



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

“DISEÑO Y EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE UN MICROTOMÓGRAFO DE RAYOS X”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

OLGA OLINCA GALVÁN DE LA CRUZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ARNULFO MARTÍNEZ DÁVALOS

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DRA. MERCEDES RODRIGUEZ VILLAFUERTE

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: M. en C. CÉSAR GUSTAVO RUIZ TREJO



posgrado en ciencias físicas
u n a m

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La ciencia es un juego, pero un juego con la realidad, un juego con los cuchillos afilados... Si alguien corta con cuidado una imagen en mil trozos, puedes resolver el rompecabezas si vuelves a colocar las piezas en su sitio. En un juego científico tu rival es el Buen Señor. No sólo ha dispuesto el juego, sino también las reglas, aunque éstas no sean del todo conocidas. Ha dejado la mitad para que tú las descubras o las determines. Un experimento es la espada templada que puedes empuñar con éxito contra los espíritus de la oscuridad pero que también puede derrotarte vergonzosamente. La incertidumbre radica en cuantas reglas ha creado el propio Dios de forma permanente y cuantas parecen provocadas por tu inercia mental; la solución sólo se vuelve posible mediante la superación de este límite. Tal vez esto sea lo más apasionante del juego. Porque en tal caso, luchas contra la frontera imaginaria entre Dios y tú, una frontera que quizás no exista.

Erwin Schrödinger.

A mis Padres

A Eiel

Agradecimientos

Al Dr. Arnulfo Martínez Dávalos por la dirección de esta tesis, por su paciencia, y las horas dedicadas al desarrollo y revisión de este trabajo.

A mi comité tutorial, por las revisiones semanales y/o semestrales y las atinadas observaciones:

- Dr. Arnulfo Martínez Dávalos
- Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte
- M. en C. César Gustavo Ruiz Trejo

Al comité sinodal por la minuciosa y dedicada revisión de este trabajo:

- M. en C. Patricia Raquel Avilés Mandujano
- Dr. Neil Charles Bruce Davidson
- Dr. José Rufino Díaz Uribe
- Dr. Arnulfo Martínez Dávalos
- M. en C. César Gustavo Ruiz Trejo

Al Ing. Rodolfo Herrera y el Dr. Eduardo Moreno por la escritura de los programas para la operación de los equipos.

Al M. en C. César Ruiz por el apoyo con las cámaras de ionización, el tiempo y la paciencia al realizar las mediciones.

Al grupo de SIBI por las asesorías, observaciones, paciencia y oportunidades de exposición de avances de la investigación a lo largo del desarrollo del proyecto.

Al taller del IFUNAM, en especial al Ing. Marco Antonio Veytia Vidana, por la construcción de las piezas requeridas para la realización de este trabajo

A la Dra. Karen Volke Sepúlveda por su asesoría y apoyo con equipo durante algunos experimentos.

Al Instituto de Física de la UNAM por concederme todas las facilidades para el uso de sus instalaciones, biblioteca y equipo.

Al CONACyT por la beca de posgrado otorgada y el proyecto U46761-F para la compra de equipo y apoyo como asistente del proyecto.

A mis amigos de toda la vida, Karime, Marisol, Mariana C, Mariana Ch, José, Raúl, Raquel, Gabriela, Blanca, Giovanna, Alfonso, Arturo. Ha pasado mucho tiempo de conocernos, y definieron muchas cosas de quien soy, a todos gracias por su amistad.

A Octavio, Agustín y Atahualpa... Cuando los conocí verdaderamente mi vida se partió en dos, antes y después. Por ustedes estudio física, ustedes me presentaron al hombre de mi vida. Y además continúan dándome amistad, agradables momentos y dos amigas, que se han vuelto hermanas, Lara y Nelly. A los cinco, no existen palabras que describan el cariño que les tengo, por favor, continuemos así.

La universidad me ha enseñado muchas cosas, me llevo a conocer a grandes personas como Pedro y Sergio. Me integré a un grupo de amigos que me ha aceptado como soy y me demostró que un grupo de personas heterogéneo puede tener muchas cosas en común. Miaus: a todos los estimo, a todos los quiero, pero hay un pequeño conjunto con el que hice una hermandad a lo largo de la carrea; Daniel, la vida hizo que viviéramos una de las mejores experiencias de mi vida juntos; Eliú, Alberto, Paula y Rufino, por las eternas discusiones en las clases de cálculo. A Salvador y Esteban, mis confidentes y apoyo en las buenas y en las malas, a todos les espero que todos se sientan tan bien conmigo como yo me siento cuando estoy con ustedes. Muchas gracias

En especial, a Alberto, Rufino y Esteban, muchas gracias por insistirme a que asistiera al congreso de física de León. Ese congreso, fue el punto decisivo para continuar la carrera. En el semestre en el que no estaba segura de haber tomado la decisión correcta, una sesión plenaria, me mostro que seguía el camino correcto. El título fue "Hacia una nueva radioterapia conformal: dosimetría Monte Carlo y algoritmos genéticos", allí alguien firmó su sentencia.

Me integré al grupo de física médica e Instituto de Física, un grupo tan vasto, todos me recibieron con los brazos abiertos, maestros y alumnos. En este grupo de trabajo he tenido la oportunidad de conocer a gente muy especial. A los que pronto se volvieron mis

confidentes, Héctor A, Héctor G, Porfirio, Jazmín, Eurídice, Verónica, Miriam, Alfonso, Mariana, José Manuel, Amanda. A los que voy conociendo cada vez mejor y que ahora me ayudan en esta etapa de mi vida, Oscar, Flor, Miguel. A mis compañeros de generación y los que no lo son: Bianey, Olivia, Ulises, Gabriel, Benjamin, Luis Manuel, Eglain, Hugo, Iván, Marcelino, Fernanda, Orlando, Suemi. Todos juntos en el cubículo, trabajando o compartiendo experiencias y dudas. Todos son excelentes personas.

A los maestros de la maestría: M. en C. Ana Elena, Ing. Fernando, Dra. Isabel, M. en C. César, Dr. Luis Alberto, Dra. María Ester, Dra. Mercedes, Dr. Arnulfo. Ante la duda, muy pocos y prácticamente nunca respondían “no tengo tiempo, regresa después” eso es lo mejor que le pueden hacer a los estudiantes, gracias. Y a los que no lo son, pero que de todas formas me brindaron su amistad Dra. Olga y Dr. Ernesto, muchas gracias.

Al Dr. Manuel Torres, porque me ha enseñado a estar en reuniones de cuatro horas, y continuar pensando en argumentos válidos. A esperar mi turno para hablar y que el pensar o defender posiciones distintas está muy alejado ser enemigos y Yenalté, que lejos de ser la persona con la que se hacen los trámites se ha vuelto una amiga.

También en este grupo de trabajo conocí a quienes fueron mis asesores, que más que asesoría, me han brindado su amistad. Muchas gracias, por la amistad, el ambiente cordial de trabajo y los consejos.

Finalmente, pero no menos importante, mi familia, mis padres, que ahora me doy cuenta lo difícil que fue que hicieras la especialidad mamá. A mi padre, ahora que sé lo que es trabajar, estar horas, no terminar y no poder regresar a casa, a ambos los admiro. A mis hermanos, Renée y Omar, primos, tíos y abuelos, todos son importantes en mi vida. A mi esposo, por su infinita paciencia, ante la ausencia, los enojos, frustraciones y eternas horas de explicaciones a lo largo de la carrera. Te prometo que lo mejor está por venir.

A los que no nombre por mi torpeza, solo les pido comprensión, ya se enfrentaran a la escritura de sus agradecimientos, por favor, no me tengan rencor.

Índice

<i>Lista de acrónimos</i>	3
<i>Introducción</i>	5
El sistema bimodal de imágenes	5
<i>Capítulo 1. Conceptos básicos de tomografía y calidad de imagen.</i>	8
1.1 Tomografía axial computada	8
1.2 Diferencias entre CT y microCT	11
<i>Capítulo 2. Componentes del microCT y propiedades a evaluar</i>	14
2.1 Los equipos que componen el sistema	14
2.1.1 Fuente de rayos X	14
2.1.2 El sistema de rotación	18
2.1.3 El programa de control del sistema	19
2.1.4 El detector de panel plano	20
2.2 Calidad de imagen	27
2.2.1 Ruido	27
2.2.2 Función de transferencia de modulación	29
2.3 Geometría del sistema, calidad de imagen en la reconstrucción tomográfica y algoritmos de reconstrucción	34
2.3.1 Geometría del sistema	36
2.3.2 La reconstrucción	37
<i>Capítulo 3. La evaluación del detector</i>	41

3.1 Estabilidad y reproducibilidad de la respuesta del detector	41
3.2 Corrección de las proyecciones	47
3.2.1 Análisis de píxeles defectuosos	47
3.2.2 Corrección y uniformización de las imágenes.	50
3.3 Evaluación del detector	55
3.3.1 Análisis de la señal	55
3.3.2 Análisis de ruido	60
3.4 Función de transferencia de modulación	66
<i>Capítulo 4. Geometría y alineación del sistema.</i>	<i>74</i>
4.1 Geometría del sistema	74
4.2 Protocolo de alineación	76
4.2.1 Alineación del centro del detector y de la fuente de rayos X	76
4.2.2 Alineación del eje de rotación	77
4.2.3 Validación del método de alineación del eje de rotación	80
4.3 Aplicación del protocolo de alineación	82
4.4 La adquisición tomográfica	84
<i>Capítulo 5. Conclusiones</i>	<i>88</i>
<i>Apéndice 1</i>	<i>92</i>
Deducción del coeficiente de magnificación en términos de la geometría del sistema	92
Demostración de que la penumbra generada por las dimensiones de la mancha focal es independiente de las dimensiones del objeto	93
<i>Referencias</i>	<i>95</i>

Lista de acrónimos

- **CT** Tomografía axial computada
- **Curva C-D** Curva contraste-detalle
- **DFD** Distancia fuente detector
- **DFO** Distancia fuente objeto
- **DOD** Distancia objeto detector
- **ESF** Función de respuesta a un borde
- **Fotodiodos CMOS** Tipo de fotodiodos utilizados para la construcción del detector de panel plano. CMOS es acrónimo de complementary metal oxide semiconductor.
- **Imagen D** Imagen de ruido electrónico, la imagen D es adquirida sin rayos X. En la literatura se refiere a imagen dark
- **Imagen F** Imagen en la que cada pixel en promedio tiene la misma señal, se adquiere con los mismos parámetros con los que se realiza el estudio. En la literatura se refiere a imagen flat.
- **LPG** Patrón de barras, en la literatura se refiere a line pair gauge
- **MTF** Función de transferencia de modulación
- **PET** Tomografía por emisión de positrones
- **PSF** Función de respuesta a un punto
- **ROI** Región de interés, en la literatura se refiere a region of interest
- **SIBI** Sistema bimodal de imágenes
- **SPECT** Tomografía por emisión de fotón único
- **UAD** Unidades análogo digitales

- **UH** Unidades Hounsfeld

Introducción

El sistema bimodal de imágenes

Para obtener imágenes médicas existen técnicas que son muy distintas, tanto en la forma en la que la imagen es generada, como en la información que ésta aporta. La manera de obtener información van desde el uso de ondas mecánicas (ultrasonido, por ejemplo), radiaciones no ionizantes (resonancia magnética, por mencionar alguno) y radiaciones ionizantes (rayos X y medicina nuclear). Las imágenes generadas con radiación ionizante, se pueden dividir en dos categorías:

- Anatómicas
- Funcionales

Las imágenes anatómicas son aquellas que proporcionan información sobre la ubicación o estado de algún órgano, no proporcionan información sobre la actividad o metabolismo del mismo. Este tipo de imágenes se caracteriza porque la fuente de radiación es externa al cuerpo y el detector mide la transmisión de la radiación a través del objeto de estudio. Entre estas técnicas se encuentran las radiografías convencionales, la tomografía axial computada (CT), la mamografía, etc.

Las imágenes funcionales son aquellas que proporcionan información sobre el desempeño de un órgano o actividad metabólica del mismo. Estas imágenes se caracterizan por la incorporación de alguna sustancia radiactiva al cuerpo y la medición de la actividad de la misma a partir de la detección externa de la radiación γ . Entre estas técnicas se encuentran la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), etc.

Un sistema bimodal de imágenes proporciona imágenes anatómicas y funcionales de algún órgano o del cuerpo completo. Mediante la fusión de imágenes anatómicas y funcionales se puede tener la ubicación exacta de algún punto de interés que puede presentar alta actividad o bien, la ausencia de ésta.

Algunas de las propiedades de las imágenes, en general, son la resolución espacial y la resolución en contraste, entre otras. La resolución espacial puede definirse como el tamaño mínimo de un objeto que puede distinguirse en la imagen [Bushberg 2002]. Esta definición es ambigua, y existen diversos factores que deben tomarse en cuenta cuando se habla de resolución espacial, sin embargo, para algunas propiedades generales esta definición es suficiente.

El contraste de un sistema puede definirse como la capacidad de asignar distintos tonos de color a una imagen y éstos reflejen distintas propiedades [Bushberg 2002]. Una imagen gris uniforme no presenta contraste, en cambio, si se pueden distinguir cambios muy pequeños, mediante una mayor gama de colores, se dice que la imagen tiene contraste [Bushberg 2002]. Se debe tener presente que los distintos tonos de gris se pueden considerar como colores. Los colores en la imagen miden distintas propiedades que, dependiendo de la técnica que se utilice, proporcionan algún tipo de información.

En el Instituto de Física de la UNAM se desarrolla el proyecto “Sistema bimodal de imágenes (SIBI)”. El equipo en desarrollo es un microSPECT/CT con posibilidades de cambio a microPET/CT para el estudio del desarrollo de patologías y tratamientos en modelos biológicos.

El trabajo de esta tesis se enfoca en el desarrollo del microCT, por lo tanto, en la obtención de imágenes anatómicas. Se estudia un detector y se proponen condiciones ideales de operación; la optimización que se propone en este trabajo se relaciona con la calidad de imagen y no se realizaron mediciones de dosis depositada en la muestra. También se propone una geometría del sistema y un protocolo para colocar el equipo de manera que se pueda aplicar el algoritmo de reconstrucción adecuado para la geometría de haz que se planea usar.

La tesis se divide en 5 capítulos. En el capítulo 1 se hace una revisión de los conceptos básicos relacionados con la tomografía computarizada y se establecen las similitudes y diferencias entre los sistemas para humanos y para animales. Asimismo se describe de manera muy general el sistema bajo estudio y los parámetros que tienen que ser tomados en cuenta cuando se realice el estudio a una muestra.

En el capítulo 2 se hace una descripción más detallada de cada uno de los componentes del sistema en construcción. También se describe la teoría de las propiedades que se van a estudiar y el método para medirlos.

En el capítulo 3 se reportan y se discuten los resultados de las medidas que involucran al detector de rayos X para distintas condiciones de operación. Asimismo se muestran resultados respecto a la

calidad de imagen y se hace un breve análisis de las condiciones ideales de operación con respecto a la calidad de imagen.

En el capítulo 4 se plantea una propuesta de la geometría para el sistema respaldada por la teoría presentada en el capítulo 2. Igualmente se establece un protocolo para alinear al sistema y poder aplicar el algoritmo de reconstrucción más adecuado. Se presenta la primera reconstrucción tomográfica de un maniquí de calibración.

En el capítulo 5 se dan las conclusiones del trabajo y se propone trabajo futuro para continuar con el estudio del sistema.

Capítulo 1. Conceptos básicos de tomografía y calidad de imagen.

1.1 Tomografía axial computada

La tomografía axial computada (TAC o CT) es una técnica que permite obtener imágenes de cortes transversales a lo largo del cuerpo u objeto de estudio, visualizar estructuras internas y ubicarlas en profundidad en una sola placa. Si bien las imágenes provenientes de una tomografía son las que cuentan con menor resolución espacial, con respecto a otras generadas con rayos X, la resolución en contraste de las imágenes que esta técnica aporta es superior a cualquier otra [Bushberg 2002], con posibilidades de incrementarse si se aplica algún medio de contraste [Paulus 2000].

Godfrey Hounsfield y Allan Comarck fueron premiados con el Nobel en medicina en 1979 por el desarrollo de la tomografía axial computada. Las bases matemáticas que hicieron posible esta técnica imagenológica habían sido desarrolladas por Johann Radon en 1917, quien demostró que la imagen de un objeto podía ser reconstruida a partir de un número infinito de proyecciones [Bushberg 2002]. Debido a que la información que se tiene que procesar para realizar la reconstrucción tomográfica de la imagen es excesiva, el uso de un equipo de cómputo es indispensable para esta técnica.

El primer equipo CT comercial se introdujo en 1972 [Bushberg 2002], las imágenes que se adquirían eran sólo de cabeza ya que los largos tiempos de adquisición no permitían la captura de información de estructuras que se movieran involuntariamente (pulmones, corazón, etc.). A partir de esa fecha los avances en este tipo de equipos han sido notables, con tiempos de adquisición mucho más cortos, lo que permite obtener imágenes de tórax, y una calidad de imagen superior.

De manera muy general, un equipo CT consta de un tubo de rayos X que gira alrededor del paciente, un arreglo de detectores que lleva a cabo la adquisición de datos de la transmisión del haz y una computadora que procesa la información y realiza la reconstrucción de la imagen (figura 1).

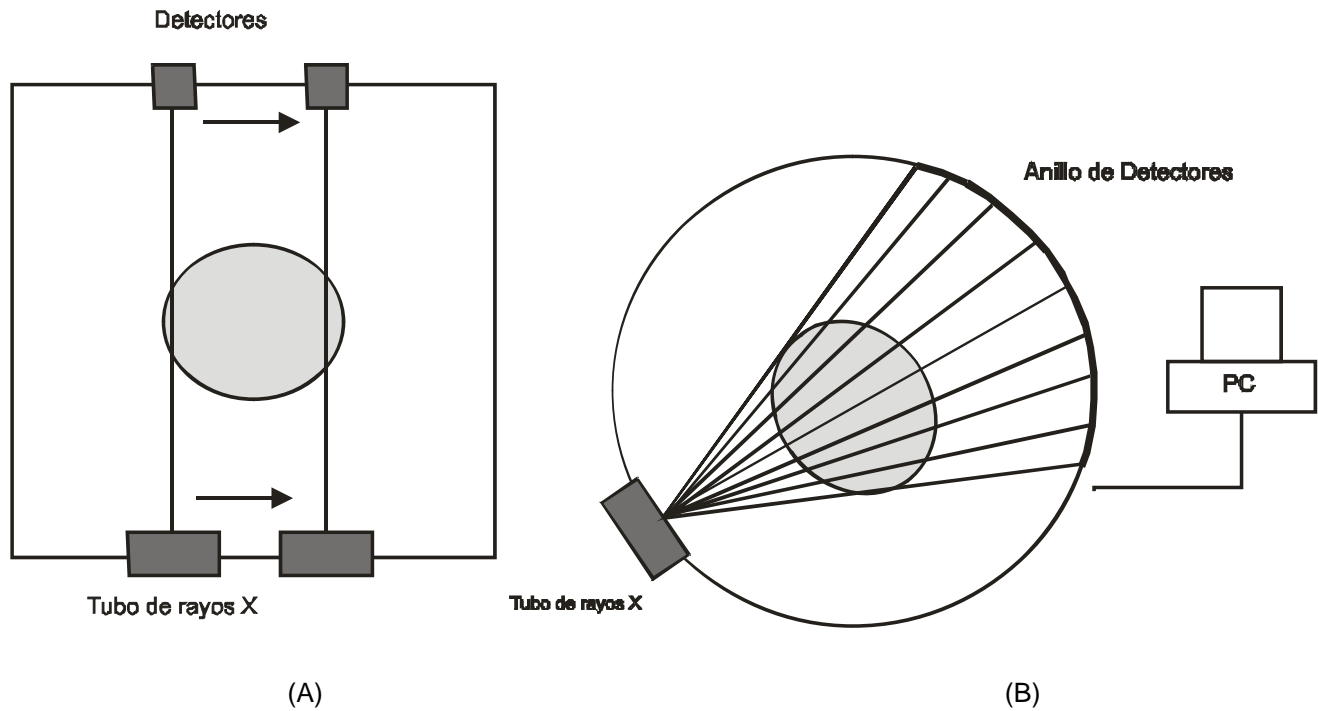


Figura 1.- Esquema de los componentes básicos de un equipo de tomografía axial computada. Se muestran dos geometrías de adquisición, en (A) haz de lápiz o paralelo y en (B) haz de abanico [Bushberg 2002].

La transmisión de rayos X medida está dada por la ecuación 1, en donde lo que se busca definir son los valores de los coeficientes lineales de atenuación.

$$\begin{aligned}
 I_{\theta} &= I_{0\theta} \exp \left[- \int_{\ell} \mu(x, y) d\ell \right] \\
 \Rightarrow \ln \left(\frac{I_{0\theta}}{I_{\theta}} \right) &= \int_{\ell} \mu(x, y) d\ell
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

Donde $I_{0\theta}$ es la intensidad del haz sin atenuar, I_{θ} es la intensidad del haz transmitido por el paciente (variable medida) en un ángulo θ , a lo largo de una línea, y $\mu(x, y)$ es el coeficiente lineal de atenuación, se debe destacar, que éste es dependiente de la posición para un objeto inhomogéneo.

La medida de I_{θ} se realiza alrededor del paciente, la información adquirida en un ángulo dado se denomina proyección. La resolución espacial de cada proyección depende principalmente de la geometría del sistema y de las propiedades del detector [Paulus 2000].

En general, la resolución espacial de la imagen tomográfica depende de la resolución espacial de las proyecciones, la cantidad de proyecciones usadas, y el algoritmo de reconstrucción utilizado, entre

otros factores. La resolución espacial en una imagen tomográfica nunca puede ser mayor que la resolución espacial en las proyecciones [Paulus 2000].

Existen diversos métodos de reconstrucción para el cálculo de la imagen tomográfica, los más utilizados se basan en procesos iterativos, o en retroproyección partiendo de la transformada de Fourier o de Radon [Kak 1988]. El criterio para seleccionar alguno de ellos va desde considerar la estadística utilizada, la geometría del equipo y del haz, así como el tiempo y los recursos para procesar los datos.

Una imagen tomográfica es un mapa de coeficientes lineales de atenuación de la muestra, los cuales se muestran en la imagen como tonos de gris. Cada material tiene una composición distinta y por lo tanto los coeficientes lineales de atenuación van a ser distintos. En una imagen tomográfica los valores de los coeficientes lineales de atenuación son normalizados, de tal manera que a cada pixel se le asocia un número CT en unidades Hounsfield. El número CT se define como la diferencia entre el coeficiente lineal de atenuación medido, $\mu(x,y)$, y el coeficiente lineal de atenuación del agua, μ_{agua} , normalizados respecto a este último valor (ver ecuación 2).

$$CT(x, y) = 1000 \times \frac{\mu(x, y) - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} UH \quad (2)$$

Los números CT sólo tienen aplicaciones clínicas; por medio de la falta de uniformidad de números CT en un tejido, el médico puede determinar o confirmar la existencia de alguna lesión en la imagen tomográfica. Los valores típicos de números CT en una imagen van de -1000 a 3000 unidades Hounsfield (UH), donde -1000 UH corresponden al aire, los tejidos suaves van de -300 UH a -100 UH, hueso cortical y las áreas con agente de contraste a llegan a 3000 UH. Por definición el número CT del agua es 0 UH (ver ecuación 2). Los números CT no están asociados a la calidad de imagen de una tomografía [Bushberg 2002].

En los equipos clínicos, la geometría del sistema está definida por el equipo, es decir, la fuente de rayos X, los detectores y el paciente se encuentran en posiciones fijas, y no es posible variarlas (ver figura 1). En estas condiciones es difícil variar la resolución espacial para estudiar estructuras pequeñas o ampliar zonas de interés desde la adquisición, es decir, las ampliaciones se hacen en las imágenes procesadas por medios electrónicos. Como ventaja, no es necesario realizar correcciones por alineación en cada paciente y la verificación de ésta solo debe realizarse cada determinado tiempo, no en cada adquisición.

La geometría del haz es un factor importante en el tiempo de adquisición; la resolución en contraste y el número de proyecciones utilizadas son parámetros a considerar cuando se habla de calidad de imagen. Para la geometría de haz paralelo se utilizaba la técnica de adquisición trasladar-rotar (figura 1 (A)). Se hace una adquisición a lo largo de la muestra y posteriormente se gira y se hace una nueva adquisición, hasta alcanzar 180 proyecciones [Bushberg 2002]. Una desventaja del uso de esta geometría de adquisición es el ineficiente uso del haz de rayos X, pero los fotones dispersados detectados son muy pocos. En general, en los equipos clínicos actuales, la forma de haz utilizado es de tipo abanico. Se utiliza esta geometría de haz porque genera un mayor campo de irradiación y la cantidad de fotones dispersados detectados es considerablemente pequeña, por lo tanto, se cuenta con una buena resolución en contraste. La principal ventaja es que el tiempo de adquisición se reduce de forma considerable [Bushberg 2002]. También se debe mencionar que en el caso de tomógrafos clínicos el haz se limita a las zonas a estudiar, es decir, solamente se irradia alrededor de la región de interés. Sin embargo, pueden existir casos en los que se necesite la imagen de una zona relativamente grande, por lo tanto se debe barrer el paciente o el objeto con el haz de rayos X.

1.2 Diferencias entre CT y microCT

Un micro CT es un equipo CT construido para obtener imágenes de animales pequeños. En la mayoría de los casos los equipos están diseñados para obtener imágenes de pequeños roedores (ratones).

