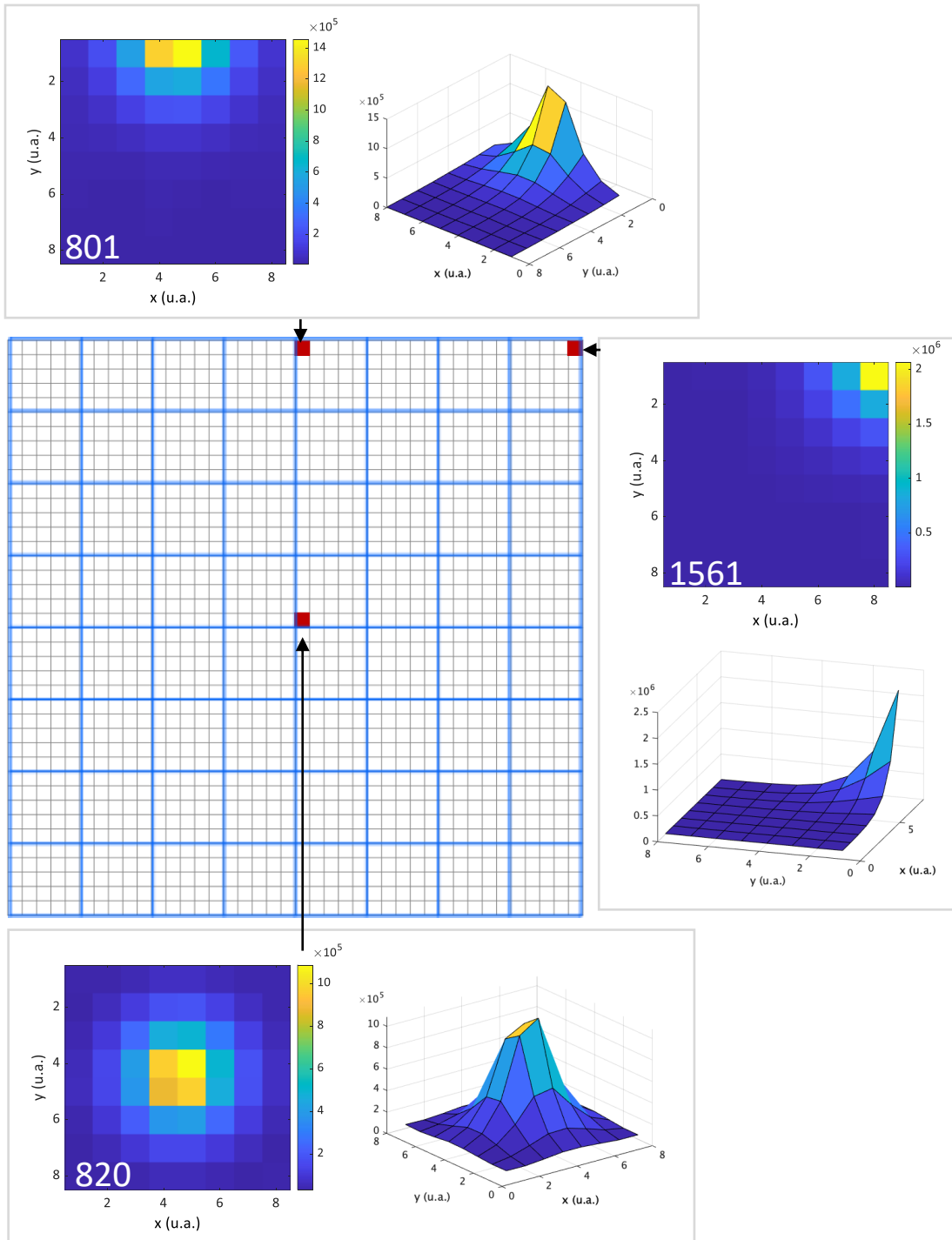


Figura 64. Distribuciones de luz generadas en diferentes posiciones de las fuentes simuladas en ANTS2. Se observan los 64 ánodos del SiPM (en azul) y en el fondo la malla gris con 1600 posiciones de la fuente que se generaron en ANTS2. En las distribuciones de luz se etiqueta el número de posición de la LD, en este caso 801, 820 y 1561.

Antes de calcular la matriz del sistema, es importante mencionar que el etiquetado de los ánodos del SiPM de nuestro detector no coincide con el etiquetado de ánodos del SiPM

que se simuló en ANTS2 (figura 44). En la figura 65 se observa que el etiquetado de nuestro sistema es por columnas, mientras que la del sistema simulado en ANTS2 es por renglones. Lo anterior presentó un problema, debido a que los sistemas de coordenadas no coincidían.

1	9	17	25	33	41	49	57
2	10	18	26	34	42	50	58
3	11	19	27	35	43	51	59
4	12	20	28	36	44	52	60
5	13	21	29	37	45	53	61
6	14	22	30	38	46	54	62
7	15	23	31	39	47	55	63
8	16	24	32	40	48	56	64

Figura 65. Etiquetado de ánodos de SiPM del sistema PEM-IFUNAM

Antes de resolver el problema anterior, primero se calculó una matriz del sistema A de dimensiones $8 \times 8 \times 1600$, es decir, que contiene las distribuciones de luz de cada una de las 1600 posiciones de las fuentes puntuales y cada distribución cuenta con 64 (8×8) salidas en total. Sin embargo, esta distribución de luz en 2D no es lo que registra el sistema de lectura en el laboratorio, ésta se codifica en 8 renglones y 8 columnas.

De tal manera que para obtener la matriz del sistema (SM) se sumaron las 8×8 señales a lo largo de renglones y columnas, para obtener 16 salidas tal como el DAQ de los experimentos (figura 66). Aquí es donde se abordó el problema del sistema de coordenadas, al sumar las salidas del eje y se realizó una reflexión (flip) para que coincidiera con el sistema de coordenadas del etiquetado de ánodos de la figura 65.

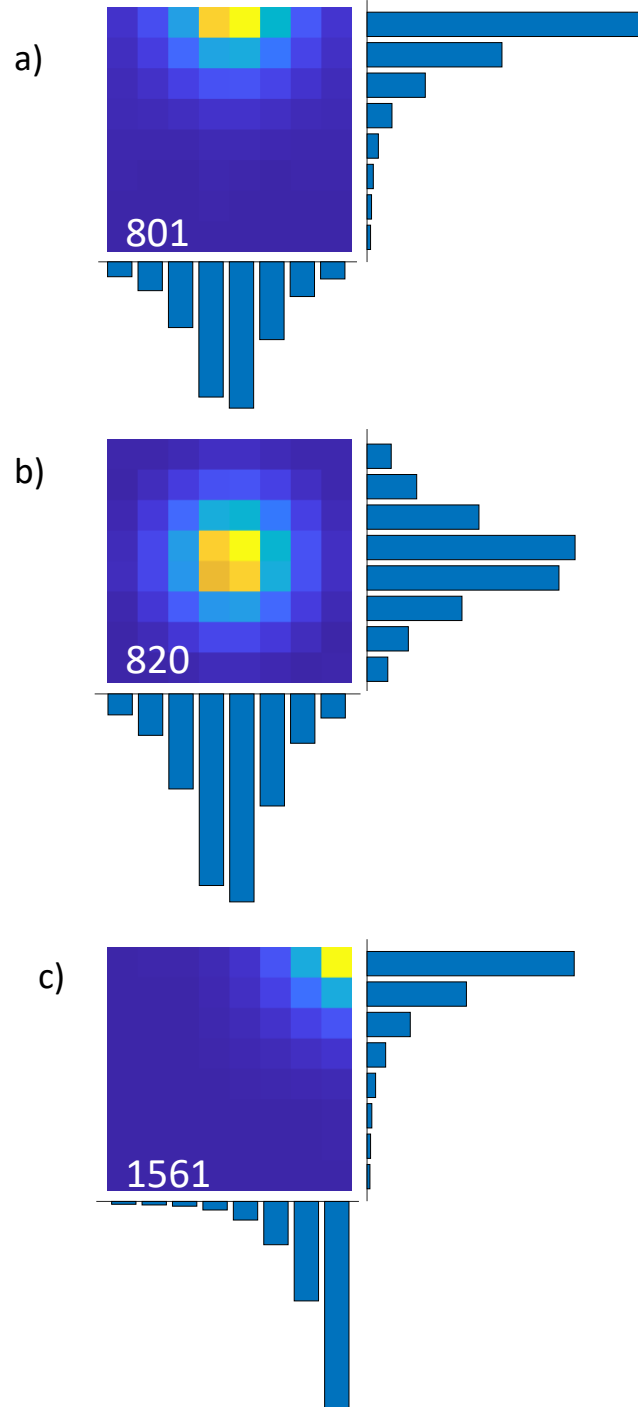


Figura 66. Distribuciones de luz en 2D y las 16 señales de salida (gráficos de barras) que se producen al sumar renglones y columnas para cada una de las posiciones de la fuente: 801 (a), 820 (b) y 1561 (c).

De esta manera, la SM representa la distribución de luz que se generan a partir de la interacción de rayos gamma con el módulo de detección para 1600 posiciones y se representa con 8 renglones y 8 columnas, organizadas en una matriz de 1600 renglones

(es decir, 1 renglón por cada posición de la fuente) y 16 columnas, como se muestra en la figura 67.

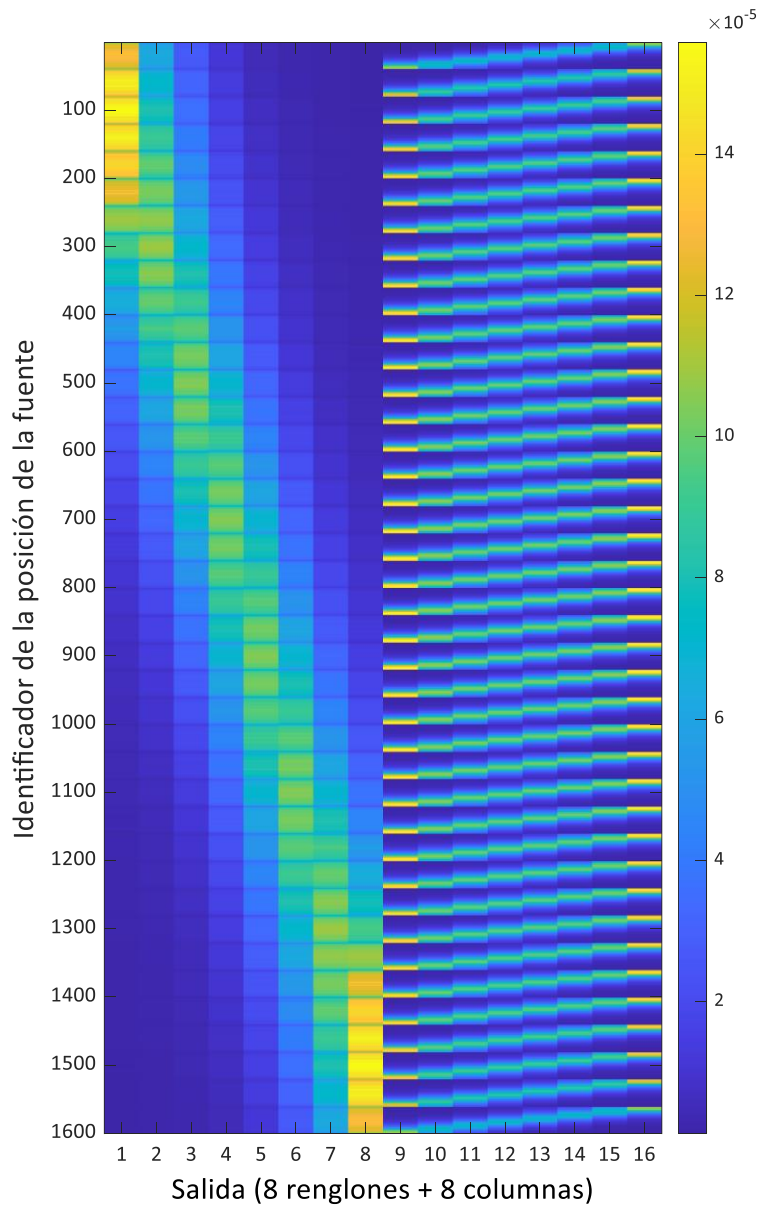


Figura 67. Representación de la matriz del sistema (SM) del módulo detector con 16 renglones (señales de salidas) y 1600 columnas (posiciones de la fuente).

Un ejercicio adicional fue sumar toda la luz en las distribuciones 2D, y formar un histograma en 2D para poder estudiar la respuesta del detector como función de la posición de la fuente. La figura 68 muestra los resultados, es decir una sola imagen con la suma de las distribuciones de luz de las 1600 posiciones de la fuente que se simularon.

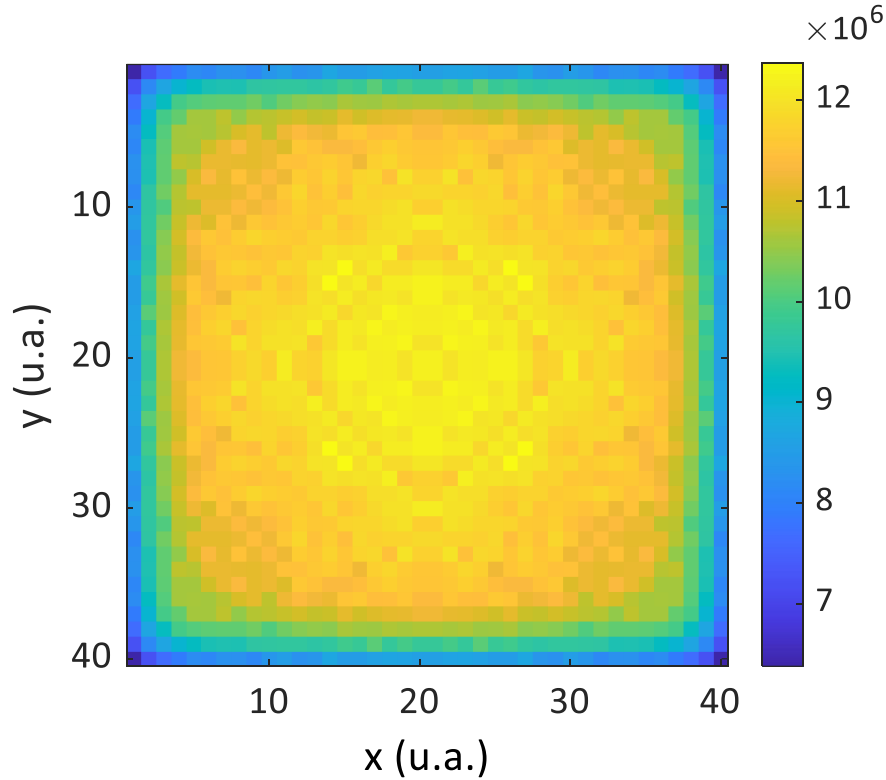


Figura 68. Suma de toda la luz producida en cada una de las 1600 posiciones de la fuente en el detector.

La matriz del sistema fue utilizada en el algoritmo MLEM, ecuación 9 de la sección 3.2.5, para estimar las distribuciones de luz en 2D. De tal manera que para cada evento en ANTS2 se determinaba su posición a partir de sus 16 señales de salida obtenidas durante su simulación. Las siguientes secciones muestran los resultados de la reconstrucción de imágenes para las diferentes distribuciones de fuentes de rayos gamma simuladas con ANTS2.

6.2.2. Siglas “IF” reconstruidas con el algoritmo MLEM.

La figura 69 muestra la reconstrucción de las siglas IF como función del número de iteraciones en el algoritmo MLEM, desde 10 iteraciones hasta 500 iteraciones. Es importante mencionar que la longitud de la letra “I” fue de 40 mm y que cada cristal mide 57.4 mm de lado, por lo que se esperaría que la “I” mida ~ 28 píxeles. La figura 69a muestra que las letras parecen estar cubriendo el módulo detector en su totalidad, este efecto se le atribuye al número de iteraciones que parecen ser insuficiente para estimar la distribución real de las fuentes.