Los roedores se han vuelto el modelo biológico por excelencia en estudios básicos de ciencias biomédicas [Paulus 2000]. Lo anterior se debe a que estos animales han sido manipulados genéticamente, lo que implica una facilidad en el desarrollo de patologías, son de fácil manejo y el mantenimiento requerido durante el estudio del desarrollo y tratamiento de enfermedades es relativamente poco. Este tipo de estudios son de logística compleja y con muchas variables que pueden alterar resultados, por lo tanto, se debe intentar tener el mayor control e información posible desde la etapa inicial.

Una fuente de información valiosa son los estudios *in vivo* no invasivos de los modelos biológicos, ya que permiten la continuación del desarrollo de la patología o evolución del tratamiento en un solo organismo. Además, no es necesario realizar la disección para obtener una imagen de la lesión y es viable mantener al animal o al grupo de estudio vivo hasta que se produzca la muerte de manera natural o la sospecha de la erradicación de la enfermedad.

Un microCT aporta información *in vivo*, por un medio no invasivo, con alta resolución espacial y bajo costo, en comparación con otras técnicas. Como en este caso lo que se busca es estudiar objetos muy pequeños, la resolución espacial que se desea alcanzar es muy alta. En la reconstrucción tomográfica se buscan resoluciones entre 50-200 μm [Taschereau 2006]. La resolución espacial de las proyecciones no puede ser mayor que el tamaño de los píxeles del detector, es decir, no se puede distinguir un objeto más pequeño que el tamaño del píxel del detector. Por lo tanto, esta variable debe ser tomada en cuenta al momento de elegir el detector del sistema. Otro parámetro que puede afectar la resolución espacial son las dimensiones de la mancha focal del tubo de rayos X. Ésta influye en el factor de magnificación que se puede alcanzar con el sistema, y por lo tanto en la resolución espacial de la imagen tomográfica [Paulus 2000].

Como se había mencionado, la resolución en contraste es la principal bondad de un sistema de tomografía axial computada. El contraste también puede definirse como la diferencia en valores de gris o escala de color de dos objetos adyacentes [Bushberg 2002] y puede verse afectada por diversos factores. Uno de los parámetros que influyen en el contraste es el espectro de emisión de la fuente de rayos X. El detector debe ser sensible al intervalo de energías del espectro, y de preferencia debe tener un máximo local de absorción en un intervalo de energías no muy bajo (es decir, no debe tener un solo máximo de absorción cercano a los fotones de energía de 20 keV). Como consecuencia, la eficiencia de detección debe ser la suficiente como para tener información con un bajo depósito de dosis, sin sacrificar resolución espacial ni contraste en las proyecciones.

Las configuraciones de los primeros microCT se muestran en la figura 2. Actualmente existen distintos equipos comerciales y cada uno de ellos tienen distintas características y no utilizan la configuración mostrada, ya que es poco práctica cuando se obtienen imágenes de un grupo de estudio numeroso. Los equipos comerciales por lo general tienen manchas focales del orden de micras, con lo que se logra una alta resolución espacial. Utilizan la geometría de haz de cono, para que la muestra sea irradiada por completo en una adquisición [Micro Photonics 2007].

Como la finalidad es obtener información por un medio que no perturbe el sistema, es muy importante mantener la dosis en los niveles mínimos razonables, con el propósito de no alterar el crecimiento del tumor, o dañar el organismo. Aunque está comprobado que la dosis depositada en un estudio estándar de microCT está por debajo de la dosis letal (6-7 Gy a cuerpo entero [Carlson 2007], [Taschereau 2006]), se ha demostrado que ésta puede ser tan alta que puede provocar efectos biológicos [Taschereau 2006]. Por lo tanto se debe equilibrar calidad de imagen con la dosis depositada en la muestra. Si además del estudio microCT se agrega un estudio PET o SPECT, la

dosis depositada podría incrementarse considerablemente. Según estudios hechos con simulaciones y medidas experimentales, la dosis depositada puede variar de 0.05 cGy/mAs hasta 0.16 cGy/mAs a cuerpo entero. La dosis depositada en la muestra es dependiente de la carga del tubo de rayos X, la calidad del haz y la calidad de imagen deseada [Taschereau 2006].

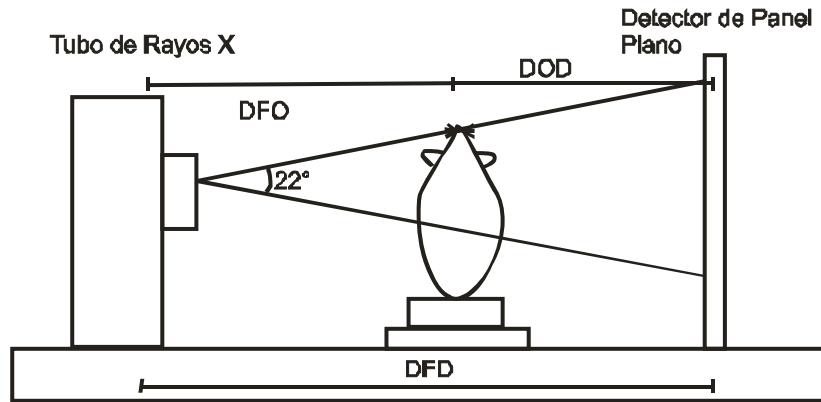


Figura 2.- Configuraciones de los primeros microCT y configuración del sistema en desarrollo

El sistema microCT que se construye en el Instituto de Física de la UNAM, se compone de un sistema para montar distintos tubos de rayos X. Un sistema de rotación y desplazamiento que se compone por motores de paso, uno rotacional y el segundo lineal. El detector de radiación, un detector de panel plano de fotodiodos CMOS que es el que mide la transmisión de rayos X a través de la muestra. Éste se coloca a una distancia tal que el área activa del detector se irradie por completo. En la literatura se pueden encontrar sistemas con distancias fuente detector (DFD) hasta de 50 cm [Ho Kyung 2005].

La geometría de haz utilizada es de tipo cono, de tal manera que la irradiación de la muestra puede ser total y se pueden tener proyecciones del cuerpo completo con una sola irradiación.

En el sistema que se describe en esta tesis ninguno de los objetos se encuentran totalmente fijos; es decir, es posible cambiar la geometría (distancia fuente-objeto, DFO; o distancia objeto-detector, DOD, ver figura 2), de tal forma que de ser necesario la ampliación de alguna región de interés, la muestra se puede acercar a la fuente. Al tener la posibilidad de cambiar la geometría se tienen ventajas (como la que se mencionó anteriormente) y desventajas. Si se acerca demasiado el objeto a la fuente, las dimensiones de la mancha focal podrían comenzar a ser relevantes y comenzar a reducir la resolución espacial. En cambio, si se aleja el objeto de la fuente, la magnificación disminuye, pero la fuente puede comenzar a considerarse puntal y aumentar el campo de vista. Cualquier movimiento de la geometría implica que el sistema debe ser alineado y calibrado. Por esta razón en este trabajo se propone un protocolo de alineación y se establece la precisión con la que ésta se realiza.

Capítulo 2. Componentes del microCT y propiedades a evaluar

En este capítulo se presenta una descripción del microCT, los equipos que lo componen así como parte de la teoría involucrada en el estudio del sistema. También se plantean las propiedades de las imágenes obtenidas, y los parámetros que se deben considerar al definir la geometría del equipo. El objetivo es tener las condiciones ideales para alcanzar una buena calidad de imagen en una reconstrucción tomográfica.

2.1 Los equipos que componen el sistema

El microCT en desarrollo consta fundamentalmente de tres sistemas que deben trabajar de forma sincronizada: la fuente de rayos X, el sistema de rotación y el detector de rayos X (figura 2, sección 1.2). A continuación se presenta una descripción de cada uno de los componentes así como la teoría involucrada en el estudio del sistema.

2.1.1 Fuente de rayos X

El sistema cuenta con tres tubos de rayos X intercambiables, dos con ánodo de tungsteno y uno con ánodo de molibdeno. Los tres son marca Oxford Instruments, los modelos son Apogee serie 5000 y XTG Ultrabright (figura 3). Los tubos Apogee tienen ánodo de tungsteno y de molibdeno y el tubo XTG Ultrabright cuenta con un ánodo de tungsteno, todos pueden operar de forma continua. Las características de cada tubo se presentan en la tabla 1.

Como puede observarse, cada uno tiene ventajas y desventajas, los tubos Apogee son más compactos y fáciles de manipular, sin embargo, no cuentan con un sistema de enfriado y el intervalo dinámico tanto en voltaje como en corriente es menor en comparación con el tubo Ultrabright. Por otro lado, el tubo Ultrabright emite un campo de radiación muy amplio tiene un diseño un poco incómodo en la manipulación debido al tamaño. El estudio detallado de los tres tubos de rayos X y sus espectros de emisión se describe en otro trabajo de tesis asociado al proyecto SIBI [Moya 2008].



Figura 3.- Tubos Apogee y Ultrabright de Oxford Instruments

Tabla 1.- Características de los tubos de rayos X del proyecto SIBI.

	Ultrabright	Apogee	Apogee
Ánodo	W	W	Mo
Intervalo de operación de la corriente	0.1 a 2 mA	0.1 a 1 mA	0.1 a 1 mA
Intervalo de operación del voltaje	10 kV a 90 kV	4 kV a 50 kV	4 kV a 50 kV
Mancha focal	13 a 40 μm	35 μm	35 μm
Potencia máxima	80 W	50 W	50 W
Ángulo de apertura del haz	33°	22°	22°

Para este trabajo siempre se utilizó el tubo Apogee con ánodo de tungsteno en modo de operación continua. Las razones por las que se elige utilizar este tubo es por su tamaño, la fácil manipulación y la conveniencia con el arreglo experimental. Otro detalle importante es la facilidad para la incorporación de un portafiltro.

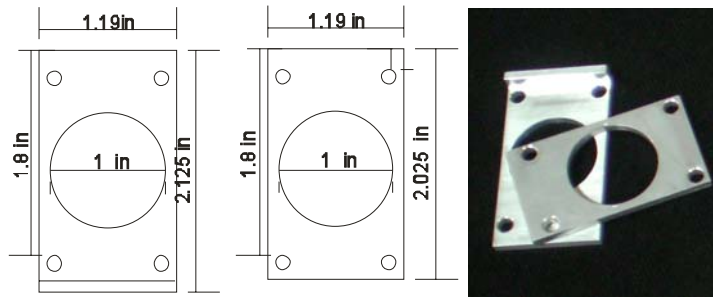


Figura 4.- Esquema y fotografía del portafiltro diseñado para la salida del tubo Apogee

Filtrar el haz de rayos X es muy importante en el caso en que se manejan muestras biológicas, ya que los efectos principales del filtrado en el haz es la eliminación de las componentes de baja energía en los espectros de rayos X. Eliminar esta parte del haz de rayos X no tiene efectos en la calidad de imagen, ya que los fotones absorbidos en el filtro no contribuyen en la formación de imágenes, pero si aumentan la dosis depositada en la muestra. El portafiltro que se diseñó consta principalmente de dos piezas (ver figura 4), que acopladas sostienen láminas que pueden ser de distintos materiales; los materiales con los que se cuenta para filtrar el haz son: aluminio, molibdeno, cobre y niobio. El portafiltros puede ser atornillado a la ventana de salida del tubo. Los espectros de emisión para 3 diferencias de potencial distintas filtrados por 1 mm de aluminio se presentan en la figura 5.

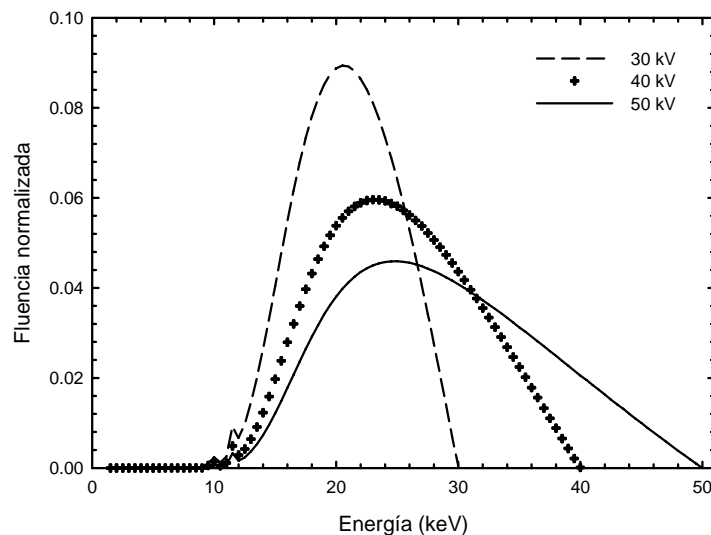


Figura 5.- Espectros de emisión del tubo de rayos X de ánodo de tungsteno operado a tres distintas diferencias de potencial, filtrados por 1 mm de aluminio [Moya 2008]

Otra ventaja que se considera al escoger el tubo de rayos X, es la capacidad de disipación de calor en el ánodo, debido a que la mancha focal es de mayor tamaño y las corrientes de operación son menores, en comparación con el tubo Ultrabright. Asimismo, se diseñó un disipador de calor (ver

figura 6), de tal manera que no se tuvieran problemas con el tubo, ya que el modo de operación es de emisión continua. El disipador se acopla al tubo de rayos X y sostiene un ventilador comercial.



Figura 6.- Disipador de calor que se diseñó para acoplar a los tubos Apogee

Debido a que los tubos de rayos X se operan en el modo de emisión continua, se adecuó un obturador. El obturador fue construido a partir de un motor de pasos al cual se le acopló una lámina de tungsteno, para bloquear el paso de rayos X. La importancia del obturador se explicará más adelante, junto con el programa de operación.

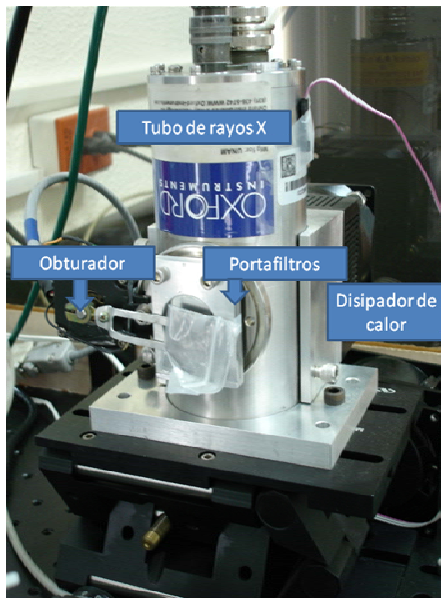


Figura 7.- Tubo de rayos X Apogee con el portafiltros, obturador y disipador de calor ensamblado

Otra ventaja que presenta el diseño de los tubos Apogee, es que éste se encuentra sellado y por lo tanto, no existe fuga de gas de ningún tipo y el campo de radiación se encuentra muy bien definido en un área relativamente pequeña. Una fotografía del tubo con el portafiltras, el obturador y el dissipador se muestra en la figura 7.

2.1.2 El sistema de rotación

El sistema de rotación de la muestra consta de dos platinas, una rotacional, con la que se lleva a cabo la rotación de la muestra y la otra es lineal, es decir, de traslación. La platina lineal se mueve a lo largo de la dirección perpendicular al eje que une al detector y al tubo de rayos X, y el motor o platina rotacional se encuentra montado sobre la platina lineal (ver figura 8). De esta manera es posible trasladar el eje de rotación de la muestra con alta precisión de tal forma que se puede hacer coincidir éste con el eje del sistema (eje Y, ver figura 8). El problema de la ubicación de los ejes del sistema se discutirá con mayor amplitud más adelante.

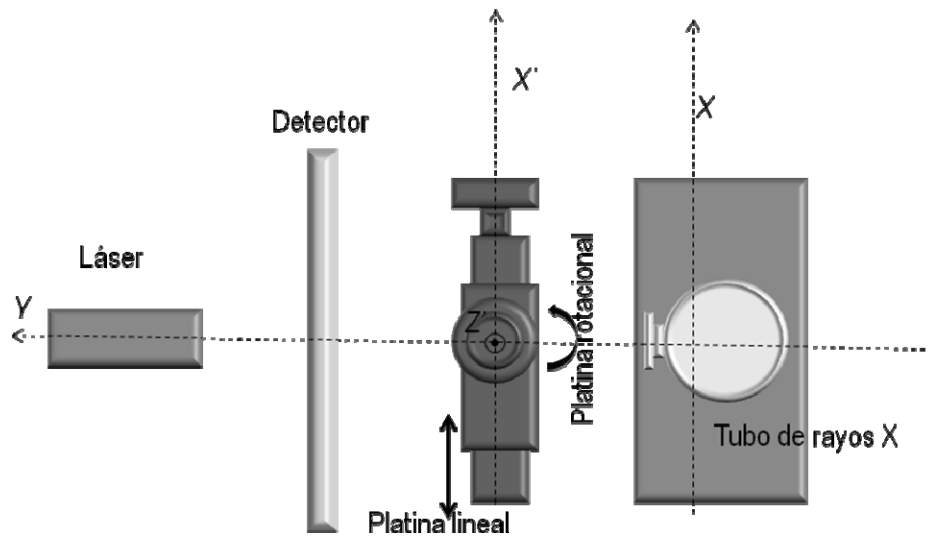


Figura 8.- Vista superior del dispositivo experimental. El eje Y (eje fuente-detector) constituye el eje del sistema y el eje Z' (eje de rotación) es perpendicular al plano X-Y.

La platina rotacional es marca Standa modelo 8MR150-1 (figura 9), controlada por computadora. El intervalo de rotación es de 360°, y cada paso equivale a 0.01°; la velocidad de rotación es variable, típicamente se opera a una velocidad de 500 pasos por segundo. El motor lineal es marca Standa modelo 8MT175-50, con posibilidad de desplazamiento de la plataforma de 5 cm (figura 9). Cada paso equivale a un desplazamiento de la platina de 2.5 μm . La velocidad de movimiento también es variable, este también se opera normalmente a una velocidad de 500 pasos por segundo.



Figura 9.- Sistema de movimiento del microCT. Motor rotacional (A) y Motor lineal (B)

Los motores se operan a través de la computadora por medio de un controlador USB modelo 8SMC1-USBh. El controlador puede realizar movimientos de fracciones de paso. Se puede variar la dirección del movimiento así como la velocidad de éste. El controlador tiene un programa para operar los motores llamado SMCView, (figura 10) en el que los movimientos se dan a partir de orígenes relativos. Este programa solo reconoce a los motores, no realiza la operación del tubo de rayos X o del detector.

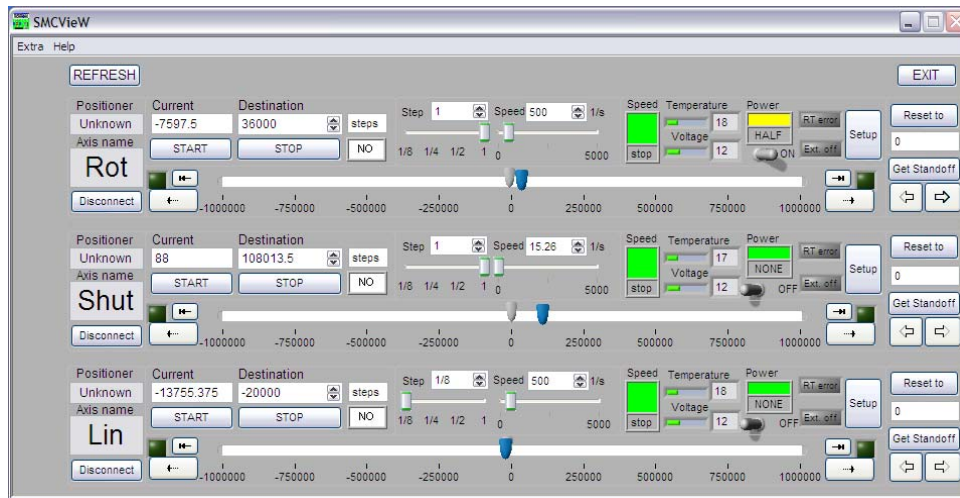


Figura 10.- Interfaz de comando para el control del movimiento de los motores.

2.1.3 El programa de control del sistema

Es muy importante la coordinación y control de los motores, de la fuente de rayos X y del detector. Aunque el tubo de rayos X opera en modo de emisión continua, se debe coordinar la apertura y cierre del obturador, la platina rotacional y la captura de rayos X. El modo de adquisición es “paso y disparo”¹ lo que implica que se hace la adquisición, se cierra el obturador, y se gira la muestra. La

¹ En la literatura se conoce como “step and shoot”

importancia de tener el obturador, es evitar irradiar la muestra mientras no se realiza la captura de información para formar alguna imagen.

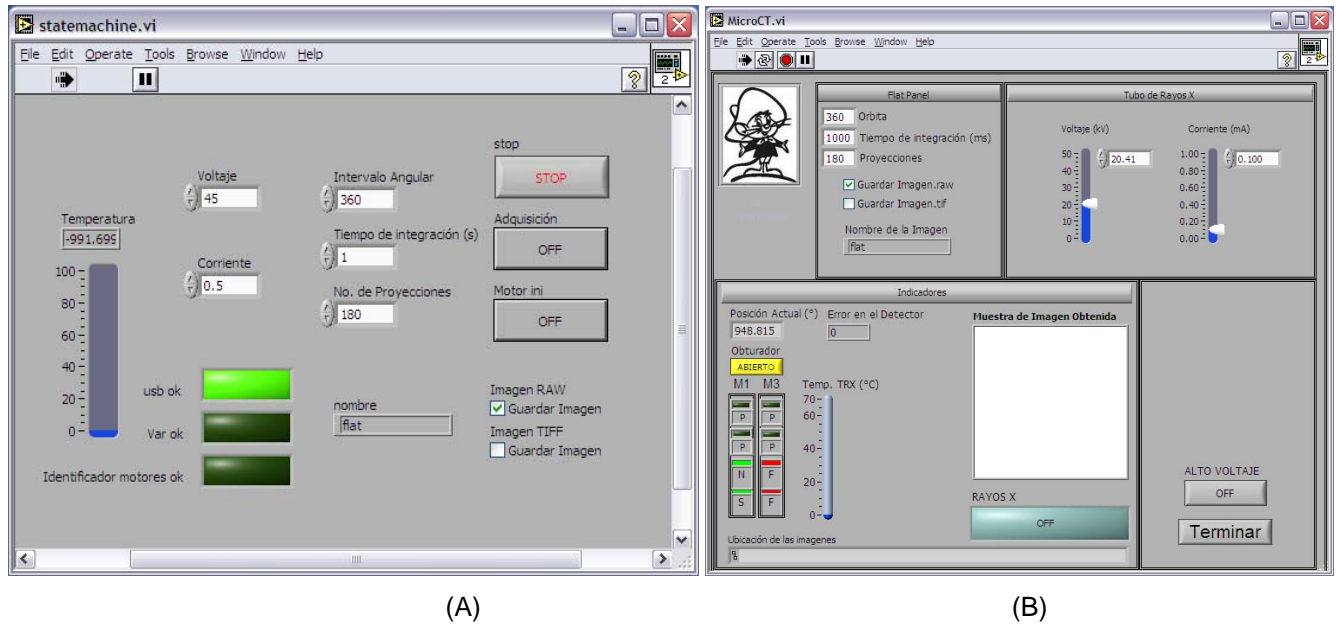


Figura 11.- Interfaz de comandos de los programas de operación del microCT.

El programa para hacer la adquisición y control se escribió en la plataforma Labview 7.1. La ventaja de utilizar esta paquetería es que controla la adquisición de datos y tiene la posibilidad de realizar análisis [National Instruments 2007]. Se escribieron dos programas para el control y operación del equipo, en la interfaz de comando se establecen los parámetros de operación (ver figura 11). Los parámetros del tubo de rayos X que se fijan son el voltaje y la corriente; del detector, se establece el tiempo de integración y el formato en el que se va a guardar la imagen (los detalles se exponen en la sección 2.1.4), el nombre de los archivos de salida, y por último, en lo referente a las platinas, se determinan el ángulo total de rotación de la muestra y el número de proyecciones que se adquieren en la secuencia. Un aspecto importante que realizan los programas es el monitoreo de la temperatura del tubo de rayos X. El monitoreo se realiza por medio de un transductor sensor de temperatura [Herrera 2007-2]. Como precaución, la interfaz tiene un botón de paro de emergencia, sin embargo, la fuente de alto voltaje del tubo de rayos X es accesible y puede apagarse de forma manual en cualquier momento. La diferencia entre los dos programas fue su fecha de creación y la manera en la que inicializan el equipo.

2.1.4 El detector de panel plano

El sistema cuenta con un detector de rayos X de panel plano comercial marca Rad-icon modelo Shad-o-Snap 4K. El detector de panel plano consta de una pantalla centelladora de oxisulfuro de gadolinio

dopada con terbio (GADOX, $Gd_2O_2S:Tb$) [Rad-icon 2002] acoplada a 8 p neles compuestos por fotodiodos CMOS². El  rea efectiva del detector es 10.16X10.3 cm² (figura 12), y consta de una matriz de 2000x2048 pixeles, donde cada pixel es un fotodiodo. La comunicación entre el detector y la computadora se hace por medio de un puerto USB.

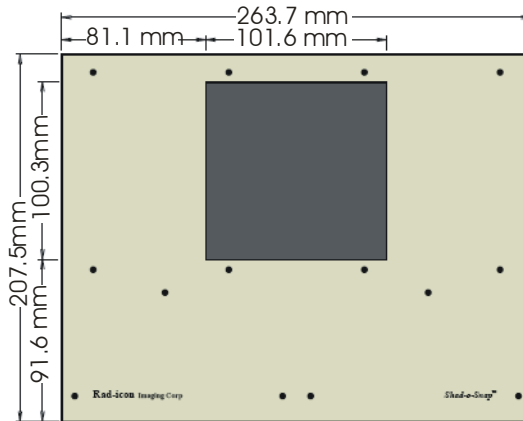


Figura 12.- Esquema de medidas del detector de pánel plano

El detector pertenece a la clasificación de detectores indirectos o también llamados sistemas en cascada, ya que la pantalla centelladora realiza la conversión de rayos X a luz visible, la cual es detectada por los fotodiodos, que a su vez convierten la señal a carga, misma que es digitalizada.