En el resto de las imágenes, aunque ya no se observa que las letras estén expandidas, se observa que en la parte superior de las letras se produce un efecto de borrosidad, en el que parece que las letras se difuminan en la parte superior. Se observa que conforme aumenta el número de iteraciones se va mitigando este efecto, pero persiste en la figura

69f. Pese a que se aumentó el número de iteraciones e intuitivamente debería mejorar la estimación de la distribución real de las fuentes, cuando se aumentan las iteraciones, la letra “F” presenta un engrosamiento o un efecto tipo espejo. A partir de 300 iteraciones no cambia la imagen significativamente, por ende, se considera que 300 iteraciones son el número óptimo.

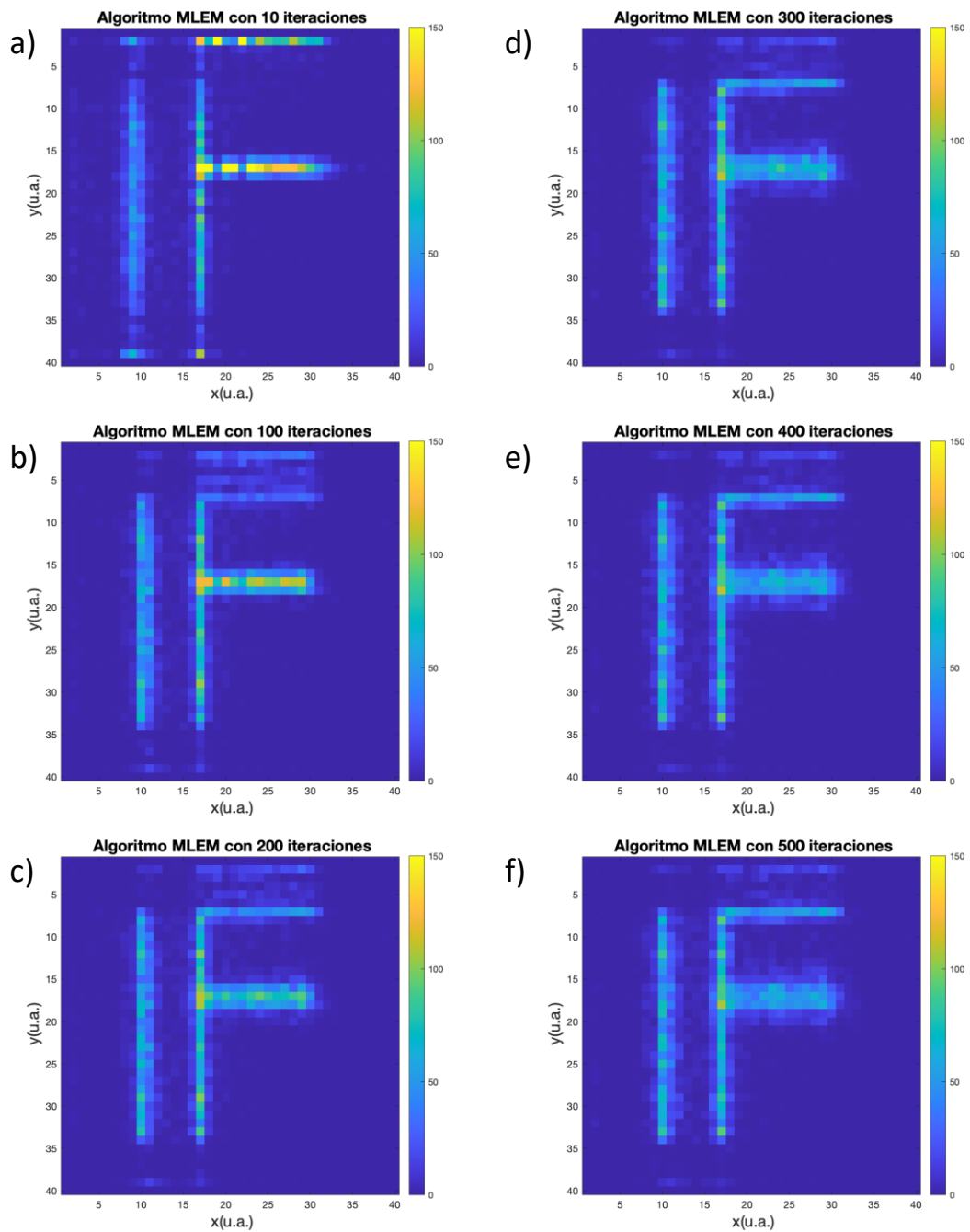


Figura 69. Siglas "IF" reconstruidas con el algoritmo MLEM. a) 10, b) 100, c) 200, d) 300, e) 400 y f) 500 iteraciones.

6.2.3. Seis fuentes lineales paralelas reconstruidas con el algoritmo MLEM

En la figura 70 a) columna izquierda, se observa que para la reconstrucción de las seis fuentes lineales con 10 iteraciones sólo aparecen cinco líneas paralelas. Este efecto se hace más notorio en la columna derecha donde se grafican perfiles horizontales de intensidad y en la que sólo se observan cinco picos de intensidad en la suma del arreglo. Sin embargo, cuando se aumenta el número de iteraciones, figuras 70 b) y c), ya aparecen seis fuentes lineales tanto en la reconstrucción como en el perfil de intensidad, más visible en el inciso c). En este caso, la estimación de la distribución real de las fuentes mejoró notablemente cuando se utilizaron 300 iteraciones.