La pantalla centelladora es comercial, marca Kodak modelo Lanex Fine. Kodak maneja 3 modelos distintos de pantalla centelladora para los detectores Shad-o-Snap, estos son Lanex Fine, Min-R med, y Lanex Fast. Los grosores m sicos aproximados son 34, 48, y 134 mg/cm², respectivamente [Darambara 2002]. Se tuvo preferencia por la pantalla centelladora más delgada ya que las imágenes que el sistema genera con ésta son de una resolución espacial más alta, en comparación con las otras, puesto que la dispersión de luz que genera es menor. Sin embargo, es importante hacer notar que entre más delgada es la pantalla centelladora, para una misma calidad de haz, para generar la misma señal  nlogo-digital (UAD) es necesario aumentar el tiempo de irradiación o aumentar la corriente en el tubo de rayos X. Este efecto se debe a que la eficiencia de detección de un material es dependiente del grosor del mismo. Entre otras cosas, para tener la mejor calidad de imagen se deben optimizar muchos parámetros, tanto del tubo de rayos X (voltaje, corriente) como del detector (tiempo

² CMOS es acrónimo de complementary metal oxide semiconductor [Wikipedia]

de integración). Es importante mencionar que al tener una pantalla con una baja eficiencia de detección implica un mayor depósito de dosis en la muestra.

El grosor de la pantalla centelladora Lanex fine se calcula dividiendo la densidad del GADOX, 7.44 gr/cm^3 [NIST 2007], entre el grosor másico de la pantalla y se obtiene que es de aproximadamente de $46 \text{ }\mu\text{m}$. La eficiencia de detección $\rho(E)$ para un detector de rayos X se define como la fracción de fotones incidentes que interactúan con el detector, y está dada por la ecuación 3 [Bushberg 2002].

$$\rho_Q(E) = 1 - e^{-\mu(E)T} \quad (3)$$

Donde $\mu(E)$ representa el coeficiente lineal de atenuación y T es el grosor de la parte sensible del detector [Bushberg 2002]. La figura 13 muestra una gráfica de la eficiencia esperada para un detector como el que se describe en esta tesis. Para energías de interés en microtomografía que van entre los 20 y 80 keV la eficiencia de detección oscila desde el 70% al 14%, pasando por una región en donde la eficiencia de detección aumenta debido a un borde K del Gadolinio, alrededor de los 50 keV. En este borde la eficiencia aumenta del 9% al 40%.

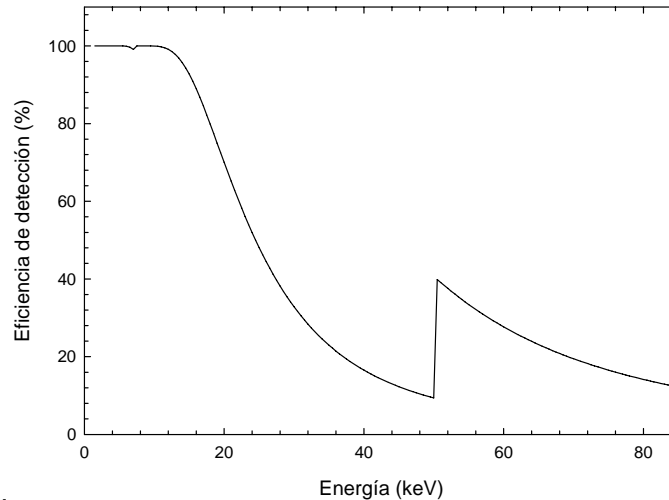


Figura 13.- Gráfica de la eficiencia cuántica de detección del GADOX

La desventaja al utilizar una pantalla tan delgada es que la detección de rayos X no es muy alta, y como consecuencia los cocientes señal-ruido pueden ser pequeños. Para aumentar los cocientes señal ruido se puede usar fotones de baja energía, la desventaja de utilizar fotones de baja energía, es el depósito de dosis en el objeto de estudio. No se debe olvidar que los objetos de estudio son modelos biológicos y lo que se desea es obtener imágenes sin perturbar el sistema o dañarlo con este

método, por lo que una vez que se comience a operar con modelos biológicos, se considera que la energía efectiva del haz debe ser un poco mayor que 50 keV para aumentar la eficiencia de detección de la pantalla y disminuir el depósito de dosis. El problema de la dosis impartida en estudios de microtomografía ha sido objetivo de estudio en el grupo [Montaño 2007]. También es importante tener presente que las condiciones de operación deben ser las óptimas para el detector y para la fuente de rayos X.

Las placas de fotodiodos forman una matriz de 2000 x 2048 pixeles, con un tamaño de pixel de 48 μm , por lo que en principio se podría alcanzar una resolución del orden de 10 μm [Rad-icon 2002]. El arreglo de los fotodiodos es en 8 placas acopladas de la forma en la que se muestra en la figura 14.

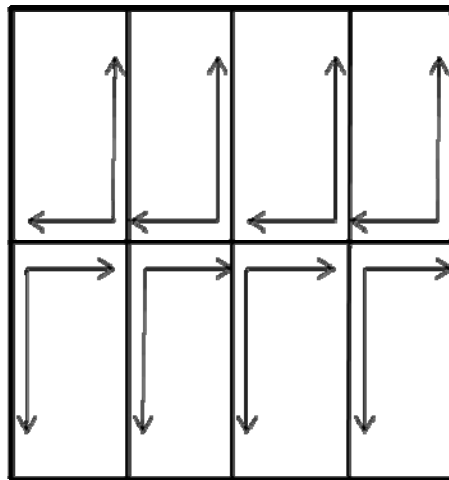


Figura 14.- Esquema de posición de los paneles de fotodiodos y forma de lectura [Data sheet 2003]

Las líneas entre las placas de los detectores se ven como falta de uniformidad en la imagen. El detector no es perfecto, lo que implica que tiene pixeles defectuosos. Como pixel defectuoso se consideran los pixeles que dan una sobrerrespuesta o subrespuesta. La sobrerrespuesta es un pixel que en el despliegue de la imagen se observa como blanco o bien, hay un aumento considerable de la señal en comparación de los pixeles vecinos. Los pixeles con subrespuesta son llamados pixeles muertos, puesto que la señal que proviene de ellos es notablemente menor. Las imágenes son corregidas para eliminar este tipo defectos y no generar artefactos en la reconstrucción tomográfica.

El detector cuenta con tres modos distintos de adquisición de imágenes, uno es el modo de "adquisición sencilla", es decir, una imagen es adquirida a la vez. En este modo de operación, el detector adquiere sólo una imagen durante el tiempo de integración.

En modo de adquisición múltiple se captura un número de imágenes en un tiempo dado, es una sucesión rápida de imágenes y éstas se promedian, para obtener una imagen al momento del despliegue. El tiempo de adquisición por imagen es menor en este modo que por adquisición sencilla, lo que implica en un aumento en el ruido en cada imagen, pero el trabajo posterior se realiza con una imagen promedio. También existe el modo de adquisición continua, de esta forma las imágenes son adquiridas y desplegadas de forma permanente hasta que el operador detenga el proceso [ShadoCam 2007].

Entre los parámetros que se eligen para la operación del detector es el tiempo de integración. El tiempo de integración es el tiempo que va utilizar el detector para la captura y recolección de la información de los paneles. En la modalidad en la que se realizó este trabajo, es una imagen a la vez y tiene la posibilidad de tiempo de integración de 540 ms hasta 33 s. Si se fija un tiempo de integración menor al límite inferior, la información guardada no se recolecta por completo y la imagen que se despliega en ese caso, no sale completa [Rad-icon 2003-3]. La información se extrae de los fotodiodos de la forma en que aparece en la figura 14 (flechas). En caso de que se eligiera el modo de adquisición múltiple, el tiempo de adquisición de la imagen es el inverso del tiempo de integración [Rad-icon 2003-3].

El detector digitaliza las imágenes en 12 bits (b) por pixel, es decir cada pixel puede tener un valor de 0 a $2^{12}-1$; dicho de otra forma, la señal análogo-digital (UAD) que se obtiene de cada pixel puede tener valores entre 0 (cero) y 4095 que al momento del despliegue se traduce en niveles de gris. Aunque la digitalización del detector es a 12 bits, la computadora guarda las imágenes usando 2 Bytes por pixel (B), lo que implica que el tamaño de cada imagen es de casi 8,200 kB³. El detector tiene la posibilidad de guardar las imágenes de dos formas distintas. Una es en el formato TIFF (extensión “.tif”), que es una manera comprimida, o bien, sin ningún tipo de formato, que en este trabajo llamaremos imágenes crudas. Las imágenes crudas tienen una extensión “.raw” [ShadoCam 2007]. La ventaja de este formato es que el tratamiento de la imagen puede hacerse con un software que maneja la matriz de valores directamente y la guarda nuevamente con el mismo formato. En este trabajo el software utilizado para el proceso anterior es MATLAB versión 7.0.0 19920 (R14). Las imágenes también pueden desplegarse, modificarse, sobrescribirse o guardarse con el software ImageJ versión 1.37v. La principal ventaja de este software es que es muy amigable, es libre y permite reducir el tamaño de la matriz (de 16 a 8 bits, por ejemplo) o guardarlas en un formato compresible y reducir

³ 2000 x 2048 pixeles x 2 Bytes/pixel = 8,192 kB

considerablemente el tamaño del archivo. Para desplegar las imágenes crudas con ImageJ, MATLAB o cualquier otro software, es necesario introducir los parámetros en los que el detector guarda la imagen, es decir, que es una matriz de ancho de 2048 pixeles, y 2000 de alto, guardada en 16 bits con signo en formato de orden de bytes big-endian [ShadoCam 2007].

Las imágenes obtenidas con el detector deben ser corregidas previo a cualquier uso. El programa que se incluye con el detector permite corregir las imágenes por uniformización y normalización. Éste incluye una corrección por pixeles defectuosos. El programa de despliegue tiene la opción de corregir las imágenes automáticamente o bien, que éstas permanezcan tal y como el detector las adquirió. En caso de que se escoja la opción de que las imágenes sean corregidas automáticamente, no queda establecido en ningún sitio las operaciones a las cuales fueron sometidas las imágenes [ShadoCam 2007], por lo tanto, la información es irre recuperable.

Como se había mencionado, el detector de pánel plano es un detector de fotodiodos CMOS, este tipo de detectores también son llamados sensores de pixeles activos. Este tipo de dispositivo mide directamente un cambio en el voltaje en el pixel, correspondiente a la carga que será traducida a señal. Este modo de operación tiene muchas ventajas, sin embargo, una importante desventaja es la falta de linealidad en la curva de respuesta, ya que por el tipo de amplificador utilizado, éste superpone las no linealidades a la ganancia del detector en la curva de respuesta [Rad-icon 2003-1]. La curva de respuesta es de forma sigmoide para altas y bajas señales y una región lineal al centro, como se muestra en la figura 15. A bajas señales UAD la curva se puede aproximar por una función cuadrática, posterior a esta región existe una en la que el detector responde de forma prácticamente lineal y una región de saturación a altas UAD.

Para corregir las imágenes existe un algoritmo estándar que corrige la falta de uniformidad tanto del haz de rayos X como la falta de uniformidad de la respuesta del detector de pánel plano y elimina la señal debida a la corriente oscura.

Las correcciones de uniformidad son dos: por offset, que es la que se refiere a la corriente oscura del detector y la de ganancia, que es la imagen usada para uniformizar por respuesta del detector y la forma del haz. La corrección por offset se hace simplemente restando la señal por corriente oscura pixel a pixel. En este trabajo la imagen que sólo es corriente oscura, sin rayos X es llamada imagen *dark* o "*dark scan*," por como se conoce comúnmente en la literatura, las imágenes *dark* serán abreviadas como imágenes **D**. En cambio, la corrección por ganancia se hace adquiriendo una imagen plana del campo, es decir, es una imagen que no tiene objetos y que cada pixel, en promedio, tiene la misma señal; esta imagen es llamada o imagen *flat* o "*flat scan*", que se abreviará como

imagen F . La imagen F se escoge de tal manera que los parámetros de adquisición son iguales a los de la imagen que se desea corregir. El proceso de corrección propuesto por el fabricante consiste en hacer el cociente de una imagen (con objeto o sin objeto) entre el promedio de varias F , y posteriormente multiplicar por la señal neta promedio [Rad-icon 2003-1]. Con este método se eliminan posibles deficiencias en la respuesta de los paneles del detector o falta de uniformidad en el haz.

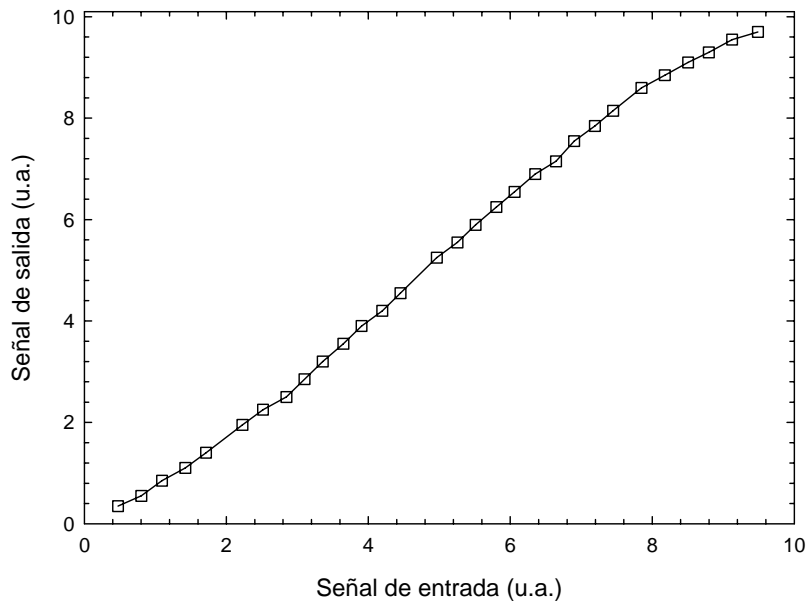


Figura 15.- Esquema de la respuesta del detector

Esta corrección es válida en el intervalo en el que el detector se comporta de manera lineal. En caso de estar en los puntos de baja señal salida, se recomienda hacer una corrección polinomial [Rad-icon 2003-1]. Trabajar en la zona cercana a la saturación no es lo más óptimo, puesto que la respuesta en esa región tampoco es lineal y la corrección no es aplicable. Además, lo más probable es que puede existir pérdida de información. Para evitar trabajar cerca de la zona no lineal, y lejos de la saturación, se recomienda trabajar en el intervalo de señal del 25% y 50% del máximo [ShadoCam 2007]. En este trabajo se procura trabajar en la zona lineal, puesto que sólo allí es aplicable la corrección. Sin embargo, para una calidad de haz específica se cae en la zona no lineal.

Para el análisis de las imágenes, no se utilizó el programa del detector y tampoco se realizó la corrección dada por el mismo. En general el tratamiento a las imágenes se hizo con programas escritos en MATLAB. Para el despliegue y conversión de imágenes a formatos compresibles, o

cambio de tamaño del archivo se utilizó el programa ImageJ, los parámetros para importar las imágenes fueron los mencionados anteriormente.

2.2 Calidad de imagen

En radiología diagnóstica se considera una imagen como buena a aquella que permite hacer un diagnóstico acertado [Bushberg 2002]. Aunque esta definición puede generar criterios subjetivos (en particular asociados a la experiencia de la persona que interpreta la imagen), existen parámetros medibles y objetivos en una imagen que pueden ser asociados a la calidad de la misma. Estos parámetros están dados en términos de las llamadas *funciones de transferencia*, y pueden dividirse en funciones de transferencia de primero y segundo orden. Las funciones de transferencia de primer orden son:

- Contraste
- Resolución espacial
- Ruido

Las de segundo orden son:

- Función de transferencia de modulación (MTF)
- Poder espectral
- Detectabilidad cuántica

En la introducción de este trabajo se definieron de manera muy general los conceptos de resolución espacial y resolución en contraste. A continuación se define el ruido así como sus efectos en la calidad de imagen.

2.2.1 Ruido

La sucesión de eventos involucrados en todo el sistema es aleatoria. La generación de rayos X, detección de rayos X, conversión de fotones de rayos X a luz visible, etc. Cada etapa del sistema puede describirse con un modelo estadístico, es decir se encuentra dominado por una función de probabilidad (fp) conocida. Cada fp tiene un valor promedio, que se denomina como media, pero éste valor no es el valor de todas las medidas hechas. Todas las medidas realizadas o la mayoría

discrepan de la media, y el promedio de la variación de las medidas de la media es la desviación estándar. Si las medidas están cercanas a la media, la desviación estándar es pequeña. Si los datos tienen muchos valores que se alejan del valor de la media, la desviación estándar es grande. A la desviación estándar de la señal es una medida del ruido del sistema.

El efecto del ruido en una imagen puede derivar en la pérdida de información, ya que éste puede afectar la resolución en contraste y la resolución espacial. En la imagen (A) de la figura 16 se aprecian perfectamente las interfaces entre los niveles de gris y la frontera de la espiral. En cambio, en la imagen (B) las interfaces entre niveles de gris no son tan apreciables y en las regiones de poco contraste la frontera entre la espiral y el fondo no se puede definir tan fácilmente.

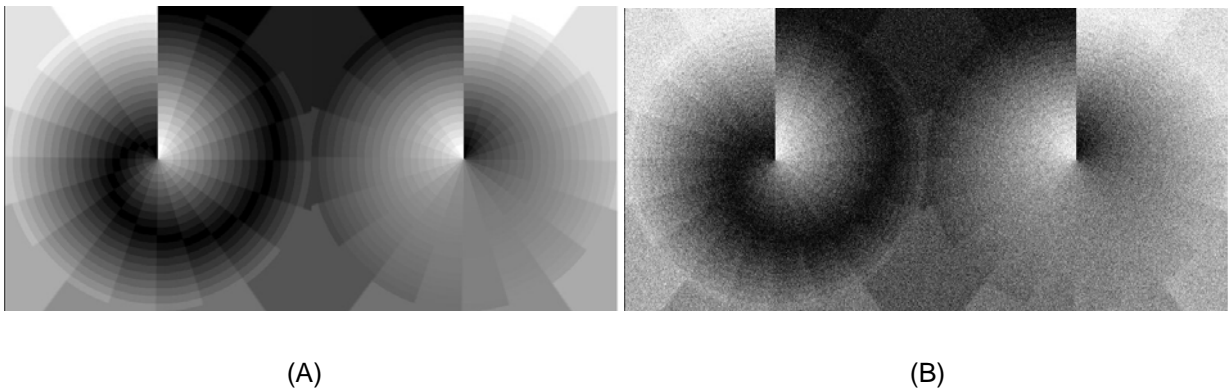


Figura 16.- Efecto del ruido en la resolución en contraste y la resolución espacial [Ori 2007], el ruido se añadió artificialmente con ImageJ

Por lo tanto, lo deseable en el sistema es que se mantenga el ruido al mínimo. El sistema es un sistema en cascada, es decir, todas las etapas involucradas tienen una fp distinta, pero el detector como conjunto puede ser descrito con una función de probabilidad de tipo Gauss [Rodríguez 2006]. Sin embargo, así como existe una transferencia de señal, existe una transferencia de ruido de una etapa a otra. Es decir, en la detección de rayos X hay ruido, en la conversión de rayos X a luz visible hay transferencia de señal y transferencia de ruido, en la conversión de señal a carga, hay transferencia de señal y transferencia de ruido y sucesivamente en todos los sistemas. El comportamiento del ruido, en función de la señal, que va a dominar en el sistema va a ser determinado por el ruido generado por la etapa que tenga el peor cociente señal-ruido, es decir, la estadística con cociente señal-ruido menor va a ser la que va a predominar en el sistema⁴.

⁴ Este efecto en la literatura es conocido como *quantum sink* [Smith 2002].

En este trabajo se estudia el comportamiento del ruido como una *función de transferencia* de primer orden. La teoría involucrada con las *funciones de transferencia* de segundo orden de ruido (poder espectral⁵) sobrepasan el objetivo de este trabajo.

2.2.2 Función de transferencia de modulación

La función de transferencia de modulación (MTF) es la única función de transferencia de segundo orden que se va estudiar en este trabajo. La MTF asocia dos conceptos importantes, la resolución espacial y el contraste; asimismo toma en cuenta que la calidad de imagen es dependiente de éstas.

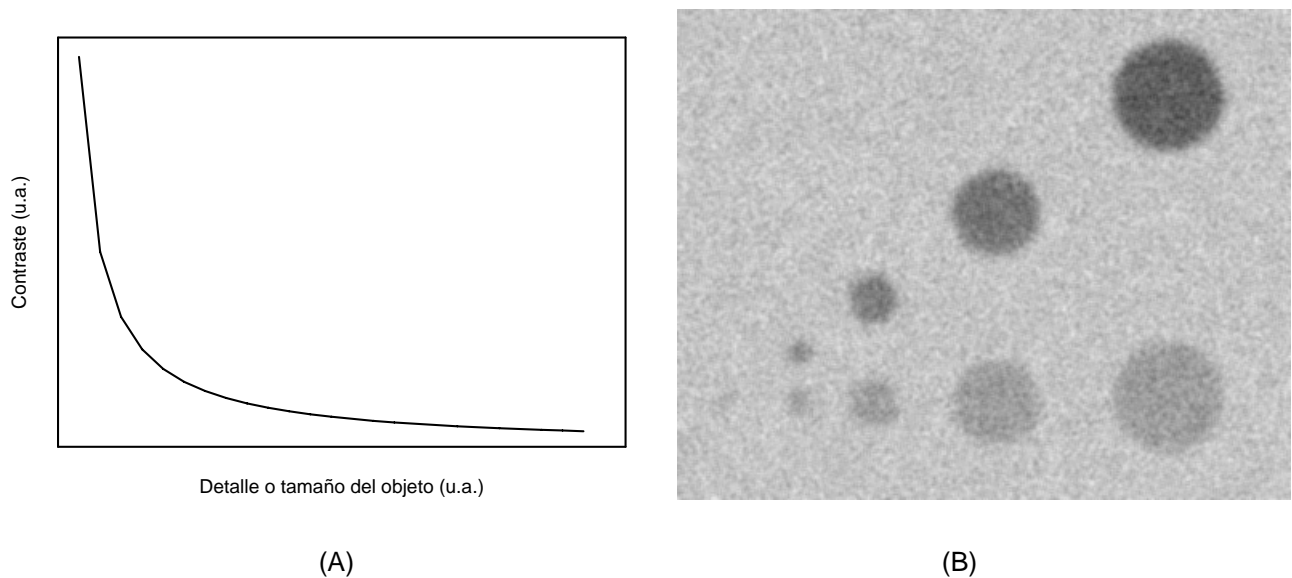


Figura 17.- Una curva detalle-contraste típica de un sistema formador de imágenes, es una medida cualitativa para medir la dependencia del contraste con la resolución espacial

Una forma cualitativa de relacionar la resolución espacial y el contraste es por medio de las curvas contraste-detalle (C-D)⁶ [Bushberg 2002]. Una curva C-D típica se muestra en la figura 17 (A). El eje horizontal está asociado al tamaño del objeto y el eje vertical es el contraste en la imagen. La curva es la frontera entre los objetos que pueden ser vistos y los que no se pueden distinguir, lo que se encuentra por debajo de la curva son objetos que no son distinguibles en la imagen. Lo que la curva

⁵ En la literatura se abrevia NPS, acrónimo de *noise power spectrum*

⁶ En la literatura se denominan contrast-detail curves

C-D demuestra es que para ver objetos pequeños, es necesario tener un alto contraste (ver figura 17 (B)), en cambio si el objeto es grande, el contraste puede disminuir y éste puede seguir observándose. Estas curvas se derivan por simple inspección de algunos maniqués, lo que implica que de observador a observador la curva va a cambiar.

Para poder asociar la resolución espacial y el contraste en una imagen y tener una medida cuantitativa del sistema se mide la función de transferencia de modulación. La función de transferencia de modulación se define como la transformada de Fourier de la función de respuesta a un punto⁷ (ecuación 4). Y por definición, a frecuencia espacial cero el valor de la MTF es 1 [Barret 1981].

$$MTF(u, v) = |\mathfrak{F}(psf(x, y))| \quad (4)$$

Cada sistema tiene una función de respuesta a un punto. Esta función de respuesta a un punto es la forma en la que el sistema convierte un objeto real que es considerado un punto a una imagen que debería ser puntual. Cualquier objeto que se encuentre en la imagen va a ser la convolución de la función de la respuesta a un punto con la distribución del objeto [Rossmann 1969]. Calculando la transformada de Fourier de la función de respuesta a un punto se obtiene la función de transferencia de modulación del sistema [Barret 1981]. Es decir, se puede obtener la función de transferencia de modulación del detector y del monitor de forma separada, y la función de transferencia de modulación total (del sistema) es el producto de las dos, en el espacio de Fourier, ya que el sistema es lineal.

Si se tiene la PSF del sistema y se calcula la transformada de Fourier en dos dimensiones, la MTF calculada sería la total del sistema, es decir, la función de transferencia en dos dimensiones. Si el sistema es isotrópico, la PSF va a ser la misma en cualquier dirección. En caso de que la PSF no sea la misma en todo el sistema se dice que éste es no estacionario y que no sea uniforme con respecto a la dirección se dice que el sistema es no isotrópico [Bushberg 2002].

Obtener una imagen puntual es una situación no trivial, por lo tanto la medición de la MTF de un sistema es un problema que no siempre puede ser resuelto fácilmente. Por lo que muchas veces se utiliza un patrón de barras⁸ (LPG). Sin embargo, la función que se obtiene por este método no es propiamente la MTF del sistema, puesto que lo que se está midiendo es la función de respuesta a una

⁷ PSF por sus siglas en inglés (point spread function)

⁸ En inglés el término es line pair gauge

onda cuadrada, a diferencia de la MTF, que es la función de respuesta a ondas sinusoidales. A bajas frecuencias la transformada de Fourier de la LPG es una buena aproximación, sin embargo; a altas frecuencias la LPG comienza a sobreestimar la MTF. Por lo tanto, si lo que se busca es medir la MTF del sistema con precisión, no se puede optar por este método [Smith 2002].

Para medir la función de transferencia de modulación se pueden usar la función de respuesta a un punto, como se había descrito anteriormente. Sin embargo, el obtener un objeto que represente físicamente un punto es muy difícil de fabricar. Por lo tanto, se puede obtener la función de respuesta a una línea o función de respuesta a un borde. En el caso que se utilice la función de respuesta a una línea, se pone un objeto tal que la imagen de éste sea una línea. Una vez que se obtiene la función de respuesta a una línea se calcula la transformada de Fourier de ésta y se obtiene la MTF en dirección perpendicular a la que se colocó la línea [Bushberg 2002]. Fabricar un objeto lineal es mucho más sencillo que un objeto puntual, por lo que muchas veces se opta por utilizar este método.

A pesar de que es más sencillo medir la función de respuesta a una línea, existe un tercer método que simplifica aún más la medición y la fabricación del objeto al que se le va a obtener la imagen. Este método es la función de respuesta a un borde (ESF, por sus siglas en inglés). Una vez que se mida la ESF se calcula la derivada de ésta y lo que se obtiene es la función de respuesta a una línea [Fujita 1992]. A la función de respuesta a una línea se le calcula la transformada de Fourier y así se obtiene la MTF en una dirección (ecuación 5).

$$\begin{aligned}
 LSF(x) &= \frac{d}{dx}(ESF(x)) \\
 MTF(u) &= |\mathfrak{F}(LSF(x))|
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

Es importante mencionar que pequeños efectos en el análisis de la función de respuesta a un borde, va a derivar en efectos en la función de transferencia de modulación [Jeon 2006], como se muestra en la figura 18. En medidas experimentales lo anterior se ve reflejado en el tratamiento del ruido. De forma ideal, la función de respuesta a un borde no debería tener ruido, para eliminarlo, se hace un ajuste de alguna función analítica, sin embargo, hacer este ajuste puede tener efectos directos en la MTF (ver figura 18).

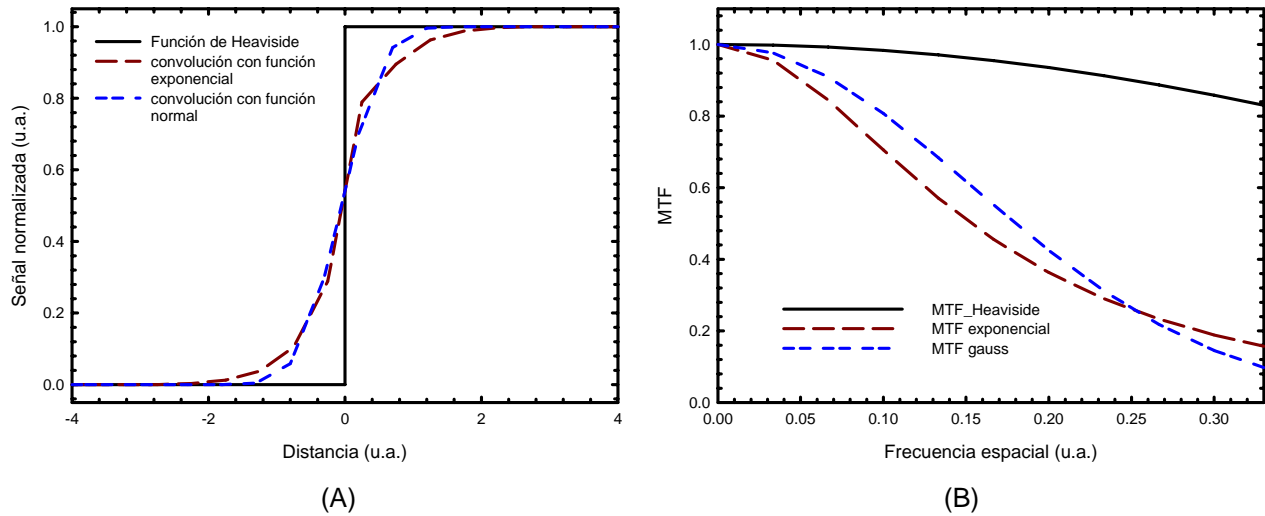


Figura 18.- Efecto del análisis de la ESF en la MTF. En la gráfica (A) se simula un borde (línea continua), al borde se le aplica una convolución con dos funciones distintas, que muestran un ligero cambio con respecto al borde original, sin embargo el efecto es muy considerable al calcular las MTF.

Un problema común al medir la MTF por medio de la respuesta a un borde o a una línea es el efecto de falta de resolución en el muestreo⁹ de la ESF. Para evitar este efecto, lo que se busca es sobremuestrear la función. Para tener la imagen sobremuestreada al momento de tomar la imagen del borde, éste se inclina un poco (menos de 10°) con respecto a la dirección a la que se coloca el borde o la línea [Fujita 1992] de tal manera que se cubran distintas áreas de los pixeles en una misma adquisición.

Es importante mencionar que la MTF medida en este trabajo es la correspondiente al sistema completo, la matriz de los fotodiodos y la pantalla centelladora. Una MTF ideal debería mantenerse constante sobre todas las frecuencias. Es decir, debería ser uno (a frecuencia espacial cero, la MTF vale 1). Sin embargo, por el hecho de utilizar un detector que es una matriz formada por pixeles, esto se va a reflejar en la MTF. La LSF de un objeto que sólo cubre una columna de pixeles, puede ser modelada por una función de Heaviside, suponiendo que hay una respuesta perfecta en el detector. Al calcular la transformada de Fourier del ajuste de la LSF, tenemos que la MTF está dada por la ecuación 6.

⁹ El término en inglés es aliasing

$$LSF(x) = \begin{cases} 0, & |x| \geq a \\ 1, & |x| < a \end{cases} \quad (6)$$

$$\Rightarrow MTF(u) = |\mathfrak{F}(LSF(x))| = \left| \frac{\sin(a\pi u)}{a\pi u} \right|$$

Donde a es el ancho del pixel, que en este caso son $48 \mu\text{m}$. El tamaño del pixel define el tamaño mínimo de un objeto que puede ser resuelto fielmente por el sistema. Un objeto de menor tamaño sería promediado en el pixel, lo que sería equivalente al efecto de *aliasing*. Lo que implica que la frecuencia espacial máxima del sistema está definida por la frecuencia de Nyquist, que en este caso se define a partir del tamaño del pixel,

$$F_N = \frac{1}{2 \times 0.048 \text{mm}} = 10 \frac{pl}{mm} \quad (7)$$

La MTF de la matriz de fotodiodos se muestra en la figura 19. La MTF del sistema completo está dada por el producto de la MTF de la matriz de pixeles por la MTF de la pantalla centelladora, en el espacio real, es la convolución de las PSF de los sistemas. Por lo tanto, si un objeto se describe con una función g , la imagen, G , estará dada por la ecuación 8:

$$G(x) = g(x) \otimes PSF(x) \quad (8)$$

$$\Rightarrow MTF_{total}(u) = MTF_{obj}(u) \times MTF_{ESF}(u)$$

Por la forma en la que se hacen las mediciones, todo es una dirección, en caso de que se desee hacer el procedimiento en dos dimensiones, es necesario obtener la PSF en 2 dimensiones y calcular la transformada de Fourier en dos dimensiones. En este trabajo se midió la MTF total del sistema, pantalla centelladora y matriz de los fotodiodos, en las direcciones horizontal y vertical.

Si se coloca el borde o la línea en dirección horizontal, se obtiene la función de transferencia de modulación en dirección vertical y para obtener la horizontal se debe colocar el borde o la línea en dirección vertical.

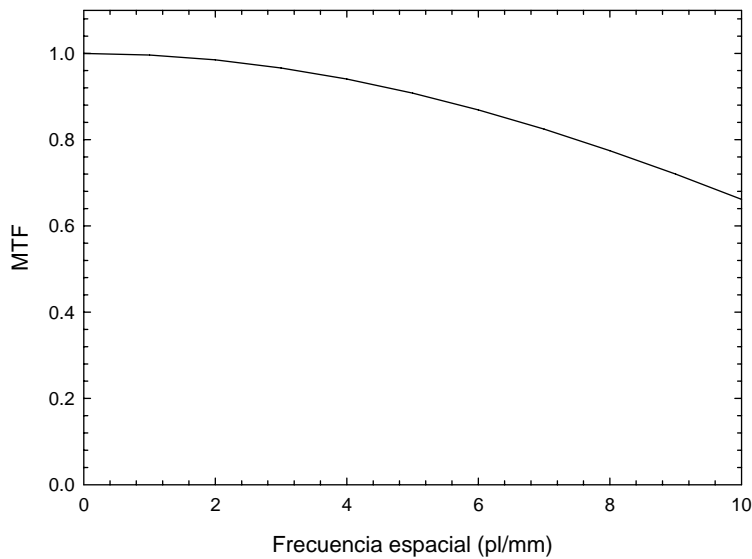


Figura 19.- MTF de la matriz de píxeles

2.3 Geometría del sistema, calidad de imagen en la reconstrucción tomográfica y algoritmos de reconstrucción

Para tener la imagen tomográfica de un objeto, primero se debe hacer la adquisición de las proyecciones del objeto. Las proyecciones del objeto son las imágenes del objeto adquiridas cada cierto ángulo. Como se mencionó anteriormente, las proyecciones son adquiridas con el detector de pánel plano, la resolución espacial de la imagen tomográfica va a depender del algoritmo de reconstrucción utilizado, así como la cantidad de proyecciones usadas [Paulus 2000].

El microCT utiliza una geometría de haz de rayos X de tipo cono. Esta geometría de haz tiene como principal ventaja la adquisición de datos de toda la muestra en una sola exposición (si la geometría del sistema se dispone para tal fin, es decir, si el campo de vista es de las mismas dimensiones o mayores que la muestra). Pero, una de las desventajas de esta geometría de haz es la falta de colimación, lo que implica una detección de fotones dispersados que no es despreciable. Para la geometría de haz de cono el algoritmo de reconstrucción más utilizado es el algoritmo de Feldkamp [Feldkamp 1984] [Paulus 2000], aunque existen algoritmos como retroproyección filtrada corregida y métodos iterativos que también son utilizados [Paulus 2000]. Cada algoritmo de reconstrucción tiene requerimientos específicos en cuanto a parámetros, geometrías etc. En particular, el algoritmo de Feldkamp necesita la ubicación y calibración de puntos específicos en el espacio [Feldkamp 1984].

Por otro lado, para disminuir artefactos generados en la reconstrucción y llevar a cabo la reconstrucción, saber la inclinación del eje de rotación del sistema es muy importante [Song 2001]. La corrección de la inclinación del eje de rotación se realiza a nivel de la imagen ya adquirida, es decir, a nivel del sistema microCT; una corrección perfecta es prácticamente imposible de alcanzar.

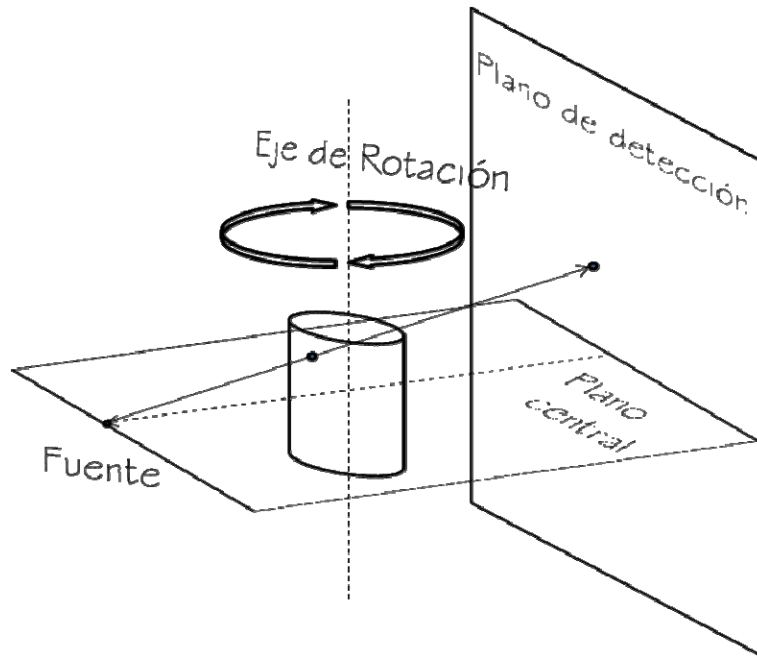


Figura 20.- Esquema de un sistema alineado para aplicar el algoritmo de Feldkamp en las proyecciones [Feldkamp 1984]

Los puntos que deben ubicarse y colocarse en posiciones específicas se muestran en la figura 20. El detector define un plano, que se denomina plano detector, del centro del detector se traza una normal al plano detector que une la fuente de rayos X con el centro del detector (ver figura 20). La línea que une el centro del detector con la fuente se encuentra en un segundo plano, perpendicular al plano detector y paralelo al plano de la mesa, de tal manera que el eje de rotación de la muestra sea una normal a este segundo plano. Este último plano se denomina plano central. El centro de la muestra debe encontrarse en el plano central sobre la línea que une el centro del detector y la fuente. Cuando el sistema cumple con estas condiciones, se establece que el sistema se encuentra alineado y listo para aplicar la reconstrucción con el algoritmo de Feldkamp [Feldkamp 1984].

La alineación del sistema debe realizarse con la finalidad de no agregar artefactos a la reconstrucción tomográfica. En este trabajo se desarrolló un protocolo para realizar el desplazamiento de la muestra, en el plano central. Es decir el eje de rotación de la muestra se moverá una distancia finita sobre el

plano central, que es calculada. El mismo procedimiento permite calcular la inclinación del eje de rotación, esta corrección se realiza en las imágenes digitales. El efecto de la inclinación en el eje de rotación puede generar artefactos en el momento de la reconstrucción (figura 21).

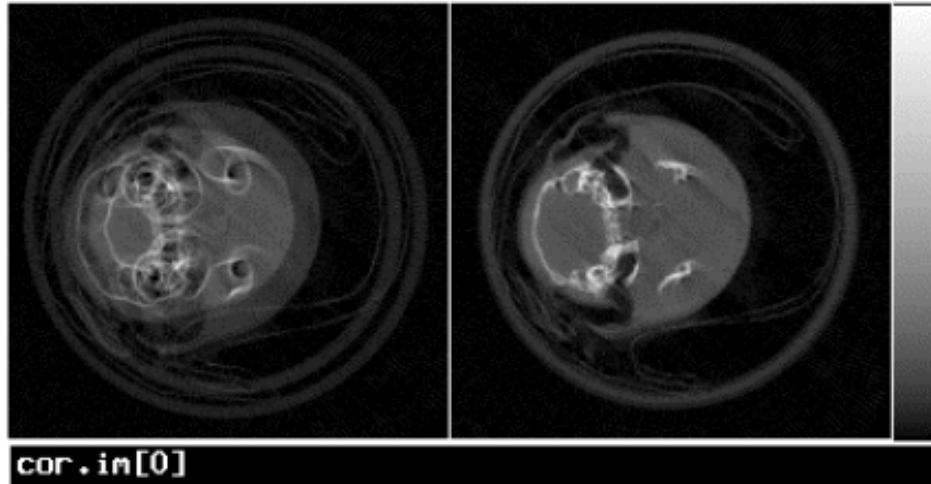


Figura 21.- Imagen tomográfica con un sistema no alineado (imagen izquierda) y con corrección de la inclinación del eje de rotación (imagen derecha) [Song 2001]

2.3.1 Geometría del sistema

La geometría del sistema microCT es un factor determinante en la calidad de imagen de las proyecciones y de las imágenes tomográficas. Para establecer la geometría del sistema es necesario tomar en cuenta la apertura del haz, así como las características físicas de la fuente y del detector. Ya que se desean obtener imágenes de objetos muy pequeños, la resolución espacial debe ser lo más alta posible, lo que implica que de ser posible una magnificación desde la adquisición de las imágenes, sería de mucha utilidad, tomando en cuenta que en estos casos el campo de vista disminuye.

El factor de magnificación, denotado por la letra M , se deduce por geometría, y está dado por el cociente de la ecuación 9:

$$M = \frac{TO'}{TO} \tag{9}$$

Donde TO' es el tamaño del objeto en la imagen y TO es el tamaño real del objeto. En términos de la geometría del sistema, el cociente de magnificación está dado por la ecuación 10, la deducción se presenta en el apéndice 1

$$M = \frac{DFD}{DFO} \quad (10)$$

Donde DFO es la distancia fuente objeto, DFD es la distancia fuente detector.

La resolución espacial máxima del detector es de aproximadamente 50 μm , este valor se obtiene a partir del tamaño del pixel. Pero, como se había mencionado, debe considerarse que la mancha focal del tubo de rayos X que se utiliza a lo largo de este trabajo tiene dimensiones de 35 μm , que en condiciones ideales debería ser puntual. Por lo que la penumbra generada por ésta no debe exceder los 50 μm . Si la penumbra generada por la mancha focal fuese mayor que 50 μm , estaríamos generando borrosidad, lo que implica que se reduce la resolución espacial desde la adquisición de las proyecciones, lo que desembocaría en una pérdida de calidad de imagen en la reconstrucción tomográfica.

Para obtener los intervalos útiles en las distancias se fija la DFD dejando variables la distancia fuente objeto y distancia objeto detector. La distancia fuente detector se fija a partir del campo de radiación del haz y área activa del detector. Se puede demostrar que la penumbra o sombra generada por las dimensiones de la mancha focal depende sólo de la geometría del sistema (distancia fuente objeto y distancia objeto detector) y no depende del tamaño del objeto; la demostración se presenta en el apéndice 1. Por lo tanto, es importante establecer límites en las posiciones de la fuente, el detector y la muestra, para minimizar el efecto de la penumbra y que ésta no sea mayor al tamaño del pixel y crear artefactos a la imagen tomográfica. La condición que se debe cumplir para disminuir en la medida de lo posible los efectos en la resolución espacial debido a la penumbra se muestra en la ecuación 11.

$$p = \frac{DOD}{DFO}(0.0035\text{cm}) \leq 0.0048\text{cm} \quad (11)$$

2.3.2 La reconstrucción

La imagen tomográfica es la vista axial de algún objeto, es decir, es una rebanada de los objetos que observamos. Previo a cualquier reconstrucción existe una manera de desplegar la información que no tiene una aplicación clínica, pero contiene toda la información necesaria para realizar la reconstrucción, este despliegue es llamado sinograma [Bushberg 2002]. En un sinograma el eje vertical corresponde al número de proyecciones, es decir si se hicieron 20 proyecciones, la matriz que

tenga la información del sinograma constara de 20 renglones. Las columnas corresponden al tamaño de la matriz de cada proyección en la dirección horizontal.

Por ejemplo, se crea un maniquí con ayuda de un programa CTSim, [CTSim 2007] se crea el maniquí de Herman (figura 22), a éste se le hace una adquisición tomográfica.



Figura 22.- Maniquí de Herman [CTSim 2007]

El sinograma se va a ver de forma distinta si hacemos distinta cantidad de proyecciones (figura 23). Y como se había mencionado, al tener una menor cantidad de proyecciones, la reconstrucción es de menor calidad y más ruidosa (figura 24), en comparación con una que tenga una gran cantidad de proyecciones.

A pesar de que las dos imágenes tienen una buena calidad, puesto que provienen de una simulación, es evidente que la reconstrucción de 180 proyecciones es más ruidosa y por lo tanto, de menor calidad (figura 24). En esta imagen va a haber una disminución en resolución espacial y resolución en contraste, por lo que podría optarse por una mayor cantidad de proyecciones. Sin embargo, debe estar presente en el experimento que al tener una mayor cantidad de proyecciones la dosis depositada a la muestra aumenta, lo que implica que si lo que se busca es no perturbar el sistema con la radiación, es posible que no se puedan tener tantas proyecciones como se desea.

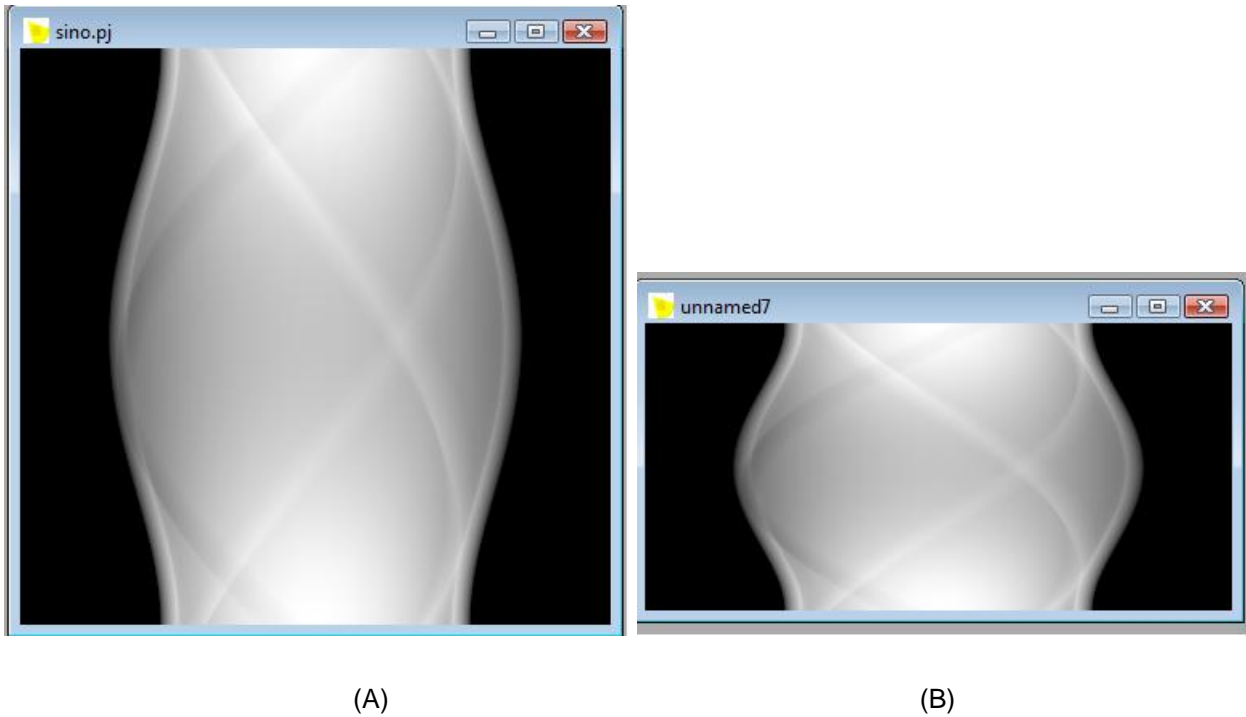
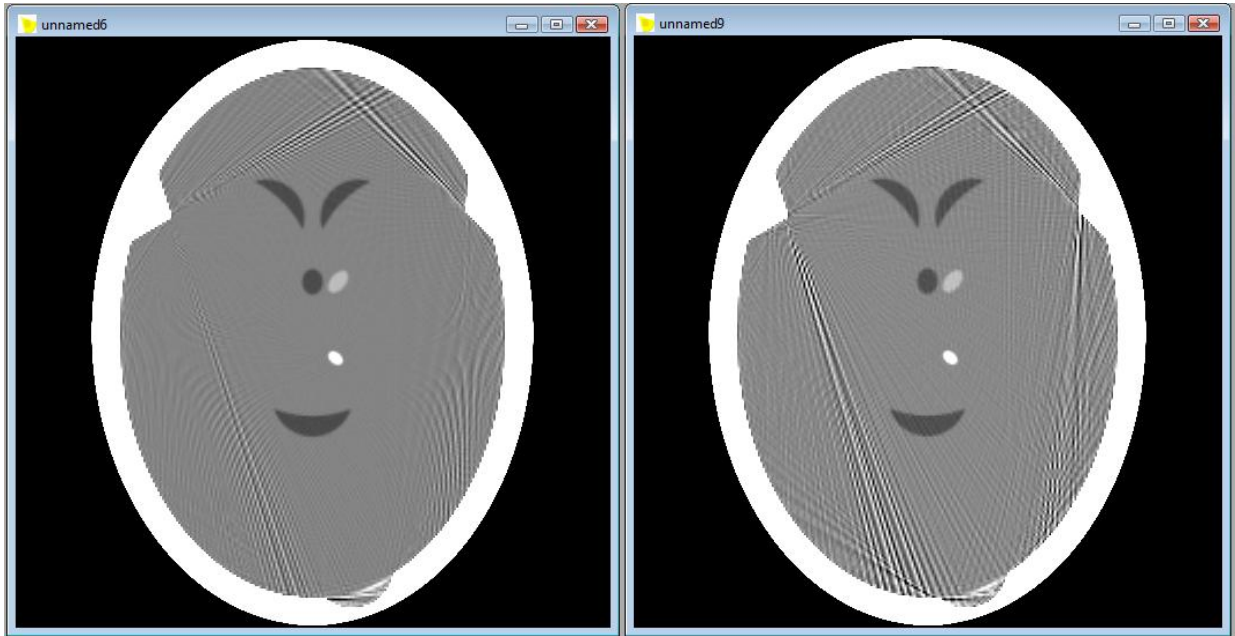


Figura 23.- Sinogramas del maniquí de Herman, 360 proyecciones (A) y 180 proyecciones (B) [CTSim 2007 2001]

Como consecuencia, al diseñar una adquisición tomográfica o un tomógrafo se debe tomar en cuenta que la fuente debe tener un espectro de emisión que sea el preferente con el de interacción del detector, y si éste último genera una señal lineal, la corrección de las imágenes se simplifica de manera significativa. El detector debe generar proyecciones de alta calidad, buena resolución espacial y resolución en contraste para tener una buena imagen tomográfica. Se debe tener una cantidad mínima de proyecciones, sin embargo, para todos los parámetros mencionados no se debe descartar la dosis depositada en la muestra, así como el tiempo de adquisición. Hay que recordar que el objetivo del proyecto es obtener imágenes *in vivo* de sistemas biológicos, y no perturbarlos al extraer información.