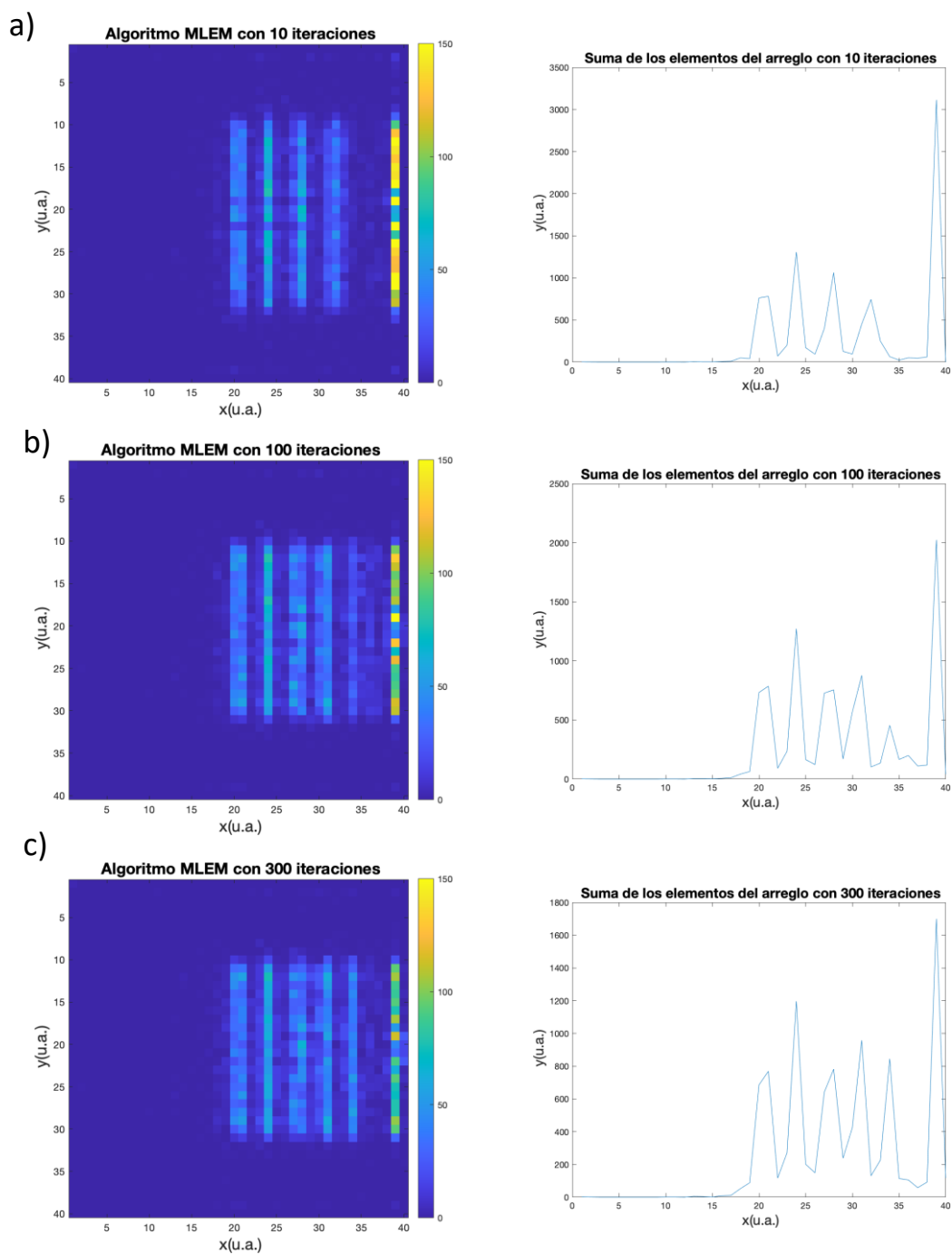


Figura 70. Seis fuentes lineales paralelas reconstruidas con el algoritmo MLEM. a) 10, b) 100 y c) 300 iteraciones (columna izquierda) y su respectiva suma de elementos del arreglo para mostrar el perfil de intensidades (columna derecha).

6.3. Comparación entre los algoritmos desarrollados

Para comparar el desempeño de los cuatro algoritmos en cuanto a la determinación de la posición de interacción de los fotones de aniquilación, se utilizaron los datos obtenidos con la simulación de la sigma (Σ) en ANTS y se procesaron con los cuatro algoritmos CoG, RTP, PW-CoG y MLEM (figura 71). Tal como se indicó en la tabla 13, la separación entre las líneas horizontales de la sigma en la dirección vertical debería de ser 30 pixeles.

Con el algoritmo CoG se observa claramente la compresión que anteriormente se discutió en la **sección 6.1.1**. En este caso, aunque se presenta la compresión, la forma de la sigma se conserva íntegra. En contraste, también se observa en los algoritmos RTP y PW-CoG la sigma conserva su forma íntegramente, no obstante, mejora el posicionamiento de los eventos de aniquilación.

En cuanto al algoritmo MLEM, con 300 iteraciones no fue suficiente para estimar correctamente la distribución real de las fuentes, hay distorsiones. Se observa que la parte inferior de la sigma parece estar separada del resto de la letra y con el mismo efecto de borrosidad (reflexión tipo espejo) de la imagen observado en la sección 6.2.2.

Según estos datos y los presentados anteriormente en las **secciones 6.1.1. y 6.1.4.**, el algoritmo RTP ha presentado mejores resultados para determinar la posición de interacción de los fotones.

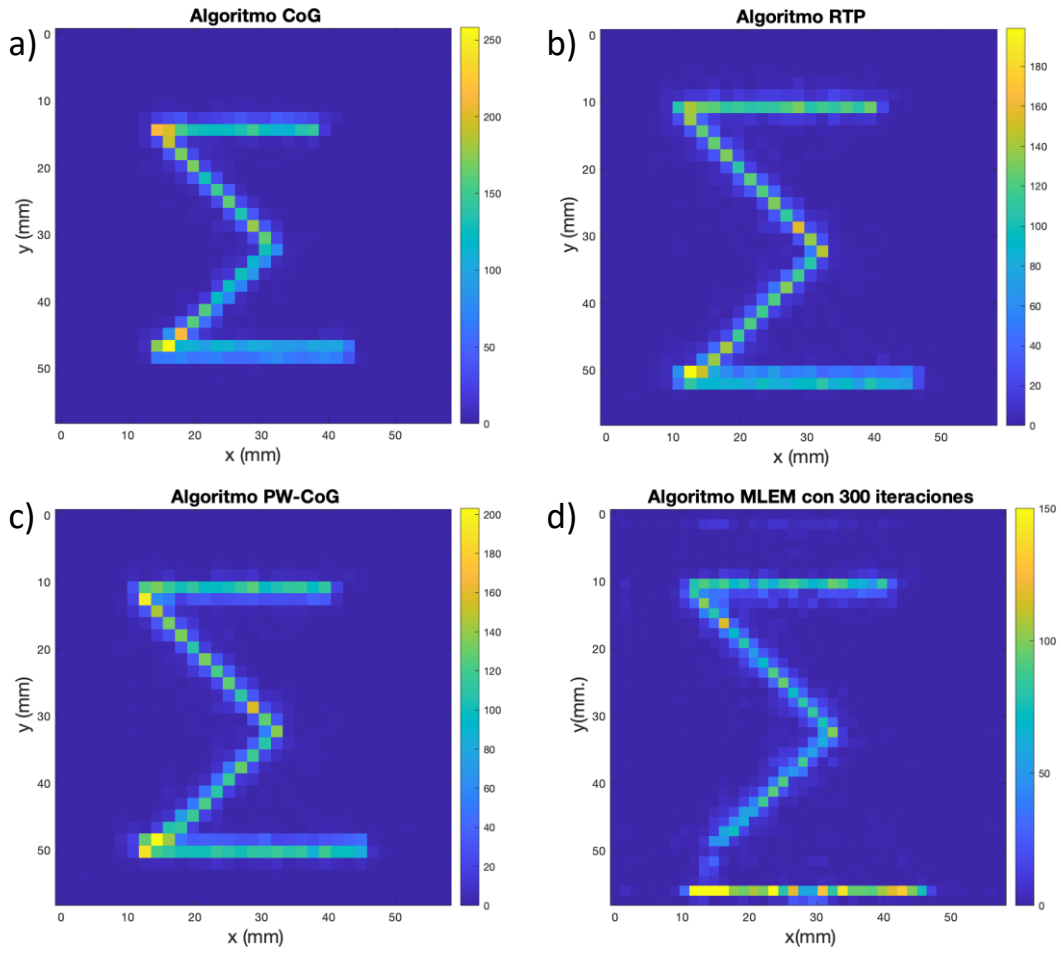


Figura 71. Letra sigma simulada con ANTS2 y reconstruida con los distintos algoritmos de posicionamiento. a) CoG, b) RTP, c) PW-CoG y d) MLEM.

7. Conclusiones y trabajo futuro

Los cristales centelladores monolíticos son una alternativa atractiva para su implementación en sistemas PET-PEM debido a sus características que incluyen: permiten caracterizar toda la LD de centelleo que se puede emplear para proporcionar un posicionamiento tridimensional preciso de fotones, el transporte de la luz de centelleo es más eficiente que en cristales pixelados donde el transporte de luz está limitado por la DOI, proveen mayor sensibilidad, continuo posicionamiento de las interacciones de los fotones y son de menor costo.

Algunos retos que presentan los diseños monolíticos son las limitaciones espaciales en los bordes del cristal cuando la LD se trunca, los sistemas de adquisición de datos complejos, la calibración de los detectores, los tiempos de calibración y los algoritmos de posicionamientos de eventos que utilizan.

Durante la elaboración de esta tesis se desarrollaron cuatro algoritmos de posicionamiento, tres basados en la simetría 2D de la distribución de luz y un algoritmo estadístico.

El algoritmo CoG es simple de implementar, no conlleva mucho poder computacional y funciona óptimamente cuando se tiene la LD completamente medida. No obstante, con el efecto borde de los cristales centelladores monolíticos la LD se trunca y por lo tanto disminuye la precisión del posicionamiento en los bordes. En los resultados obtenidos se observó claramente el efecto borde debido al truncamiento de la LD, lo que provoca un mal posicionamiento de los eventos y produciendo un sesgo de posicionamiento hacia la región central del cristal. Esto provoca compresiones en las imágenes que genera debido a que la distribución de luz de centelleo no es uniforme en los bordes y da como resultado una repuesta no lineal del algoritmo. Por lo anterior, la resolución espacial de las imágenes disminuye.

El algoritmo RTP, que consiste en elevar las señales digitalizadas a una potencia p , en esta tesis se utilizó una $p = 2$, presentó mejoras significativas en cuanto al posicionamiento de los eventos en el borde del cristal y no tiene una compresión tan severa como el algoritmo CoG. Al elevar a una potencia p mejora la linealidad y permite estrechar la distribución de la luz y estimar mejor su posición, por consiguiente, mejora el posicionamiento de los eventos tanto en el borde como en el centro del cristal. Permite distinguir más fuentes en el campo de vista..

El algoritmo PW-CoG con $\sigma = \frac{10}{7}$ también presenta una mejora en el posicionamiento de los eventos en el borde del cristal. Sin embargo, presenta una ligera compresión en comparación con el algoritmo RTP. También presenta una deficiencia en el posicionamiento para las para posiciones de las fuentes en el centro del cristal.

Tanto el algoritmo RTP como PW-CoG mejoran la resolución espacial de la imagen, cualitativamente el algoritmo RTP posee mejor resolución que PW-CoG por lo anteriormente mencionado en el posicionamiento de sus eventos al centro del cristal, sin embargo, ambos reducen notablemente el efecto borde del cristal.

Finalmente, el algoritmo MLEM al ser un algoritmo estadístico intuitivamente debería mejorar el posicionamiento de los eventos en el cristal. No obstante, en los resultados presentó una deficiencia en el correcto posicionamiento de los eventos en comparación con los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG. El posicionamiento de los eventos mejoraba en ocasiones a mayor número de iteraciones, como en el caso de la simulación de las seis fuentes lineales paralelas, sin embargo, en la simulación de las letras “IF” al alcanzar las 500 iteraciones presentaba una borrosidad en la imagen disminuyendo el posicionamiento preciso de los eventos de centelleo. Por lo anterior, se decidió no aplicar el algoritmo experimentalmente como fue el caso de los demás algoritmos, además de que el principal inconveniente de los algoritmos ML son los complejos cálculos computacionales, lo que reduce su uso para adquisiciones y procesamiento en tiempo real. Una dificultad adicional es obtener la matriz del sistema experimentalmente, un proceso extremadamente complicado para medir la respuesta del detector en cientos de posiciones que cubran completamente el campo de visión.

A partir de los resultados anteriores, se establecen las siguientes conclusiones:

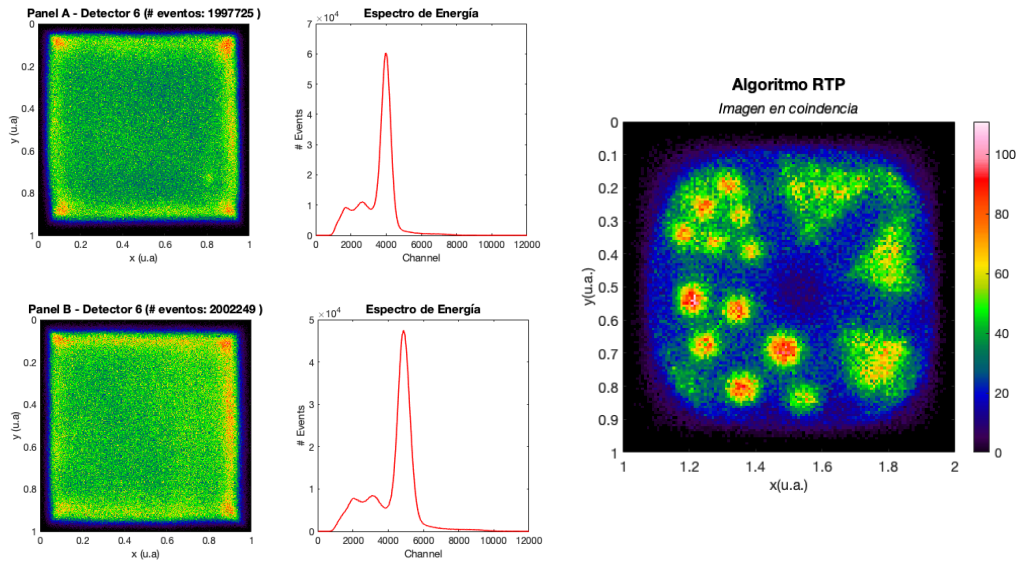
1. Se logró implementar tres de los algoritmos en el sistema prototipo PEM-IFUNAM. El algoritmo RTP fue el que presentó mejores resultados en términos de resolución espacial, disminución del efecto borde en el cristal y posicionamiento de los eventos de aniquilación.
2. Las simulaciones Monte Carlo con el programa de simulación ANTS2 permitieron el desarrollo del algoritmo MLEM, aunque este presentó deficiencias en el posicionamiento de los eventos de aniquilación.
3. Fue posible validar los algoritmos a través de las simulaciones realizadas en ANTS2, sin embargo, sólo los algoritmos CoG, RTP y PW-CoG fueron implementados experimentalmente.

Como trabajo a futuro se propone mejorar el algoritmo MLEM para: a) validarlo experimentalmente, 2) optimizarlo en términos del número de iteraciones, y c) implementarlo en el sistema prototipo PEM-IFUNAM. También sería de interés implementar otro tipo de algoritmos estadísticos y algoritmos con aprendizaje de máquina (machine learning) para cristales centelladores monolíticos. Y estudiar la DOI utilizando las distribuciones de luz.

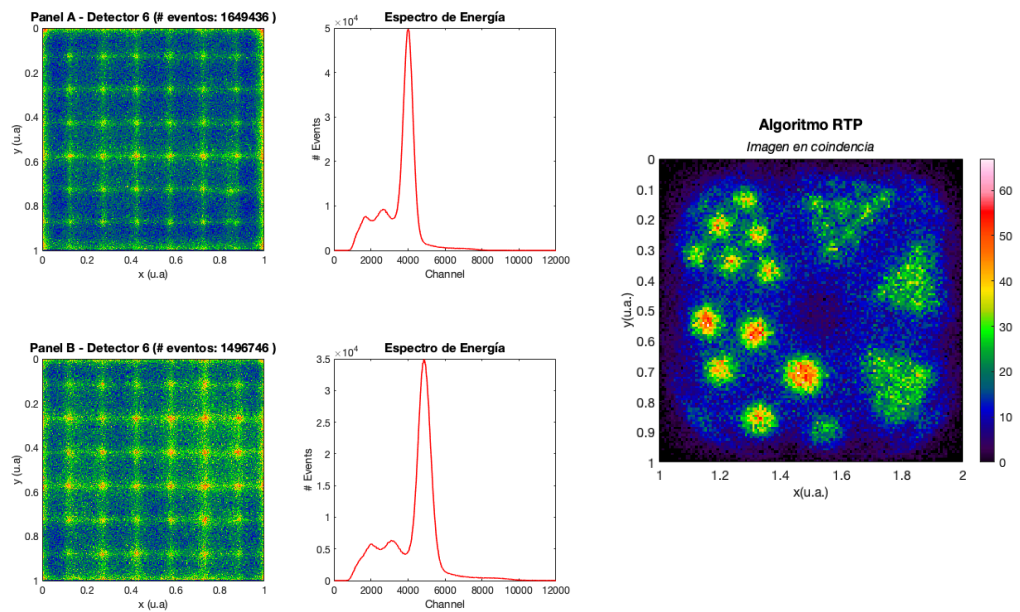
Si bien los detectores monolíticos aún no son una alternativa altamente utilizada en los equipos comerciales de los equipos PET-PEM, vemos una oportunidad significativa para implementarlos como una opción en diseños, aunque aún se requiere investigación y mejora en las tecnologías actuales.