(A)

(B)

Figura 24.- Reconstrucción tomográfica a partir de 360 proyecciones (A) y 180 proyecciones (B).

Capítulo 3. La evaluación del detector

Como parte de la evaluación del microCT se estudia el comportamiento del detector, sus propiedades, así como la señal que éste genera. En el estudio de la señal generada se hace un análisis a primer orden del ruido y de las propiedades del detector. También se mide la función de transferencia de modulación. A menos que se especifique un cambio, todos los resultados que se reportan en esta tesis se adquirieron con 1 segundo de integración en el detector y con el haz generado por un tubo de rayos X con ánodo de tungsteno filtrado por 1mm de aluminio.

3.1 Estabilidad y reproducibilidad de la respuesta del detector

Cualquier tipo de experimento y medida que se realice, debe tener el máximo nivel de reproducibilidad, con cualquier clase de equipo. En nuestro caso, la calidad de imagen debe mantenerse en un nivel estable y debe ser reproducible con las mismas condiciones de operación del equipo para dos experimentos distintos. Por lo tanto, el detector y el tubo de rayos X deben tener comportamientos estables y completamente reproducibles.

Como se ha mencionado en la sección 2.1.4, el detector tiene varios modos de adquisición; uno de ellos es tomar una imagen en un tiempo de integración fijo. Al conjunto de imágenes adquiridas cada vez que se ejecuta el programa de operación del equipo (sección 2.1.3) de forma sucesiva se llama secuencia. El número de imágenes en cada secuencia es definido desde el programa de operación del equipo y no necesariamente todas las secuencias tienen la misma cantidad de imágenes. Si la secuencia incluye al objeto de estudio y cada imagen corresponde a un ángulo diferente, entonces se tiene una secuencia tomográfica, y a cada imagen de esa secuencia se le llama proyección. Un estudio completo incluye al menos un *flat scan*, un *dark scan*, y una secuencia tomográfica que cubra al menos 180° del objeto. En nuestro caso las secuencias tomográficas cubren 360°.

De las imágenes adquiridas a lo largo del trabajo, se notó que el algoritmo de corrección no funcionaba con algunas imágenes de una secuencia tomográfica. Analizando con cuidado todas las secuencias (*flat*, *dark* y tomográficas) se notó que las primeras imágenes tienen una señal promedio sensiblemente distinta al resto. Para determinar qué sucede con el detector se estudiaron las

imágenes F de una secuencia (figura 25); se hicieron restas sucesivas de una secuencia *flat scan* y se analizaron los resultados.

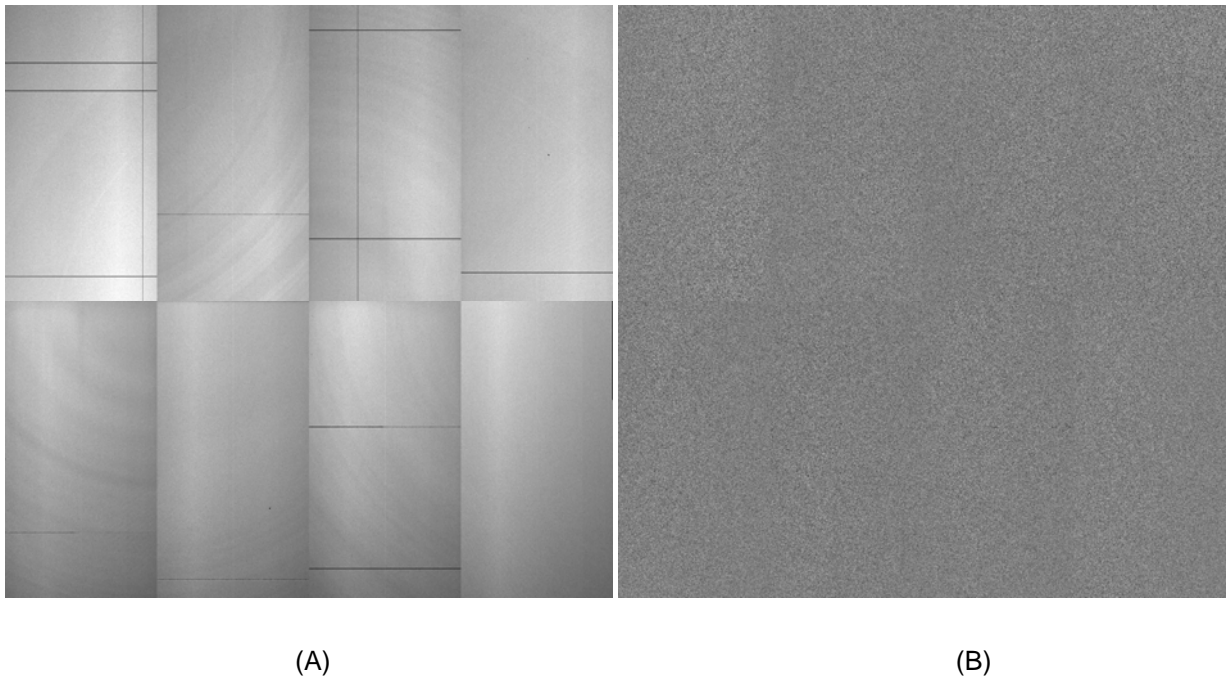


Figura 25.- Resta de imágenes sucesivas, F_2-F_1 (A) y F_3-F_2 (B). Las condiciones de operación son 30 kV y 0.5 mA. En la imagen A hay estructura, situación que al menos no es apreciable en la imagen B

Como resultado de la sustracción de dos imágenes que fueron adquiridas bajo las mismas condiciones, se espera una imagen sin estructura, de ruido aleatorio y que el valor del promedio de los píxeles sea cercano a cero (no tiene que ser estrictamente cero, debido a fluctuaciones estadísticas). Al calcular transformada rápida de Fourier de la sustracción, con ayuda de ImageJ, se verifica que al menos una de las imágenes tiene estructura (figura 26). En la imagen A de la figura 26 se observa que existe una clara estructura, que en la imagen B no hay.

De lo anterior se concluye que en una misma secuencia de adquisición no existe reproducibilidad en al menos una de las dos primeras imágenes obtenidas. Estos efectos de falta de reproducibilidad en las secuencias pueden deberse a que el tubo de rayos X o el detector o ambos necesitan un tiempo para estabilizar su respuesta.

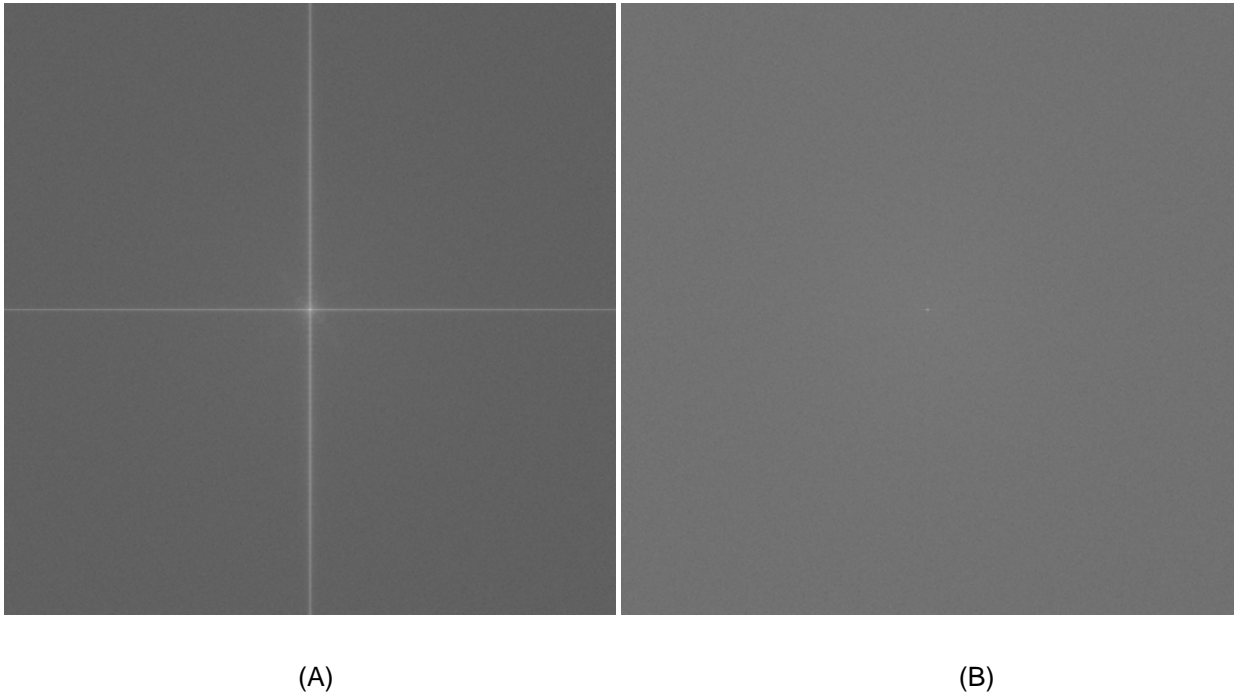


Figura 26.- Transformada rápida de Fourier de las imágenes de la figura 25. En (A) se observa estructura, lo que confirma que en la imagen (A) de la figura 25 también la hay.

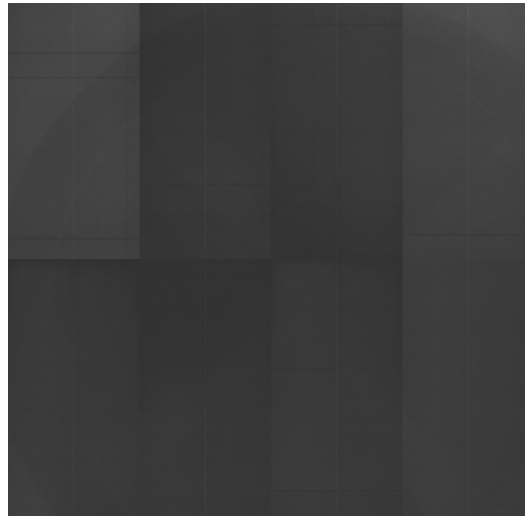
Para poder determinar si la fuente de la falta de reproducibilidad de las imágenes es el tubo de rayos X o el detector, se analizaron imágenes **D**, recordando que las imágenes **D** son imágenes de ruido electrónico (dark scan). A una secuencia de imágenes **D** se le aplicó el mismo procedimiento que con las imágenes **F**, es decir, se realizó la resta de imágenes sucesivas de una secuencia. Como en la adquisición de estas imágenes el tubo de rayos X no está involucrado, se determina si el problema proviene del tubo o del detector. Las imágenes restadas se muestran en la figura 27.

Nuevamente, se espera obtener imágenes en las que la señal promedio es cero, y que lo que aparezca en la imagen sea ruido. Sin embargo, se aprecia que el valor promedio de la señal es distinto para cada imagen resultado. Esto significa que el tubo de rayos X no es el causante de la falta de reproducibilidad, por lo tanto es un efecto debido al detector. Para determinar si el comportamiento del detector es estable y a partir de qué momento, se hizo la resta sucesiva de una secuencia de 10 imágenes **D** y se calculó el valor medio de la señal, teniendo los resultados que se muestran en la tabla 2.



(A)

(B)



(C)

Figura 27.- Resta de imágenes D sucesivas, D_2-D_1 es A, D_3-D_2 es B y C D_4-D_3 . Hasta la imagen C el valor promedio de la resta es cercano a cero.

Una gráfica del promedio de la señal en función del número de imagen resultado de la resta demuestra el comportamiento del detector conforme se adquiere una serie de imágenes (figura 28).

Tabla 2.- Resultados de la resta sucesiva de una secuencia de imágenes **D**

No. Imagen resultado	resta	media	Desviación estándar
1	di2 - di1	-15.5	7.09
2	di3 - di2	50.09	23.11
3	di4 - di3	2.9132	1.7952
4	di5 - di4	-0.0654	1.0812
5	di6 - di5	1.3569	1.3916
6	di7 - di6	-4.1887	3.4274
7	di8 - di7	1.7918	1.4184
8	di9 - di8	-0.1069	1.0316
9	di10 - di9	0.3057	1.0407

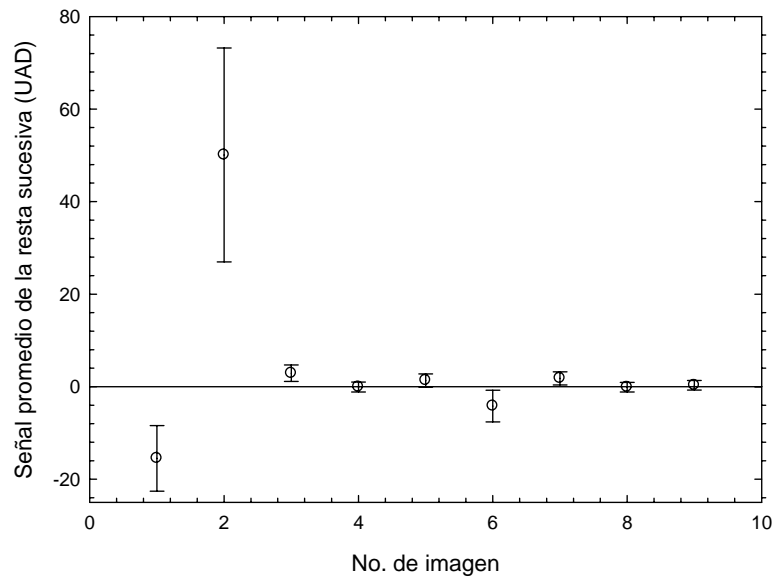


Figura 28.- Valor promedio de las imágenes resultado. La barra de error corresponde a $\pm 1\sigma$ (ver tabla 2)

Del experimento se concluye que el detector se estabiliza a lo largo de la secuencia, sin embargo, se deben eliminar por lo menos tres de las primeras imágenes de cada secuencia que se adquiera, ya que la estabilización se presenta hasta la tercera imagen resultado de la resta de la secuencia de imágenes (ver tabla 2). Es necesario y muy importante establecer a partir de qué imagen de la secuencia el detector se comporta de una forma reproducible, al menos de la figura 28 se observa que

a partir de la cuarta imagen resultado el detector se comporta de forma reproducible, sin embargo, es posible que en la imagen 3 de la secuencia el detector ya haya alcanzado la estabilización.

Por lo tanto, se analizaron dos renglones de 10 imágenes **D** adquiridas en una misma secuencia mediante los perfiles. Un perfil es una gráfica del valor de la señal en función de la posición, se puede graficar un perfil horizontal, que sería el valor de la señal a lo largo de un renglón, o bien un perfil vertical, que en este caso, es el valor de la señal en una columna. Para el estudio de las imágenes de la secuencia se graficaron los perfiles de dos renglones.

Los renglones fueron los mismos para cada imagen, éstos fueron el 512 y el 1500, se escogieron de manera aleatoria, sin embargo, se quiso estudiar las dos regiones del detector de panel plano por separado (sección 2.1.4), la hilera superior de paneles así como la inferior. Las gráficas se muestran en la figura 29.

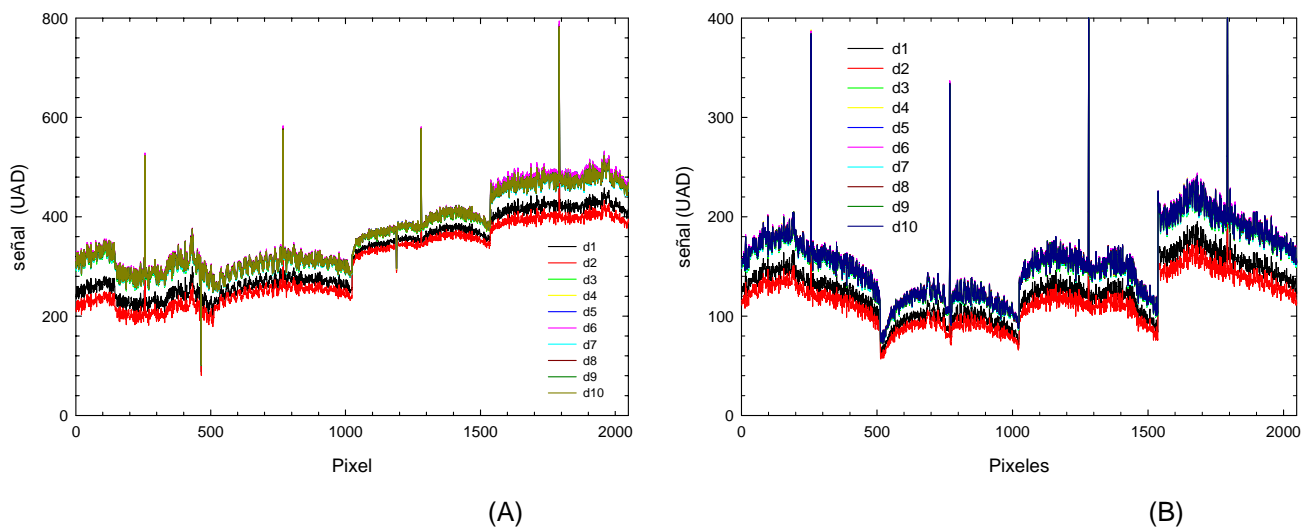


Figura 29.- Perfiles de imágenes **D** de una misma secuencia, gráfica (A) se muestra el perfil del renglón 512 y en la gráfica (B) se muestra el perfil 1500. Se observa que hasta la tercera imagen de una misma secuencia existe estabilidad en el detector.

De la figura 29 se muestra que el detector comienza a comportarse de una forma reproducible a partir de la tercera imagen de una misma secuencia, ya sea que la imagen sea generada por rayos X (un *flat scan* o secuencia tomográfica), o bien sea una imagen de ruido electrónico (*dark scan*). Como conclusión del experimento, en cualquier secuencia de imágenes que se adquiera con este detector, las primeras dos imágenes deben ser desechadas o consideradas no reproducibles.

3.2 Corrección de las proyecciones

3.2.1 Análisis de pixeles defectuosos

Como se menciona en la sección 2.1.4, cada pánel responde de forma distinta a un mismo estímulo, y todos los p neles tienen pixeles defectuosos. Éstos pueden generar artefactos en la reconstrucción tomográfica. Para evitar este tipo de artefactos, se escribió un programa en MATLAB para realizar, en primer lugar, la identificación de los pixeles defectuosos, y a partir de esa identificación obtener una lista de la ubicación de dichos pixeles, es decir, un mapa. Este procedimiento de ubicación de los pixeles defectuosos solo se hace una vez, ya que los pixeles defectuosos son los mismos en todas las imágenes, independientemente de las condiciones de irradiación, puesto que son defectos inherentes al detector. Una vez que son ubicados espacialmente en la imagen, se escribe una nueva imagen que introduce el valor cero en los pixeles considerados malos. Posteriormente, se hace la interpolación considerando los valores de los pixeles vecinos.

La manera de identificar ya sea pixeles con sobrerrespuesta o subrespuesta, es calculando la norma del gradiente [González 1996]. Para identificar un cambio súbito en los valores de UAD (que puede ser considerado un borde) se aplica la ecuación 12.

$$|\nabla f| = \left[\begin{array}{c} F_x \\ F_y \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \frac{\partial f}{\partial x} \\ \frac{\partial f}{\partial y} \end{array} \right] \quad (12)$$

La ecuación 12 se puede traducir como el valor absoluto de la diferencia de los pixeles vecinos en las dos direcciones, ya que ∂x y ∂y es un pixel horizontal y vertical, respectivamente. Si la diferencia es mayor a un valor umbral, que en este caso se definió como 500 UAD, el pixel se considera defectuoso. Se decidió que el límite fuera de 500 UAD después de analizar las gráficas de las diferencias entre pixeles y verificar que es un umbral tolerable para no considerar como pixel defectuoso la frontera entre p neles. En la figura 30 se muestra un ejemplo de las diferencias de una columna escogida al azar y se grafican los valores absolutos de las diferencias entre renglones.

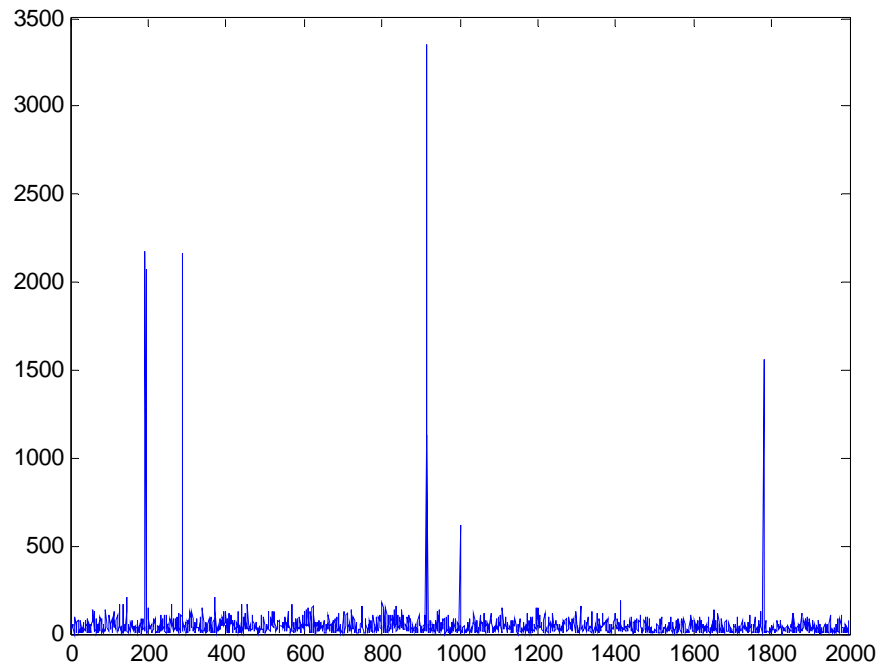


Figura 30.- Valores absolutos de las diferencias entre pixeles de una columna escogida al azar. Se muestra que se puede fijar claramente un umbral para determinar qué pixeles pueden ser considerados defectuosos

Debido a que el detector está construido a partir de paneles individuales, (sección 2.1.4), es posible que existan conjuntos de pixeles defectuosos contiguos, que en ocasiones abarcan una columna o un renglón completo de algún panel. Por lo tanto, si se desea encontrar una columna defectuosa, la diferencia debe hacerse con los pixeles vecinos en dirección horizontal, y de manera análoga para un renglón defectuoso. Lo anterior implica que el programa de las diferencias entre pixeles vecinos debe ejecutarse en dirección horizontal y dirección vertical.

La figura 31 muestra un mapa de pixeles defectuosos en la dirección horizontal, calculado a partir de las diferencias de los vecinos verticales.

Una vez que se ubicaron los pixeles defectuosos y se cambió su valor por el valor cero se escribe una nueva imagen. Se escribió un nuevo programa para que los pixeles que fueran cero en la imagen, fueran interpolados a partir de los valores de los pixeles vecinos. Es decir, si los pixeles vecinos son distintos de cero, se calcula el promedio y éste se escribe en lugar del valor cero. Nuevamente, el programa debe ser ejecutado en dirección horizontal y en dirección vertical. Con este procedimiento se identifica que a pesar de que la cantidad de pixeles defectuosos es un poco menor que el 1%,

conforme se avanza en el trabajo de tesis, se determina que la corrección de este defecto en las imágenes es muy importante en cuanto a los resultados en la calidad de imagen.

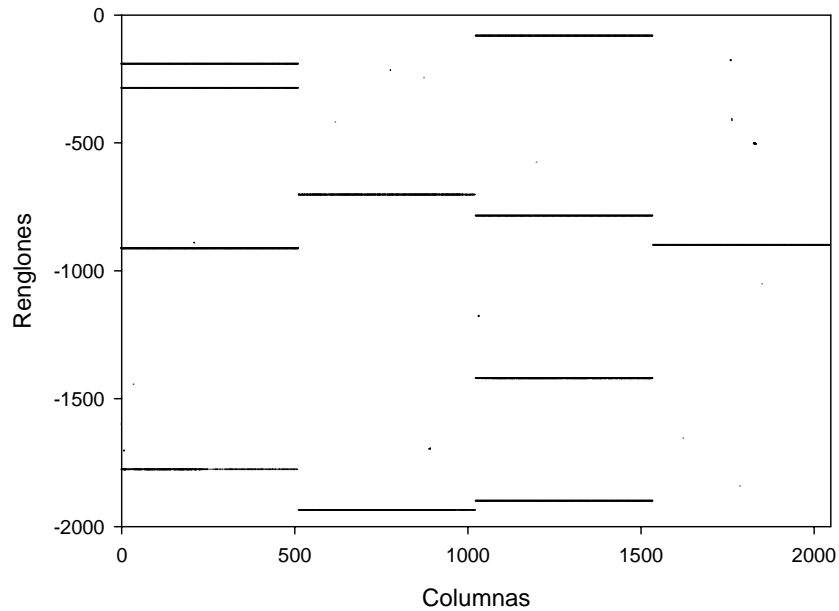


Figura 31.- Pixeles defectuosos en la dirección horizontal.