8.1. MiniDerenzo con algoritmo RTP con distintas p

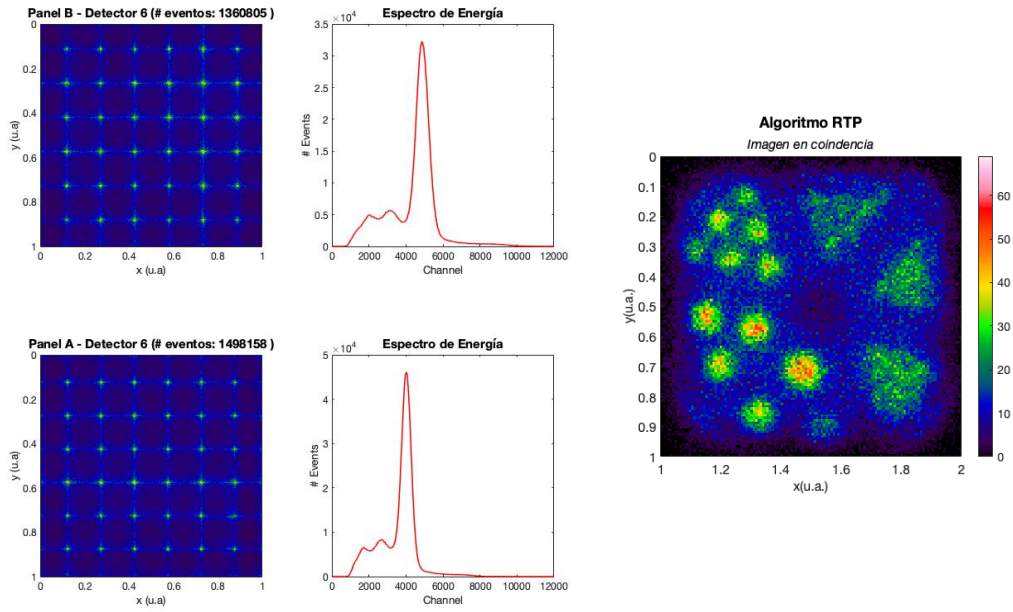
8.1.1. $p = 1.5$



8.1.2. $p = 3$

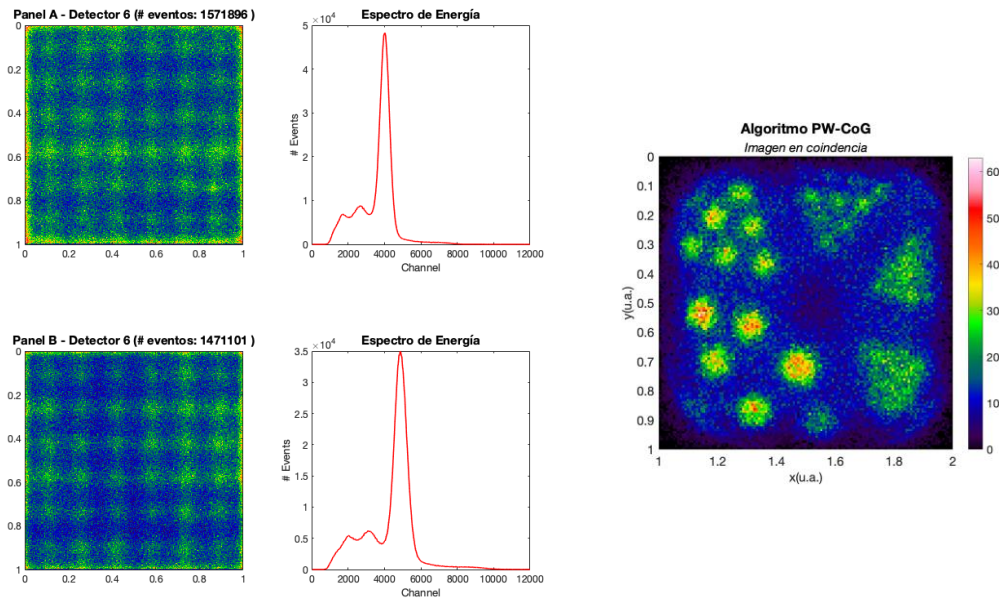


8.1.3. $p = 4$

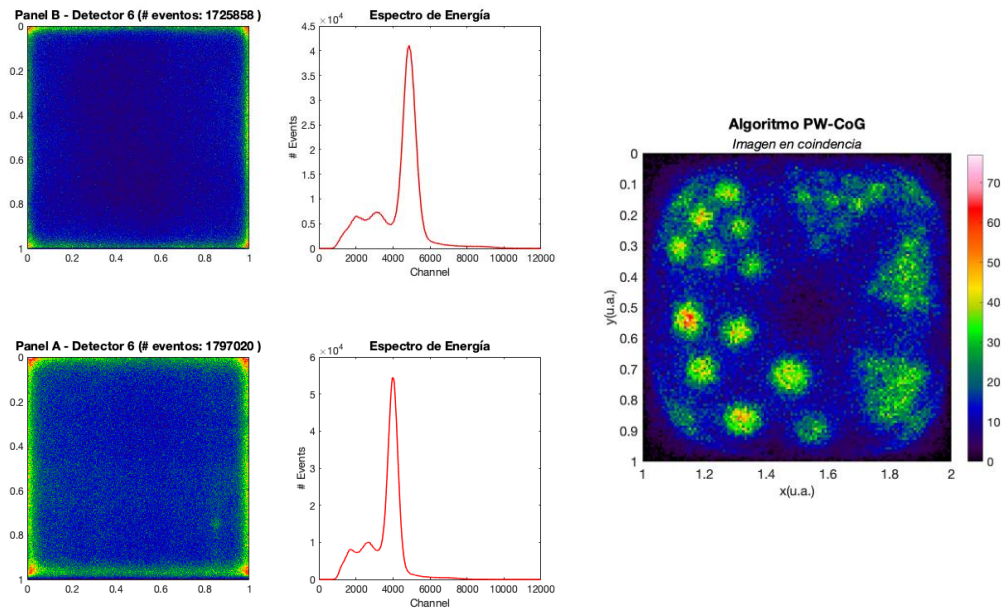


8.2. MiniDerenzo con algoritmo PW-CoG con distintas σ

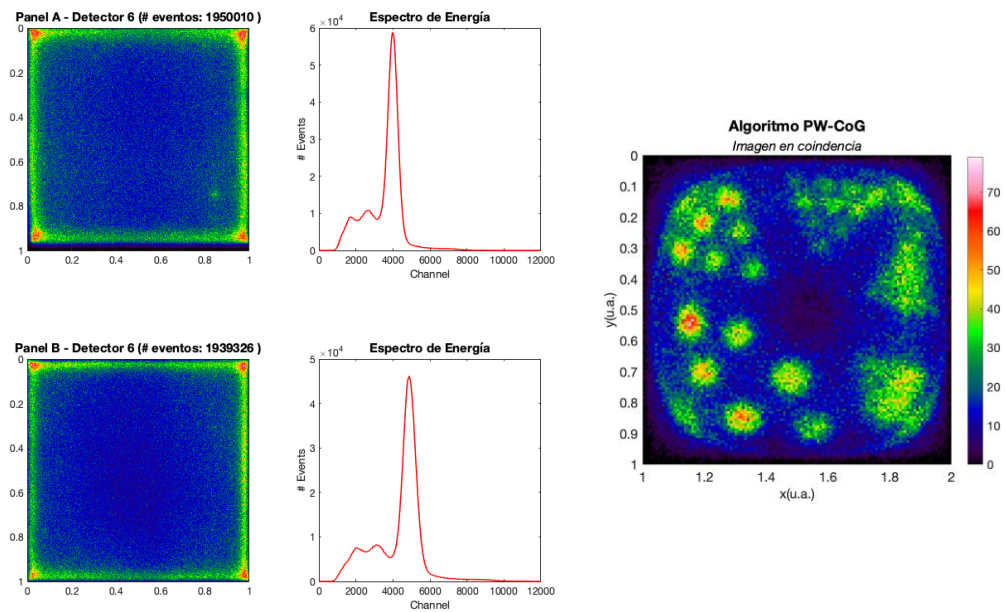
8.2.1. $\sigma = 0.7071$



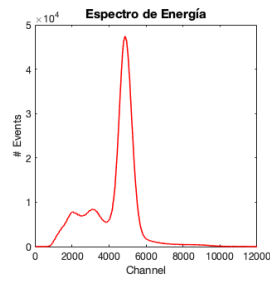
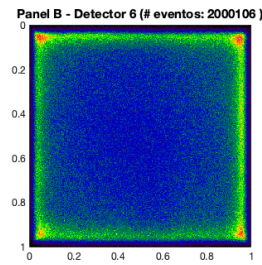
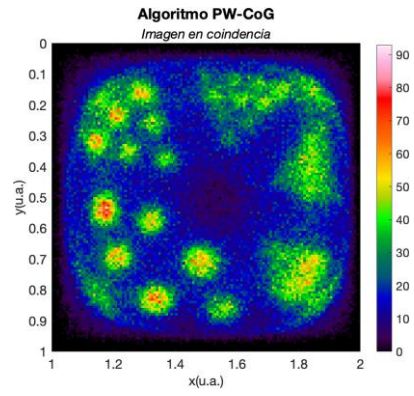
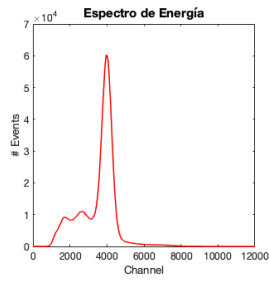
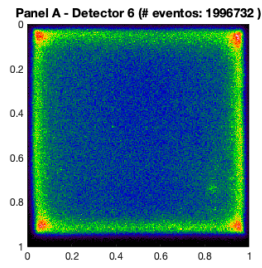
8.2.2. $\sigma = 1$



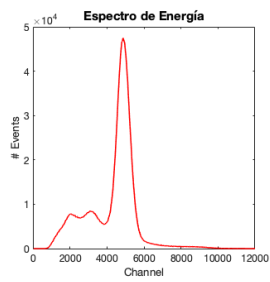
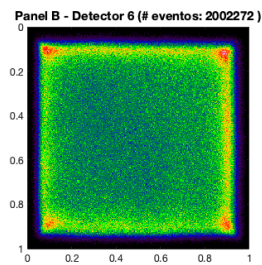
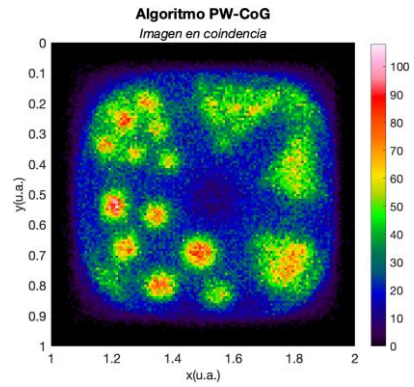
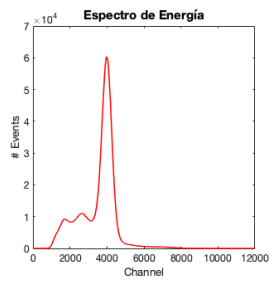
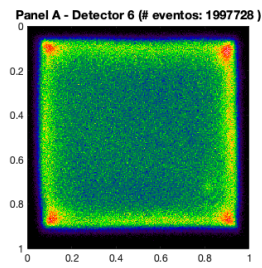
8.2.3. $\sigma = 1.4142$



8.2.4. $\sigma = 2$



8.2.5. $\sigma = 3$



Referencias

- [1] A. Gonzalez-Montoro *et al.*, “Evolution of PET Detectors and Event Positioning Algorithms Using Monolithic Scintillation Crystals”, *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*, vol. 5, núm. 3, pp. 282–305, may 2021, doi: 10.1109/TRPMS.2021.3059181.
- [2] H. Poladyan, O. Bubon, A. Teymurazyan, S. Senchurov, y A. Reznik, “Gaussian position-weighted center of gravity algorithm for multiplexed readout”, *Phys Med Biol*, vol. 65, núm. 16, p. 165003, ago. 2020, doi: 10.1088/1361-6560/ab9357.
- [3] G. Sonia Neubauer, “Medicina nuclear e imágenes moleculares”, *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 24, núm. 1, pp. 157–168, ene. 2013, doi: 10.1016/S0716-8640(13)70141-X.
- [4] J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, y M. Piñeros, “Global Cancer Observatory: Cancer Today”, *International Agency for Research on Cancer*, 2020.
- [5] INEGI, “Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre)”, oct. 2021. Consultado: el 17 de agosto de 2023. [En línea]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANMAMA22.pdf
- [6] L. E. Physik Department TU München, “Positron Emission Tomography”, *The Entrepreneurial University*. Consultado el: 23 de septiembre de 2023. [En línea]. <https://www.ph.tum.de/academics/org/labs/fopra/docs/userguide-65.en.pdf>
- [7] S. B. Glass y Z. A. Shah, “Clinical Utility of Positron Emission Mammography”, *Baylor University Medical Center Proceedings*, vol. 26, núm. 3, pp. 314–319, jul. 2013, doi: 10.1080/08998280.2013.11928996.
- [8] L. MacDonald, J. Edwards, T. Lewellen, D. Haseley, J. Rogers, y P. Kinahan, “Clinical Imaging Characteristics of the Positron Emission Mammography Camera: PEM Flex Solo II”, *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 50, núm. 10, pp. 1666–1675, oct. 2009, doi: 10.2967/jnumed.109.064345.
- [9] C. B. Hruska y M. K. O’Connor, “Nuclear imaging of the breast: Translating achievements in instrumentation into clinical use”, *Med Phys*, vol. 40, núm. 5, p. 050901, may 2013, doi: 10.1118/1.4802733.
- [10] A. Soriano *et al.*, “Performance evaluation of the dual ring MAMMI breast PET”, en *2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC)*, IEEE, oct. 2013, pp. 1–4. doi: 10.1109/NSSMIC.2013.6829103.

- [11] L. Moliner *et al.*, “Design and evaluation of the MAMMI dedicated breast PET”, *Med Phys*, vol. 39, núm. 9, pp. 5393–5404, ago. 2012, doi: 10.1118/1.4742850.
- [12] A. Collarino *et al.*, “Novel frontiers of dedicated molecular imaging in breast cancer diagnosis”, *Transl Cancer Res*, vol. 7, núm. S3, pp. S295–S306, abr. 2018, doi: 10.21037/tcr.2017.10.28.
- [13] S. M. Qaim, B. Scholten, I. Spahn, y B. Neumaier, “Positron-emitting radionuclides for applications, with special emphasis on their production methodologies for medical use”, *Radiochim Acta*, vol. 107, núm. 9–11, pp. 1011–1026, sep. 2019, doi: 10.1515/ract-2019-3154.
- [14] J. F. Oliver y M. Rafecas, “Modelling Random Coincidences in Positron Emission Tomography by Using Singles and Prompts: A Comparison Study”, *PLoS One*, vol. 11, núm. 9, p. e0162096, sep. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0162096.
- [15] J. Steinberg, “MRI-Based Attenuation Correction for PET Reconstruction”, The Ohio State University, Ohio, US, 2008.
- [16] D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, y M. N. Maisey, *Positron Emission Tomography*. London: Springer London, 2005. doi: 10.1007/b136169.
- [17] S. Vandenberghe, E. Mikhaylova, E. D’Hoe, P. Mollet, y J. S. Karp, “Recent developments in time-of-flight PET”, *EJNMMI Phys*, vol. 3, núm. 1, p. 3, dic. 2016, doi: 10.1186/s40658-016-0138-3.
- [18] M. Conti y B. Bendriem, “The new opportunities for high time resolution clinical TOF PET”, *Clin Transl Imaging*, vol. 7, núm. 2, pp. 139–147, abr. 2019, doi: 10.1007/s40336-019-00316-5.
- [19] B. C. Weißler, “Digital PET/MRI for Preclinical Applications”, RWTH Aachen University, Aquisgrán, Alemania, 2016.
- [20] I. E. y E. a D. de la U. Coordinación de Universidad Abierta, “Espectro electromagnético y efecto Doppler ”, *Unidad de Apoyo Para el Aprendizaje,* B@UNAM- CUAIEED.
- [21] P. Andreo, D. T. Burns, A. E. Nahum, J. Seuntjens, y F. H. Attix, *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry*, 1a ed. 2017.
- [22] M. N. Wernick y J. N. Aarsvold, *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2004.
- [23] G. Bizarri, “Scintillation mechanisms of inorganic materials: From crystal characteristics to scintillation properties”, *J Cryst Growth*, vol. 312, núm. 8, pp. 1213–1215, abr. 2010, doi: 10.1016/j.jcrysgro.2009.12.063.