La interpolación lineal de pixeles demostró tener un inconveniente grande, algunas veces se observa un patrón (figura 32). Lo anterior se debe a que el valor promedio de los pixeles es tan parecido, que es posible identificar qué pixeles han sido corregidos. La corrección a este efecto se hizo tomando en cuenta los valores de los pixeles vecinos; se escoge de forma aleatoria el valor de alguno de los vecinos que sea distinto de cero y se asigna ese valor al pixel [Soberanis 2007]. De esta forma se eliminan patrones y se optimiza el tiempo máquina.

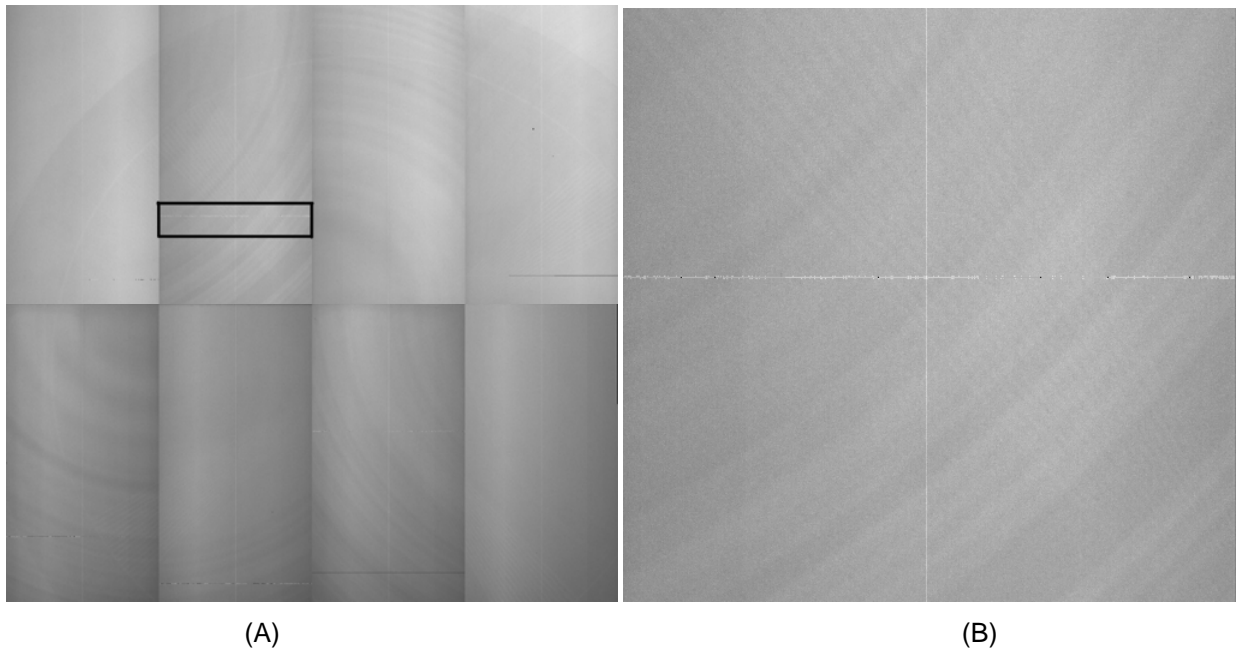


Figura 32.- En la imagen A se muestra el área de interés. B área de interés ampliada donde se muestra el patrón remanente de los pixeles defectuosos, los parámetros de operación del tubo de rayos X fueron 50 kV y 0.5 mA.

3.2.2 Corrección y uniformización de las imágenes.

Las imágenes que son capturadas por el detector deben tener un tratamiento previo a la reconstrucción tomográfica o cualquier estudio que se realice sobre las proyecciones. Esto es con la finalidad de tener una mejor calidad de imagen y que la información que se extraiga de ellas sea precisa y lo más fácil posible de interpretar. Los paneles del detector no responden de la misma forma al mismo estímulo, es decir, si se irradian dos paneles distintos con las mismas condiciones de operación en el tubo de rayos X, con la misma geometría y durante el mismo tiempo, cada panel va a generar una señal distinta (sección 2.1.4). La razón de lo anterior es en primer lugar, por la naturaleza aleatoria de la generación y la detección de los fotones, y en segundo lugar porque cada panel no está hecho exactamente de la misma forma, es decir, no hay dos paneles idénticos, más aún, existen fluctuaciones de respuesta de pixel a pixel, debidas fundamentalmente a pequeñas diferencias en las estructuras que componen cada diodo (por ejemplo, el grosor del sustrato, los contactos, etc.). Por otro lado, también es necesario que el ruido electrónico generado por oscilaciones térmicas en el detector sea restado de la imagen.

A todas las imágenes con las que se trabaja se les aplica el algoritmo basado en la ecuación 13 [Radicon 2003-1] por medio de un programa de MATLAB.

$$S_c = \left\langle S_f - S_d \right\rangle \frac{S_u}{S_f} \quad (13)$$

Donde:

S_f = es un *flat scan* (imagen **F**)

S_d = es un *dark scan* (imagen **D**)

S_u = Imagen por corregir o secuencia tomográfica

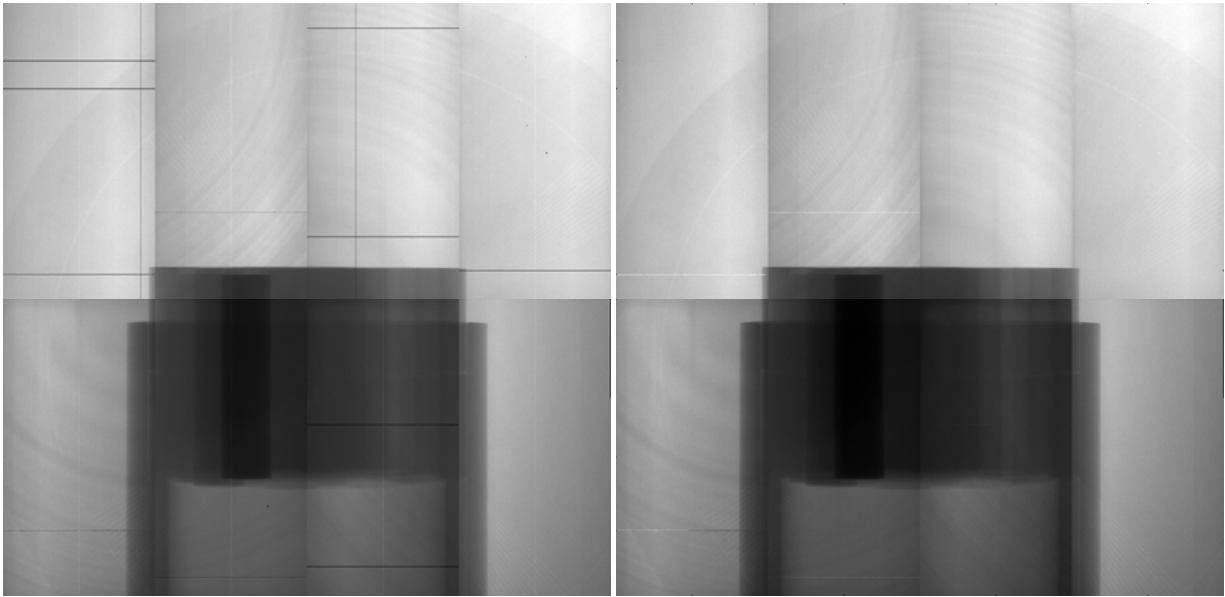
$\left\langle S_f - S_d \right\rangle$ = es la señal promedio de una imagen **F** a la que se le restó una imagen **D** pixel a pixel

S_u puede ser una imagen con estructura, es decir, puede ser la proyección de algún objeto del cual se desea obtener una imagen tomográfica. La constante o el promedio de la resta de $\langle S_f - S_d \rangle$ es la señal absoluta generada por la interacción del haz con el detector, este valor no tiene contribuciones debidas al ruido electrónico.

Al realizar cualquier operación pixel a pixel entre dos imágenes el ruido aumenta. Una manera de lograr que el ruido de la imagen S_u se mantenga prácticamente constante al aplicar la ecuación 13, es realizando la uniformización con el promedio de imágenes **F** e imágenes **D**. Al calcular las imágenes **F** y **D** promedio, el ruido de éstas va a disminuir ya que los valores provienen de fenómenos aleatorios y son eventos independientes [Taylor 1997].

Por lo tanto, para poder trabajar con cualquier imagen, antes de extraer cualquier tipo de información las imágenes deben ser corregidas por dos métodos:

- Interpolación; para corregir en la imagen los pixeles defectuosos del detector
- Uniformización de la imagen



(A)

(B)



(C)

Figura 33.- Proyección de un maniquí de calibración de unidades Hounsfield [Herrera 2007-1], en la imagen (A) se presenta tal y como sale del detector. La imagen (B) muestra la imagen del maniquí una vez que fue aplicado el algoritmo de interpolación y la imagen (C) es la imagen final una vez que se ha uniformizado la respuesta del detector.

La imagen claramente mejora al realizar el tratamiento previo. Si tenemos una proyección tal y como sale del detector se observan los paneles y los defectos inherentes del detector (ver figura 33 (A)). Al aplicar el programa de interpolación, la imagen mejora visiblemente, sin embargo, la diferencia entre paneles es notable (ver figura 34 figura 33 (B)). Si aplicamos la ecuación 13 a la proyección, tomando como S_f el promedio de 6 imágenes F y como S_d el promedio de 6 imágenes D , la imagen final mejora considerablemente (ver figura 34 figura 33 (C)). La figura 34 muestra el efecto del procesamiento en el perfil horizontal en donde en la línea azul se muestra la falta de uniformidad en la respuesta del detector, así como los pixeles defectuosos, los que tienen subrespuesta y sobrerrespuesta. En la línea color melón, se observa la corrección de los pixeles defectuosos, finalmente, la línea color marrón muestra el efecto de la uniformización de pixeles.

El efecto global del proceso de interpolación y uniformización se puede apreciar mejor en la figura 33, la cual muestra un maniquí de calibración de unidades Hounsfield, donde se encuentran varios materiales tejido equivalente [Herrera 2007-1]. Cualquier operación o extracción de información debe hacerse con las imágenes C de la figura 33.

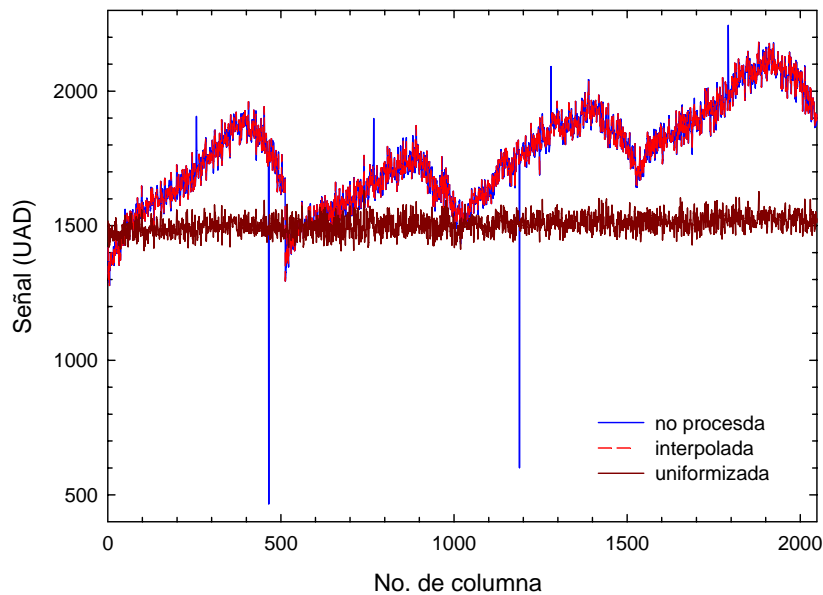


Figura 34.- Perfil del renglón 100 en donde se muestran los efectos de la aplicación de la ecuación 13

Es importante mencionar que en las imágenes de la figura anterior se aprecia la frontera entre los paneles superiores y los inferiores. Si graficamos una columna para observar dicha interfaz tenemos la figura 35.

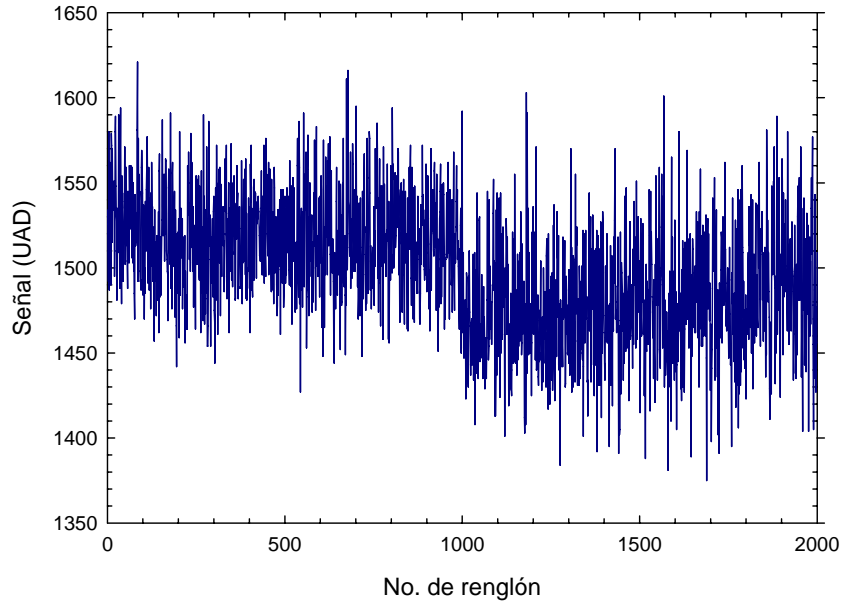


Figura 35.- Perfil de columna 1800, donde se aprecia una diferencia entre paneles, sin embargo, ésta es compensada con el ruido de la imagen

A pesar de que es apreciable la interfaz entre paneles, como se observa en la figura 35, el ruido asociado a la señal de los dos paneles se traslapa, lo que implica que la respuesta de los paneles es estadísticamente igual. Sin embargo, la interfaz es apreciable, sobre todo en las regiones donde hay objeto, y este objeto tiene algunos materiales que son radiológicamente muy opacos (por ejemplo, hay un material equivalente a hueso cortical [Herrera 2007-1]), por lo tanto, la transmisión de rayos X es considerablemente menor. Estas regiones con baja señal se encuentran en la región de respuesta no lineal del detector y como se menciona en la sección 2.1.4, en esta región la ecuación 13 no es aplicable. Por lo tanto, si se desea corregir de tal manera que los paneles desaparezcan, para la corrección se debe contar con un conjunto de imágenes F que sean equivalentes a cada región y aplicar la corrección por zonas.

3.3 Evaluación del detector

3.3.1 Análisis de la señal

El detector responde al haz de rayos X durante el tiempo de integración, el cual es un parámetro propio del detector y equivale al tiempo de captura. Los parámetros libres del tubo de rayos X son el voltaje y la corriente. Para el tubo de rayos X no se tiene como parámetro el tiempo de emisión, ya que éste funciona en la modalidad de emisión continua.

Como parte del análisis del detector, se realizaron medidas de la dependencia de la señal como función de la distancia. Estas medidas se realizaron alejando el detector del tubo de rayos X. Con estas medidas también se tuvo la oportunidad de observar la forma del campo irradiado.

Para este estudio se definió una región de interés procurando que estuviera siempre en el centro del campo de rayos X. Como señal se consideró el valor promedio de la región de interés. La región de interés se muestra en la figura 36.

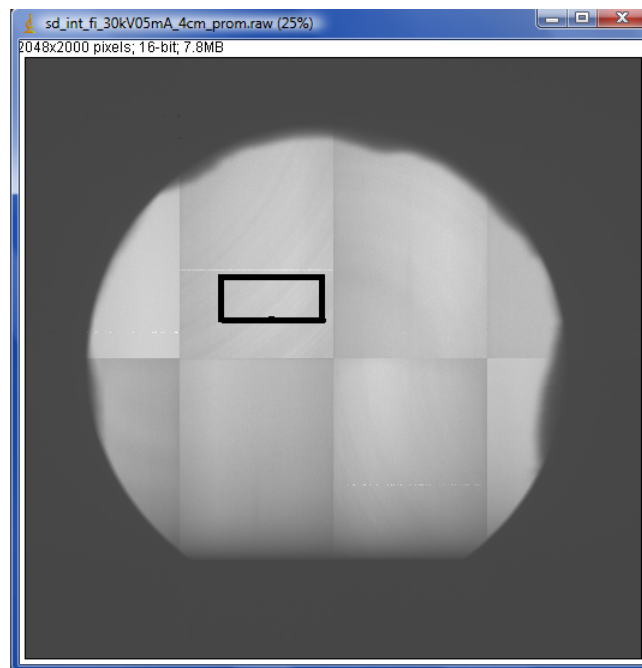


Figura 36.- Región de interés para estudio de dependencia de la señal con la distancia

Se procuró que la región estuviera centrada para disminuir al máximo la corrección debida a que el detector es plano y no esférico. Asimismo, se verificó que en la región de interés no hubiese artefactos considerables que pudiesen alterar las medidas. Esta vez el tratamiento de las imágenes fue distinto, ya que no se tiene una imagen F con la cual se pudiera hacer el cociente en las mismas

condiciones en las que se realizaba la irradiación. Es importante recordar que el cociente normaliza la imagen con respecto a la respuesta del detector, y en este caso no se cuenta con una imagen F con la señal equivalente que corresponda a todo el detector. Por lo tanto, el tratamiento fue restar el fondo electrónico a las imágenes. La dependencia de la señal en función de la distancia se muestra en la figura 37 A. Si se realiza un cambio de escala, para confirmar el comportamiento de la dependencia, tenemos que se puede ajustar una recta a los datos (figura 37 B).

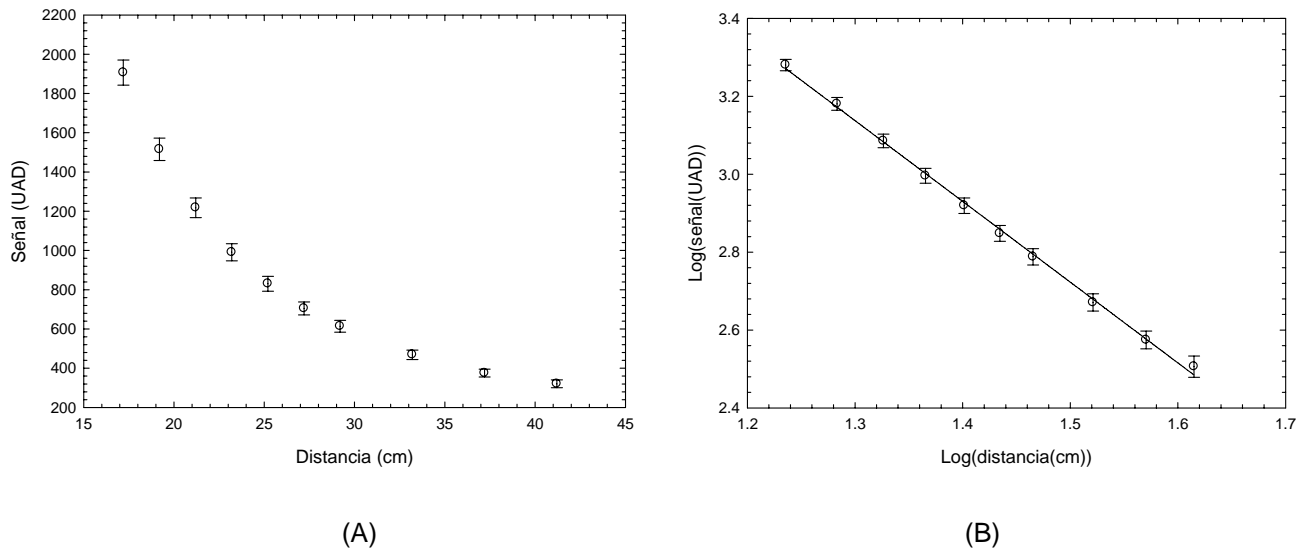


Figura 37.- Gráfica de dependencia de la señal en función de la distancia, la gráfica A corresponde a la escala lineal y B a escala logarítmica. Los parámetros de operación del tubo fueron 30 kV y 0.5 mA.

Donde la ecuación de la recta es

$$\log(\text{señal}) = -2.07 \pm 0.03 \cdot \log(\text{distancia}) + 5.83 \pm 0.04 \quad (14)$$

$$\Rightarrow S = br^{-2.07 \pm 0.03}$$

Con lo que se confirma que el sistema se aproxima a la regla de disminución de la señal como el inverso del cuadrado de la distancia y donde b es una constante de proporcionalidad y conversión de unidades.

Se debe verificar la forma de la respuesta del detector con la calidad del haz de rayos X y la señal debe depender de forma lineal con la corriente, puesto que este parámetro esencialmente aumenta la fluencia de fotones, sin cambiar la forma del espectro.

Para verificar lo anterior, se realizaron medidas variando el voltaje del tubo a una corriente constante y posteriormente, se varió la corriente a 3 voltajes distintos. Todas las imágenes fueron tratadas con la ecuación 13 previamente al análisis. Se extrajo la señal de cada p panel en una regi on de inter es (figura 38). Se verific o que en las regiones de inter es no hubiese artefactos en los p aneles, o p ixeles defectuosos, ya que cuando se comenz o esta parte del trabajo el programa de interpolaci on no estaba perfeccionado. Una vez que  este  ultimo estuvo listo, el an alisis se repiti o sin cambiar las regiones de inter es.

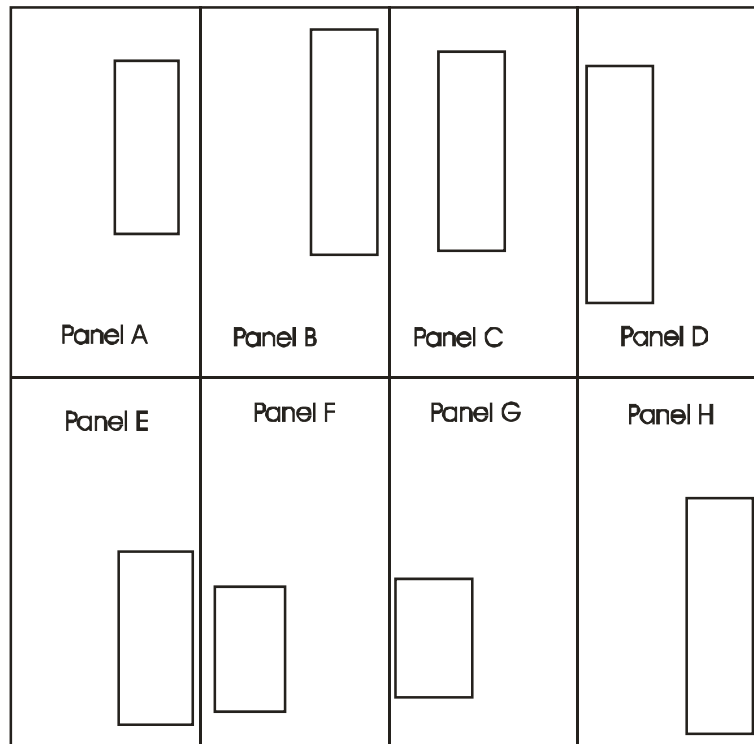


Figura 38.- Esquema de la regiones de inter es en los p aneles para las medidas de señal

Para todos los voltajes se utilizaron las mismas regiones de inter es. Los resultados para las medidas se muestran en la figura 39.

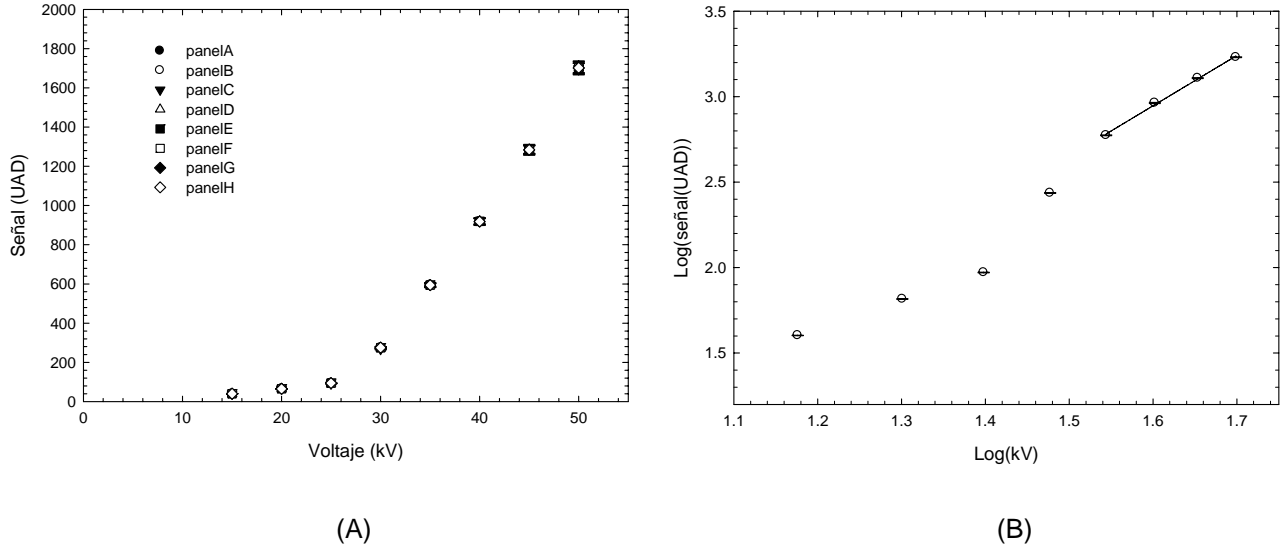


Figura 39.- Gráficas de la dependencia de la señal en función del kV en las regiones de interés, A en escala lineal, B en escala logarítmica. Para una corriente de 0.5 mA

Como se puede notar, la señal sigue una ley de potencia, y al menos en las regiones de interés los paneles se comportan de forma similar. Obteniendo el promedio de ellos y cambiando la gráfica a escala logarítmica, tenemos que la ecuación de la recta es la ecuación 15.

$$\log(señal) = 2.9 \pm 0.1 \cdot \log(kV) - (1.7 \pm 0.2) \quad (15)$$

$$\Rightarrow S = B \cdot kV^{2.9 \pm 0.1}$$

Lo que confirma la ley de potencia, con respecto al voltaje.

Los puntos que se encuentran entre 15 kV y 35 kV, no parecen tener el mismo comportamiento que el resto de los puntos medidos. Lo anterior se debe a que a bajos voltajes en el tubo se presenta un efecto de apantallamiento de la nube electrónica, llamado efecto espacial de la carga [Bushberg 2002]. Ya que no hay una diferencia de potencial lo suficientemente significativa para atraer por completo a toda la nube electrónica generada en el cátodo, los electrones más próximos a éste no sienten la diferencia de potencial, ya que tienen una nube del mismo signo que se mueve de forma lenta. Este fenómeno es común que suceda en equipos de diagnóstico entre los 20 kV y 40 kV. Es por esa razón, que los primeros cuatro puntos de la figura 39 B fueron excluidos del ajuste.

Convencionalmente, la salida de los tubos de rayos X están asociadas con el voltaje por una ley de potencia (ecuación 16), esta relación es empírica [Robson 2001] y se debe medir para cada tubo de rayos X.

$$salida = A(kV)^n \tag{16}$$

Donde A es una constante de proporcionalidad y conversión de unidades. Típicamente n se encuentra entre 2 y 3 [Robson 2001]. Es conveniente recordar que lo asociado a la salida del tubo, en este caso, es la señal del detector.

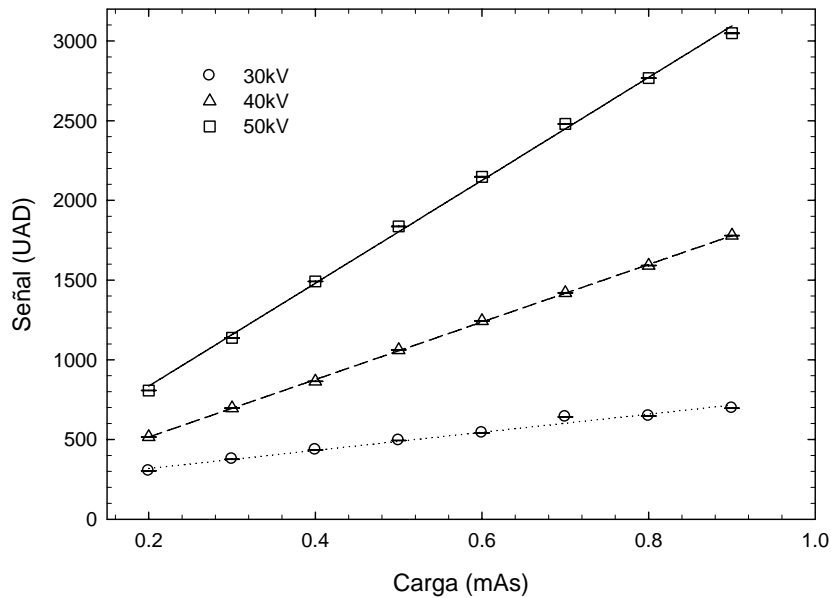


Figura 40.- Dependencia de la señal con la carga durante un segundo de integración y a distintos kilovoltajes. Se observa que el detector se comporta de forma lineal en función de la corriente para distintas calidades de haz.

Por otro lado, se midió la dependencia de la señal del detector con la corriente aplicada al tubo de rayos X a una misma diferencia de potencial. Se hicieron las mismas medidas con tres calidades de haz, las medidas se hicieron en las mismas regiones de interés que el caso anterior. Una vez calculados los promedios en las regiones de interés se calculó de nuevo el promedio para reportar una señal representativa, como incertidumbre se le asoció la desviación estándar de los valores. Los resultados se muestran en la figura 40.

Se observa el comportamiento lineal del detector en función de la corriente. Dicho comportamiento es el esperado, puesto que lo que se varía con la corriente es la fluencia de fotones que llegan al detector.

3.3.2 Análisis de ruido

Un aspecto importante del desempeño de un sistema de formación de imágenes médicas es el análisis del ruido. En nuestro caso se decidió estudiar el ruido en función de la señal en las imágenes en las mismas regiones de interés de las medidas anteriores (figura 38). Lo que se reporta es el promedio del ruido en función de la señal de las regiones de interés.

El detector es un sistema en cascada, y los sistemas en cascada son modelados por una función de probabilidad de Gauss [Rodríguez 2006] (sección 2.2.1), siempre y cuando se eliminen efectos de falta de uniformidad del haz, o falta de uniformidad en la respuesta. Una muestra del efecto del algoritmo de corrección se da con los histogramas de la figura 41 para un voltaje y una corriente escogidas al azar. Al poder ajustar una función normal a la distribución se determina que las variaciones en los valores de los pixeles se deben a puros efectos estocásticos.

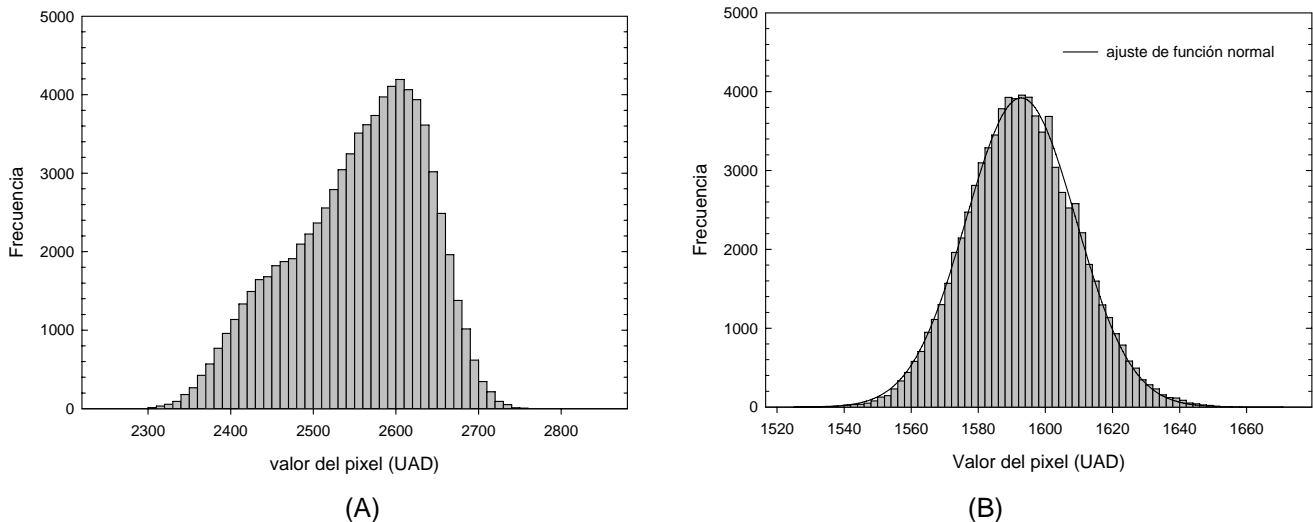


Figura 41.- Efecto del algoritmo de corrección en la región de interés del pánel A, histograma A la imagen no ha sido corregida, histograma B imagen corregida. Los parámetros de operación son 40kV y 0.8mA

Se realiza un análisis de las etapas por las que se transmite la señal. A partir de un espectro del tubo de rayos X [Moya 2008] se obtuvo la cantidad de fotones detectados y la proporción de energía que se convierte en luz visible por la eficiencia de conversión de la pantalla centelladora, y finalmente la

conversión de luz visible a pares electrón hoyo [Barret 1981]. La gráfica de transmisión de señal¹⁰ por etapas se muestra en la figura 42. Las etapas están divididas como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3.- Descripción de los procesos por etapa en el detector

Etapa	Proceso
1	Fluencia de fotones por pixel
2	Fotones detectados en la pantalla centelladora
3	Fotones de luz producidos
4	Pares electrón-hoyo producidos

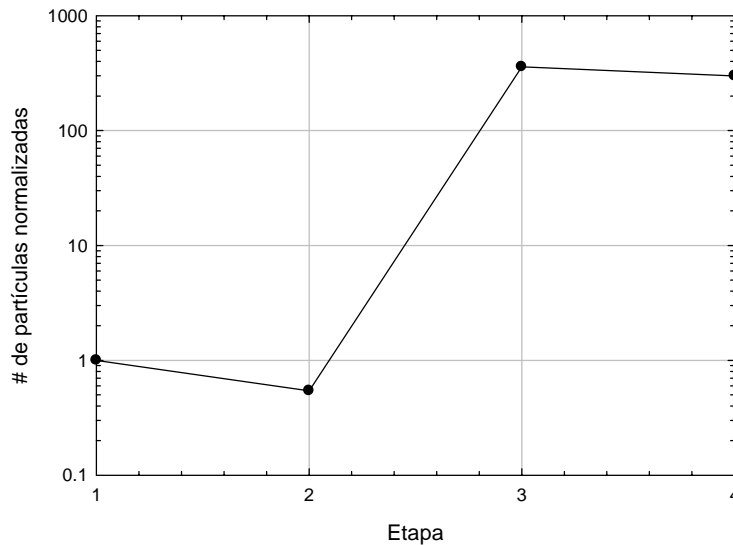


Figura 42.- Esquema de la transmisión de la señal en el detector

De la figura 42 se observa que el *quantum sink* se presenta en la detección de fotones (sección 2.2.1). Por lo tanto la estadística dominante en el detector va a ser la que describe esa etapa. Lo que implica que es válido hacer la suposición de que el comportamiento de la varianza (σ) en función del promedio de la señal de una ROI (μ) sigue la estadística de Poisson haciendo válida la ecuación 17.

$$\sigma = \sqrt{\mu} \tag{17}$$

¹⁰ En la literatura el esquema de la Figura 42 se llama *quantum accounting diagram*

Los datos que se presentan son la varianza en función de la señal. La dependencia de la varianza en función de la señal a tres calidades de haz se muestra en la figura 43.

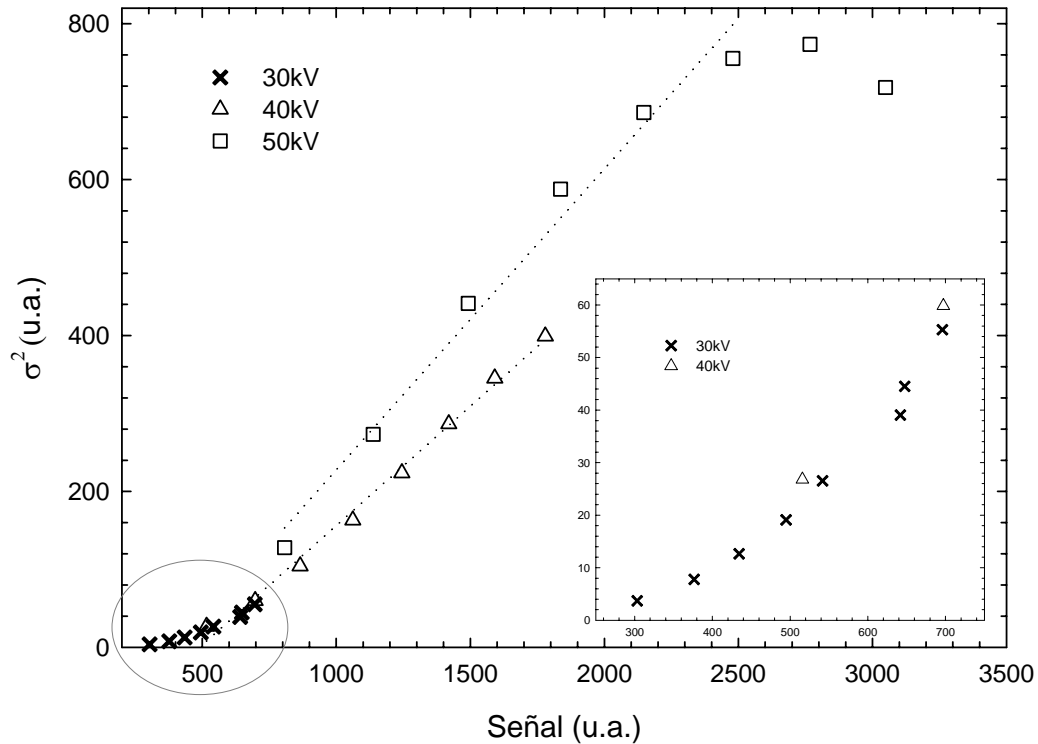


Figura 43.- Dependencia de la varianza en función de la señal para tres calidades de haz.

El comportamiento esperado es una dependencia lineal de la varianza con la señal. La figura 43 muestra que para el espectro de rayos X de 30 kV la relación de la varianza con la señal no es el esperado. Es importante recordar que las imágenes han sido tratadas por la ecuación 13, y en las regiones de baja señal, el algoritmo de corrección que se debe aplicar es distinto (sección 2.1.4), ya que la respuesta del detector no es lineal. La figura 44 muestra que la relación entre el ruido y la desviación estándar es lineal, una tendencia lineal de la desviación estándar en función de la señal denota ruido patrón¹¹ [Martínez 1995], como consecuencia de que la corrección no se realizó de forma adecuada.

¹¹ Conocido en la literatura como fixed pattern noise

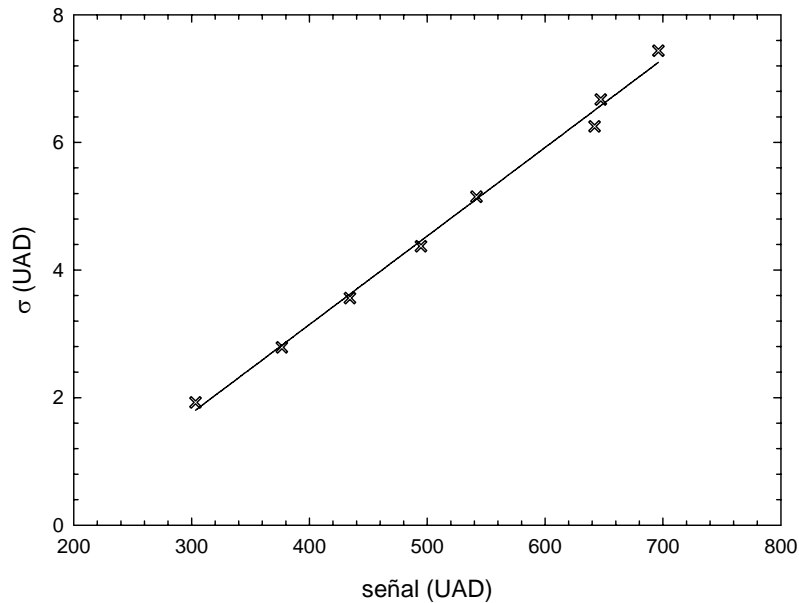


Figura 44.- Gráfica de dependencia del ruido en función de la señal. En esta gráfica se aprecia la dependencia lineal de la distribución estándar en función de la señal.

Para 40 y 50 kV, existe una región donde la varianza se comporta de forma lineal con respecto a la señal, y al final de los 50 kV nuevamente la dependencia de la varianza cambia (últimos dos puntos de la figura 43). La caída de la dependencia de la varianza en función de la señal es consecuencia de los efectos de la saturación en la señal.

Observando nuevamente la figura 43 con las tres calidades de haz, se pueden notar detalles que son interesantes de analizar. En la gráfica de la figura 45 se muestra que para una misma señal, se tiene un mayor nivel de ruido a 50 kV que a 40 kV. El primer punto de 50 kV fue obtenido con los siguientes parámetros del tubo de rayos X: 50 kV y 0.2 mAs (1 segundo de tiempo de integración en el detector para todas las medidas). Y el tercer punto de 40 kV, que es el que tiene aproximadamente la misma señal, los parámetros de operación de tubo fueron los siguientes 40 kV y 0.4 mAs. El cociente señal-ruido para el punto de 50 kV es menor que para el de 40 kV, lo que implica que aunque la señal sea aproximadamente la misma, la calidad de imagen es mayor para 40 kV. A partir de las medidas de exposición para los dos puntos mencionados con una cámara de ionización y la forma de los espectros para un espectro generado con 40 kV y 50 kV [Moya 2008], se calculó que la cantidad de fotones que interaccionan en el detector para el caso del haz de 50 kV y 0.2 mAs son el 70% de los que

interaccionan en el caso de 40 kV y 0.4 mAs. Lo que implica un cociente señal-ruido menor, ya que la cantidad de fotones detectados es menor debido a la estadística que domina el sistema (Poisson).

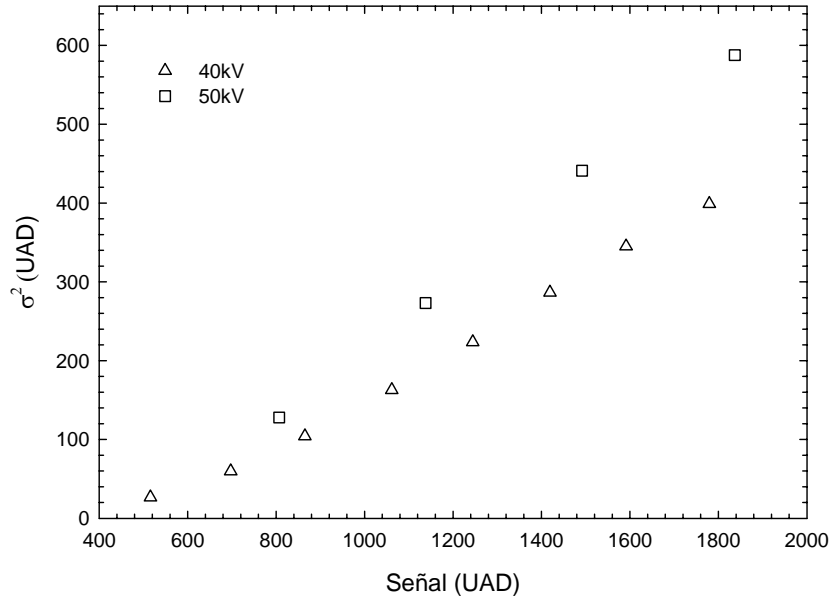


Figura 45.- Dependencia de la varianza en función de la señal para dos calidades de haz. En donde se muestra que a mayor calidad de haz, el cociente señal ruido disminuye.

Sin embargo, los valores de la señal de salida del detector para una calidad de haz de 40 kV filtrado por 1 mm de aluminio no se encuentran a lo largo de todo el intervalo dinámico del detector, ya que la señal llega hasta aproximadamente 1800 UAD. Esta es una consecuencia de las limitaciones del tubo utilizado, es decir, solo llega hasta 1 mA.

Si se busca que los valores de la señal de salida en un estudio de imagen ocupe todo el intervalo dinámico del detector, pero a su vez no disminuir el valor del cociente señal-ruido, una posibilidad es aumentar el tiempo de integración en el detector. Por las medidas anteriores, un buen intervalo de operación del tubo de rayos X son 40 kV, por lo tanto, se van a adquirir imágenes a 40 kV con tiempos de integración más largos. Los resultados se presentan en la figura 46.

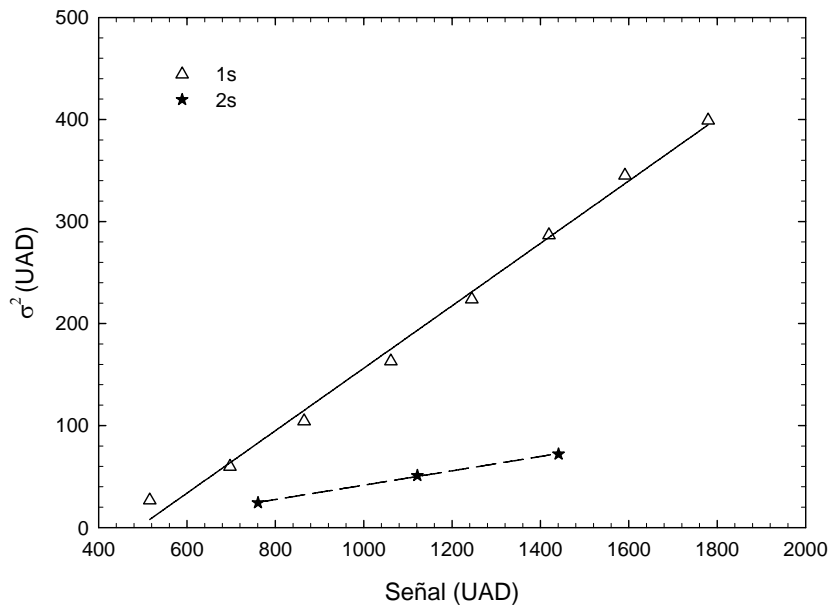


Figura 46.- Dependencia de la varianza en función de la señal para dos tiempos de integración distintos.

Con el tiempo de integración de 2 segundos, sólo se pudieron realizar tres irradiaciones usando, 0.2 mA, 0.3 mA, 0.4 mA. Ésto se debe a que algunos paneles del detector (pánel A figura 38) comenzaban a saturarse. La razón de la disminución de posibles valores en la señal de salida de la imagen, se debe al aumento de la señal de ruido electrónico o corriente oscura. Al aumentar el tiempo de integración en el detector, el ruido electrónico aumenta, por lo tanto, el intervalo de trabajo para los valores posibles de la señal AD de salida disminuyen. Es un comportamiento natural que el ruido electrónico aumente, la forma en que éste aumente en función del tiempo se presenta en la gráfica de la figura 47.

Recordando que el detector tiene como límite de la señal AD un valor de 4095 (sección 2.1.4), los paneles A y D comienzan a mostrar signos de saturación desde los 3 s de integración. En general, el ruido electrónico aumenta de forma lineal como era de esperarse.

Entre las variables a considerar con el detector, al adquirir imágenes, se encuentra el tiempo de integración (sección 2.1.4), éste no debe ser muy largo, puesto que el que los posibles valores de la señal de salida disminuyen de forma considerable. Si el intervalo de posibles valores de la señal de salida debe aumentarse, de preferencia debe sustituirse la fuente de rayos X por alguna que aumente

la fluencia, de tal manera que no se aumente el tiempo de integración; o bien, sacrificar un poco el cociente señal-ruido y variar la calidad del haz de rayos X.

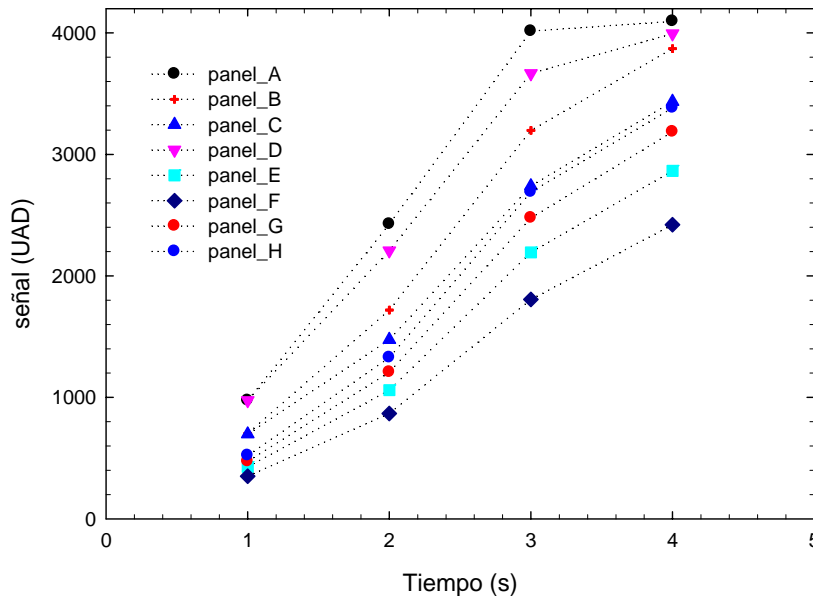


Figura 47.- Dependencia del ruido en función del tiempo de integración. En la figura se aprecia que cada p panel aumenta el ruido electrónico de forma lineal, pero con una pendiente distinta.

De cualquier manera, el tiempo de integración en un estudio radiológico debe mantenerse lo más bajo posible con la finalidad de que la dosis depositada en la muestra sea la óptima. En caso de que ésta sea un roedor, también para que el tiempo bajo los efectos de la anestesia sea el mínimo.

3.4 Función de transferencia de modulación

La función de transferencia de modulación es una función cuantitativa para medir calidad de imagen (sección 2.2.2). Ésta refleja la dependencia del contraste en función de la resolución espacial, dada en coordenadas de frecuencia espacial.