- [24] A. Gonzalez-Montoro, L. A. Pierce, W. C. J. Hunter, A. J. Gonzalez, y R. S. Miyaoka, “Validation of Photon Collimation Techniques for Monolithic PET Detector Calibration”, *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*, vol. 5, núm. 6, pp. 783–792, nov. 2021, doi: 10.1109/TRPMS.2020.3043397.
- [25] H. Alva-Sánchez, A. Zepeda-Barrios, V. D. Díaz-Martínez, T. Murrieta-Rodríguez, A. Martínez-Dávalos, y M. Rodríguez-Villafuerte, “Understanding the intrinsic radioactivity energy spectrum from ^{176}Lu in LYSO/LSO scintillation crystals”, *Sci Rep*, vol. 8, núm. 1, p. 17310, nov. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-35684-x.
- [26] C. M. Pepin *et al.*, “Properties of LYSO and recent LSO scintillators for phoswich PET detectors”, *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 51, núm. 3, pp. 789–795, jun. 2004, doi: 10.1109/TNS.2004.829781.
- [27] F. E. Enríquez-Mier-y-Terán, A. S. Ortega-Galindo, T. Murrieta-Rodríguez, M. Rodríguez-Villafuerte, A. Martínez-Dávalos, y H. Alva-Sánchez, “Coincidence energy spectra due to the intrinsic radioactivity of LYSO scintillation crystals”, *EJNMMI Phys*, vol. 7, núm. 1, p. 21, dic. 2020, doi: 10.1186/s40658-020-00291-1.
- [28] W. Jiang, Y. Chalich, y M. J. Deen, “Sensors for Positron Emission Tomography Applications”, *Sensors*, vol. 19, núm. 22, p. 5019, nov. 2019, doi: 10.3390/s19225019.
- [29] A. González-Montoro, “Design and implementation of PET detectors based on monolithic crystals and SiPMs”, Universidad de Valencia, Valencia, 2018.
- [30] P. Lecoq y S. Gundacker, “SiPM applications in positron emission tomography: toward ultimate PET time-of-flight resolution”, *The European Physical Journal Plus*, vol. 136, núm. 3, p. 292, mar. 2021, doi: 10.1140/epjp/s13360-021-01183-8.
- [31] A. Gallivanoni, I. Rech, y M. Ghioni, “Progress in Quenching Circuits for Single Photon Avalanche Diodes”, *IEEE Trans Nucl Sci*, dic. 2010, doi: 10.1109/TNS.2010.2074213.
- [32] L. Semiconductor Components Industries, “Introduction to the Silicon Photomultiplier (SiPM)”. Onsemi, 2021. Consultado en línea. <https://www.onsemi.com/pub/Collateral/AND9770-D.PDF>
- [33] G. Landi, “Properties of the center of gravity as an algorithm for position measurements”, *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 485, núm. 3, pp. 698–719, jun. 2002, doi: 10.1016/S0168-9002(01)02071-X.
- [34] R. Pani *et al.*, “Position algorithm for monolithic scintillation crystals based on charge projection readout”, *Journal of Instrumentation*, vol. 11, núm. 01, pp. C01061–C01061, ene. 2016, doi: 10.1088/1748-0221/11/01/C01061.

- [35] C.-Y. Liu y A. L. Goertzen, “Improved event positioning in a gamma ray detector using an iterative position-weighted centre-of-gravity algorithm”, *Phys Med Biol*, vol. 58, núm. 14, pp. N189–N200, jul. 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/14/N189.
- [36] P. G. de Acilu *et al.*, “Study and optimization of positioning algorithms for monolithic PET detectors blocks”, *Journal of Instrumentation*, vol. 7, núm. 06, pp. C06010–C06010, jun. 2012, doi: 10.1088/1748-0221/7/06/C06010.
- [37] N. Gross-Weege, D. Schug, P. Hallen, y V. Schulz, “Maximum likelihood positioning algorithm for high-resolution PET scanners”, *Med Phys*, vol. 43, núm. 6Part1, pp. 3049–3061, may 2016, doi: 10.1118/1.4950719.
- [38] A. Iriarte, R. Marabini, S. Matej, C. O. S. Sorzano, y R. M. Lewitt, “System models for PET statistical iterative reconstruction: A review”, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 48, pp. 30–48, mar. 2016, doi: 10.1016/j.compmedimag.2015.12.003.
- [39] A. Gupta, “Implementation and Evaluation of MLEM-Algorithm on GPU using CUDA”, Technische Universität München, Munich, 2018.
- [40] T.-Y. Yang, “Machine learning for high resolution 3D positioning of gamma-interactions in monolithic PET detectors”, Ghent University, Ghent, Bélgica , 2019.
- [41] F. Muller, D. Schug, P. Hallen, J. Grahe, y V. Schulz, “Gradient Tree Boosting-Based Positioning Method for Monolithic Scintillator Crystals in Positron Emission Tomography”, *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*, vol. 2, núm. 5, pp. 411–421, sep. 2018, doi: 10.1109/TRPMS.2018.2837738.
- [42] V. M. Lara-Camacho *et al.*, “Experimental validation of the ANTS2 code for modelling optical photon transport in monolithic LYSO crystals”, *Physica Medica*, vol. 81, pp. 215–226, ene. 2021, doi: 10.1016/j.ejmp.2020.12.022.
- [43] A. Morozov, V. Solovov, R. Martins, F. Neves, V. Domingos, y V. Chepel, “ANTS2 package: simulation and experimental data processing for Anger camera type detectors”, *Journal of Instrumentation*, vol. 11, núm. 04, pp. P04022–P04022, abr. 2016, doi: 10.1088/1748-0221/11/04/P04022.
- [44] C. A. Schneider, W. S. Rasband, y K. W. Eliceiri, “NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis”, *Nat Methods*, vol. 9, núm. 7, pp. 671–675, jul. 2012, doi: 10.1038/nmeth.2089.
- [45] Onsemi, “Silicon Photomultiplier (SiPM) 4-Side Scaleable Arrays ArrayC Series”. Semiconductor Components Industries, LLC, pp. 5–8, septiembre de 2021.

- [46] E. Calva-Coraza, H. Alva-Sánchez, T. Murrieta-Rodríguez, A. Martínez-Dávalos, y M. Rodríguez-Villafuerte, “Optimization of a large-area detector-block based on SiPM and pixelated LYSO crystal arrays”, *Physica Medica*, vol. 42, pp. 19–27, oct. 2017, doi: 10.1016/j.ejmp.2017.08.003.
- [47] L. F. Torres-Urzúa, H. Alva-Sánchez, A. Martínez-Dávalos, F. O. García-Pérez, R. M. Peruyero-Rivas, y M. Rodríguez-Villafuerte, “A dedicated phantom design for positron emission mammography performance evaluation”, *Phys Med Biol*, vol. 65, núm. 24, p. 245003, dic. 2020, doi: 10.1088/1361-6560/aba7d1.
- [48] D. J. J. van der Laan, D. R. Schaart, M. C. Maas, F. J. Beekman, P. Bruyndonckx, y C. W. E. van Eijk, “Optical simulation of monolithic scintillator detectors using GATE/GEANT4.”, *Phys Med Biol*, vol. 55, núm. 6, pp. 1659–75, mar. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/6/009.
- [49] Onsemi, “Silicon Photomultipliers (SiPM), Low-Noise, Blue-Sensitive”. Semiconductor Components Industries, LLC, febrero de 2022.