El método utilizado para medir la función de transferencia de modulación fue por medio de la función de respuesta a un borde (sección 2.2.2). Para obtener la imagen de un borde sobre el detector de pánel plano se colocó una placa de Tántalo (99.9% Advent) de 2.5 cm x 2.5 cm y 1 mm de grosor

como objeto de alto contraste. Uno de los bordes de la placa fue rectificad¹² para garantizar que no existieran irregularidades que afectaran la imagen y por lo tanto las medidas. La placa se colocó de manera inclinada, con la finalidad de tener la ESF sobremuestrada [Fujita 1992].

Colocar el borde en una posición repetible con respecto a la frontera de los pixeles es prácticamente imposible de alcanzar, ya que en cada posición se pueden cubrir distintas áreas de los pixeles, como se muestra en la figura 48, y por lo tanto, la alineación se convierte en una variable a considerar. Además se pueden presentar efectos no deseables como aliasing en el borde (sección 2.2.2).

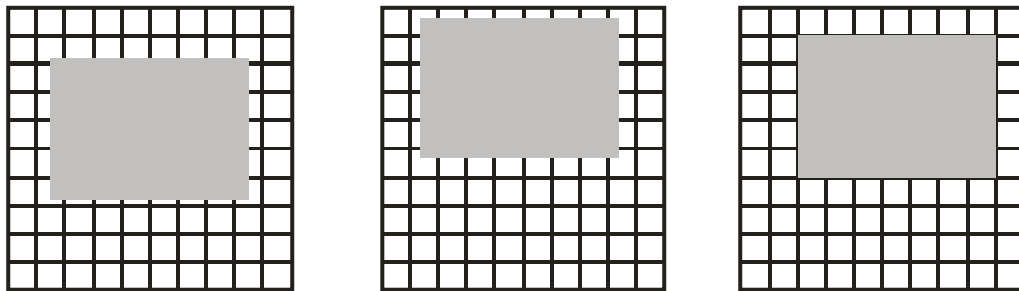


Figura 48.- Posibilidades de colocación del borde con respecto a los pixeles

Por lo tanto, para considerar distintas posibilidades de área cubierta por el borde de los pixeles, el borde se coloca de una forma inclinada. La inclinación puede variar, hay quienes lo reportan desde menos de 2° [Fujita 1992] hasta 10° [Rad-icon 2002] (ver figura 49). De esta forma, se tiene un borde cubriendo distintas áreas de pixel y por lo tanto, una mayor cantidad de datos para trabajar. En estos casos se dice que la función de respuesta a un borde está sobremuestrada.

La función de transferencia de modulación se midió en dos direcciones, en dirección horizontal y en dirección vertical. Para la dirección horizontal la imagen del borde se muestra en la figura 50.

Los bordes se extrajeron directamente de los valores de los pixeles, con ayuda de un programa escrito en MATLAB y el resto del análisis y cálculos se hicieron con el mismo paquete de cómputo. En el caso del borde horizontal se tienen los siguientes valores de perfiles por columna, es decir se obtuvieron perfiles de distintos renglones en columnas específicas (figura 51 A).

¹² La rectificación se realizó en el taller del Instituto de Física de la UNAM.

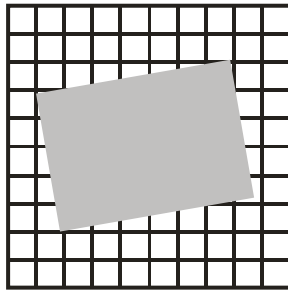


Figura 49.- Borde inclinado

Por medio de la imagen se conoce la inclinación a la que se encontraba el borde, y ese valor se obtuvo por al menos dos procedimientos distintos. La pendiente del borde fue de 0.125. Lo que implica en cada columna se tiene un desplazamiento de un octavo de pixel. Por lo tanto, el borde desplazado se presenta en la figura 51 B.

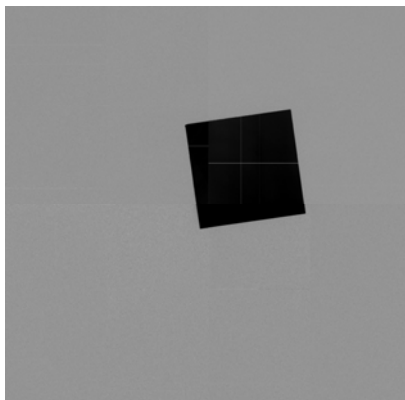


Figura 50.- Imagen del borde para calcular la MTF vertical, el borde rectificado es el borde semi-horizontal inferior; las condiciones de operación del tubo fueron 30 kV y 0.5 mA.

Los datos se trabajaron por procesos distintos, uno de ellos fue asociar una función analítica a los datos, otro fue aplicar un filtro en la señal. El filtro utilizado fue el Savitzky-Golay, este filtro suaviza la señal, pero tiene como principal ventaja que tiende a preservar las características de la señal, como máximos y mínimos [Wikipedia 2007]. El ajuste analítico se hizo con el programa Sigma Plot y el filtrado se realizó aplicando una subrutina de MATLAB. Los ajustes a la señal se presentan en la figura 52.

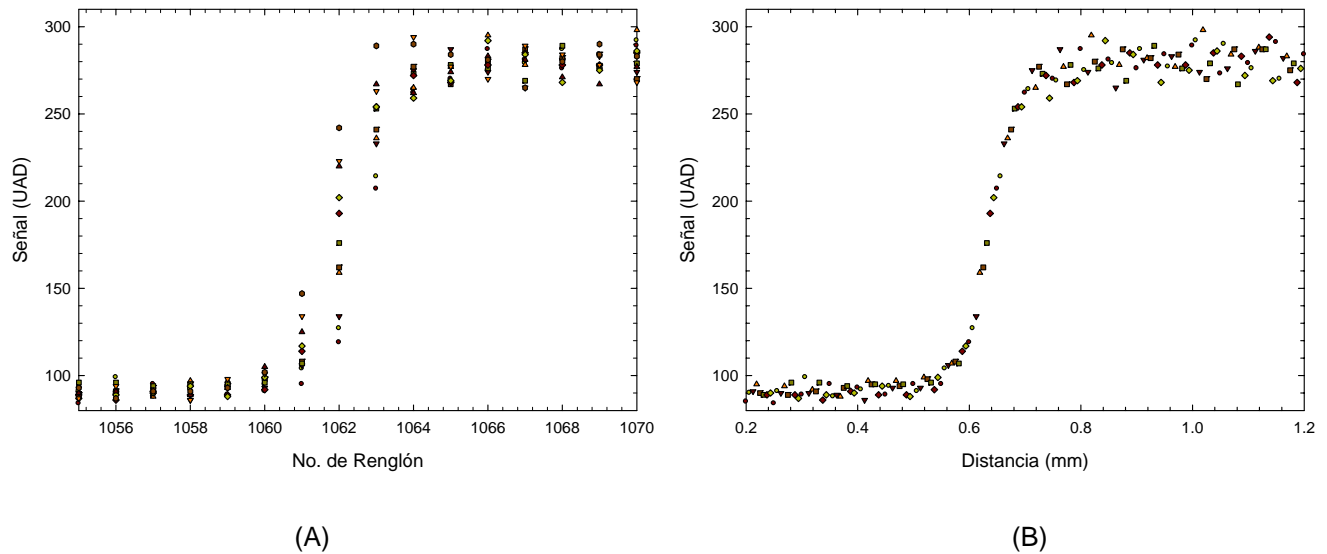


Figura 51.- Señal en una región de interés del borde rectificad, colocado de manera inclinada. En (A) el valor de la señal aún no ha sido desplazado una distancia igual a la pendiente. En (B) se muestra la señal del borde una vez que ha sido desplazada.

Una vez obtenida la función de respuesta a un borde, por medio de la derivada se calcula la función de respuesta a una línea. Para la función analítica que se ajustó se calculó la derivada analítica. A la señal filtrada se le calculó la derivada numérica. El resultado se muestra en la figura 53.

Se puede apreciar que el filtrado de la señal no elimina por completo el efecto del ruido. Es decir la LSF se ve un poco ruidosa, en comparación con la función analítica, además de ser un poco más ancha. La diferencia en las LSF puede cuantificarse con el ancho a la semi-altura¹³, estos valores se muestran en la tabla 4.

¹³ En la literatura es conocido como full width at half maximum (FWHM)

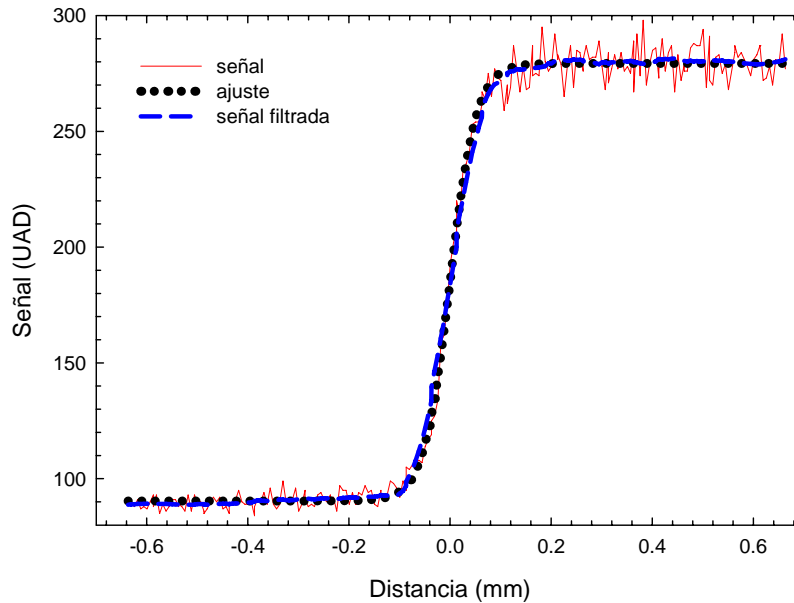


Figura 52.- Señal obtenida de la imagen de borde sobremuestrada (línea continua), se muestra el ajuste de una función analítica (línea punteada). También se muestra la señal después de haber sido filtrada (línea discontinua).

Calculando la transformada de Fourier de la función de respuesta a una línea, se obtiene la función de transferencia de modulación en la dirección vertical. Las MTF calculadas se comparan con la reportada por el fabricante [Rad-icon 2002]. Se presentan en la figura 54.

Tabla 4.- Valores del FWHM para la LSF medida

Función de respuesta a una línea	FWHM
Señal filtrada	0.129 mm
Función analítica	0.092 mm

En esta dirección la función de transferencia de modulación presenta un buen acuerdo con la reportada por el fabricante. Se calcula el promedio de los dos análisis, se llega a que la MTF medida tiene una resolución al 10% de 9.4 pl/mm. Además del buen acuerdo entre la función medida y la reportada por el fabricante, se puede destacar que el tratamiento de los datos influye en el resultado final, como era de esperarse (sección 2.2.2). Si bien en el tratamiento en el que se ajusta una función analítica, el acuerdo es bueno a altas frecuencias (objetos pequeños), a bajas frecuencias la medición está por encima de la función reportada. La razón puede deberse a que el ajuste no es fiel a la señal

en algunas zonas (al inicio del borde y al final de éste), es decir, el ajuste no es fiel a la señal original (figura 52).

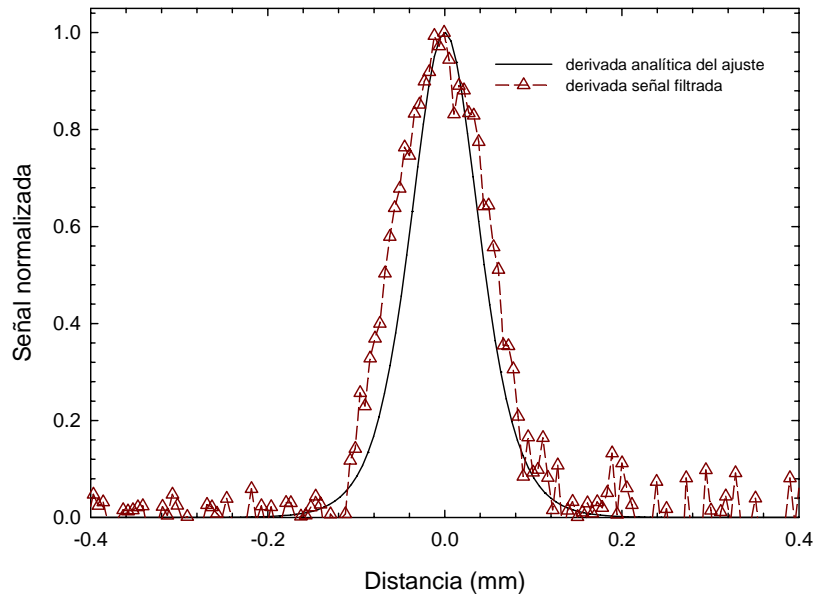


Figura 53.- Función de respuesta a una línea calculada a partir de la función de respuesta a un borde, para la función analítica por medio de la derivada analítica y para la señal filtrada por medio de la derivada numérica.

Aunque en la función de respuesta a un borde de la señal filtrada se ve que persiste un poco de ruido, estas fluctuaciones son más evidentes en la función de respuesta a una línea. Tal efecto del ruido es apreciable en la función de transferencia de modulación a altas frecuencias, puesto que la MTF no coincide del todo con la reportada por el fabricante. Pero a bajas frecuencias, el acuerdo con la reportada por el fabricante es bueno.

Por lo tanto, debe mencionarse que el método con el que se analizan los datos para el cálculo de la MTF puede influir en los resultados [Jeon 2006]. Y si se desea hacer una comparación entre dos mediciones, el método de tratamiento debe ser el mismo.

Para medir la función de transferencia de modulación en dirección horizontal, se realizó el mismo análisis. Se colocó el borde inclinado, se obtuvo la función de respuesta a un borde y a partir de ella se calculó la función de respuesta a una línea. Al igual que en la otra dirección, el cálculo se hizo por dos procedimientos distintos, se le ajustó una función analítica al borde y se utilizó la señal filtrada (el mismo filtro). La función de transferencia de modulación se presenta en la figura 55.

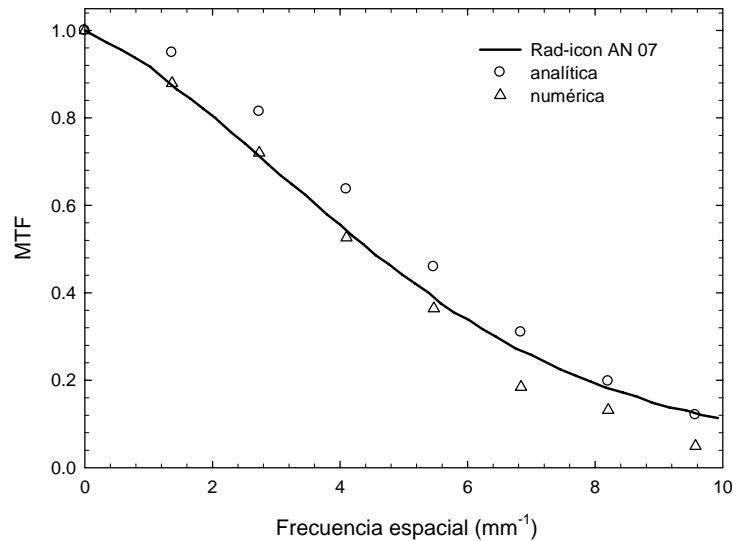


Figura 54.- MTF medida en la dirección vertical (borde horizontal) y datos analizados por dos métodos y se compara con la reportada por el fabricante (línea continua).

Visiblemente en esta dirección la función de transferencia de modulación medida es menor que la reportada por el fabricante. En promedio la resolución medida del 10% de la MTF es 6 pl/mm. Debido a que el fabricante no aclara si la MTF fue medida en alguna dirección, es posible que el fabricante sólo reporte la mejor función de transferencia de modulación. Al no tener la misma MTF en las dos direcciones y en distintas regiones, se determina que el detector no es isotrópico.

La diferencia entre las funciones de transferencia puede atribuirse a una falta de simetría en los píxeles, o bien que la recolección o producción de carga en los fotodiodos no sea isotrópica. Por lo tanto, la dependencia de la dirección de la MTF se atribuye al detector mismo, al diseño de fábrica.

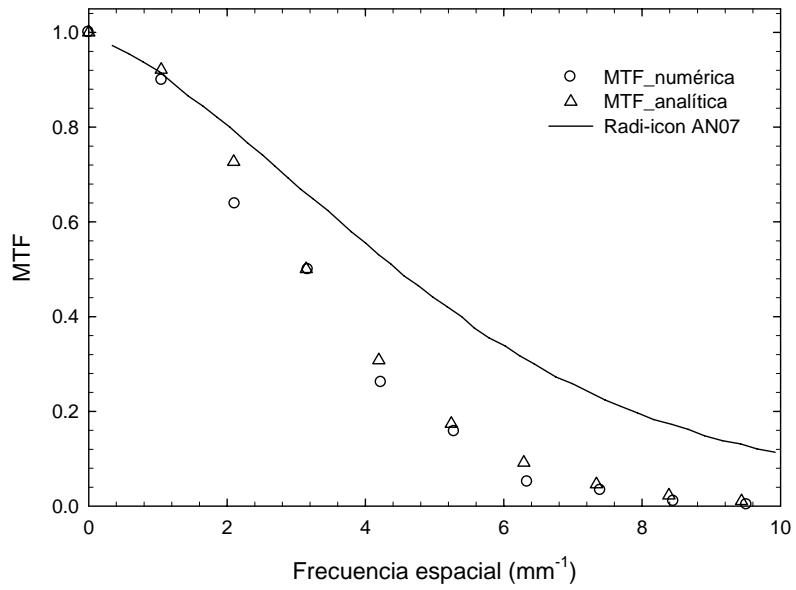


Figura 55.- MTF medida en la dirección horizontal (borde vertical) y datos analizados por el ajuste de una función analítica al borde o filtro de la señal.

Capítulo 4. Geometría y alineación del sistema.

En este capítulo se propone una geometría para el microCT en desarrollo, la cual se basa en la resolución espacial que se quiere alcanzar en las proyecciones y en las propiedades del equipo con el que se trabaja. También se describe el procedimiento de alineación y se establece un protocolo para simplificar dicho procedimiento. Finalmente se muestran los resultados de un estudio tomográfico de un maniquí de calibración y se demuestra el efecto de la falta de alineación del sistema en las imágenes tomográficas.

4.1 Geometría del sistema

Como se había mencionado en la sección 1.2, el objetivo del microCT es obtener imágenes de alta resolución espacial (50-200 μm [Taschereau 2006]) y como consecuencia, que sea posible visualizar objetos pequeños en la imagen tomográfica. También se desea que toda el área efectiva del detector sea irradiada para mantener la fluencia de fotones lo mas alta posible. Si se considera que el área efectiva del detector es de 10 cm x 10 cm, que la apertura del haz es de 22° [Oxford Instruments 2004], y suponiendo que el haz es completamente circular (figura 56), la distancia mínima entre fuente detector (DFD) es de 36.37 cm. Es importante mencionar que esta distancia es la distancia del ánodo al detector. A nivel de experimento, no es posible medir a partir del ánodo, sino que se mide a partir del borde de la salida del tubo. La distancia entre el borde de la ventana y el ánodo es 3.1 cm, de acuerdo con las notas proporcionadas por el fabricante [Oxford Instruments 2004].

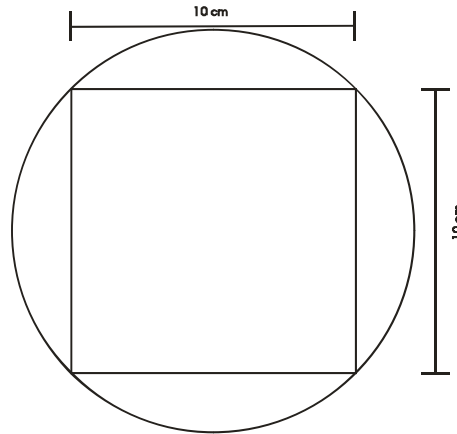


Figura 56.- Forma en la que se desea que incida el haz sobre el área activa del detector.

Una vez que se fija la DFD se puede calcular la distancia mínima a la cual la penumbra de la mancha focal comienza a ser mayor que la dimensión de los pixeles del detector (ecuación 11, sección 2.3.1). Este cálculo es para evitar que haya una falta de resolución espacial generada por la geometría del sistema y por lo tanto que la configuración del equipo no sea la correcta. Una gráfica de la dependencia de la penumbra con la distancia fuente objeto se muestra en la figura 57.

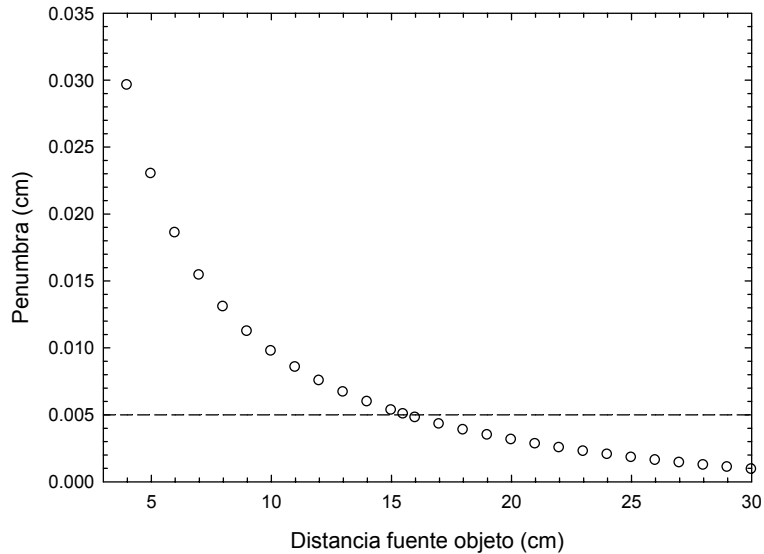


Figura 57.- Dependencia de la penumbra generada por la mancha focal del tubo de rayos X en función de la DFO. Se marca con la línea punteada el límite inferior para la distancia objeto detector para minimizar la pérdida de resolución espacial con la distancia fuente detector de 36.37 cm.

De la figura 57 se observa que la distancia fuente objeto mínima (DFO) es 15 cm, ya que a esa distancia la penumbra es menor que el tamaño del pixel, y por lo tanto, minimiza el efecto en la resolución espacial de las proyecciones. El tener el objeto cercano al tubo de rayos X implica una mayor magnificación (sección 2.3.1). Por lo tanto, se va a tener una magnificación máxima, con estos parámetros. La magnificación máxima es de 2.4 veces el tamaño del objeto (ecuación 10), es decir, es la magnificación que se alcanza con una DFD de 36.37 y una DFO de 15 cm.

4.2 Protocolo de alineación

Como ya se había mencionado (sección 2.3), cuando se usa la geometría de haz de cono, es muy importante que el sistema se encuentre alineado. En el protocolo que se propone para alinear, existen dos etapas; en la primera se alinean el centro del detector con la fuente de rayos X (alineación del eje del sistema, sección 2.1.2), y en la segunda es la alineación del eje de rotación (alineación de Z' , ver figura 8).

4.2.1 Alineación del centro del detector y de la fuente de rayos X

El sistema se encuentra montado en una mesa óptica, de tal manera que se asegura que los ejes verticales son perpendiculares a la misma, y se puede asegurar que los postes se encuentran en línea recta si se atornillan en la misma fila de orificios. Para alinear el centro del detector con la fuente, se utiliza un láser y dos diafragmas. El láser asegura que el sistema se encuentre en línea recta y los diafragmas que el láser no esté inclinado de tal forma que la fuente y el detector estén sobre la normal al plano del detector (sección 2.3, figura 20), partiendo de la altura a la que se encuentra el centro del mismo se fija la altura del sistema (figura 58).

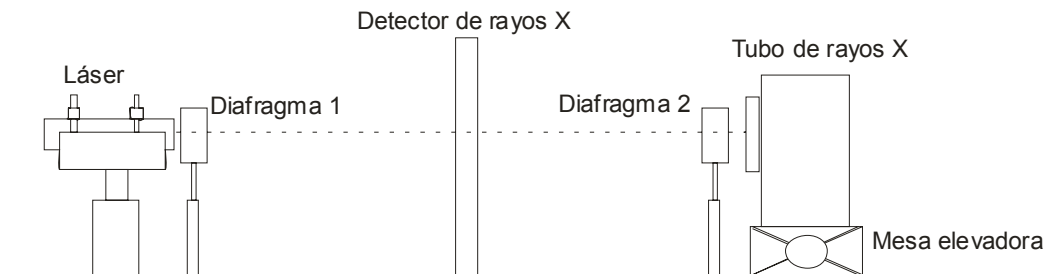


Figura 58.- Esquema de alineación del eje del sistema, alineación de la fuente de rayos X con el centro del detector.

El tubo de rayos X está colocado en una mesa elevadora, de tal manera que la altura del sistema está dada por la altura del centro del detector. Una vez que se asegura que el centro del detector está en el centro de la ventana del tubo de rayos X, se puede proceder a la alineación del eje de rotación.

4.2.2 Alineación del eje de rotación

La ubicación del eje de rotación de la muestra es fundamental. Para localizar el eje de rotación del sistema se diseñó un maniquí que tuviera dos objetos de alto contraste que semejaran objetos puntuales. Siguiendo el método propuesto por Noo *et al*, [Noo 2000]; los objetos de alto contraste deben colocarse de tal forma que la distancia entre ellos sea la mayor posible en la imagen. De esta manera, en una adquisición tomográfica en la que los objetos sigan una trayectoria circular, las proyecciones de las órbitas de los objetos son elipses (figura 59).

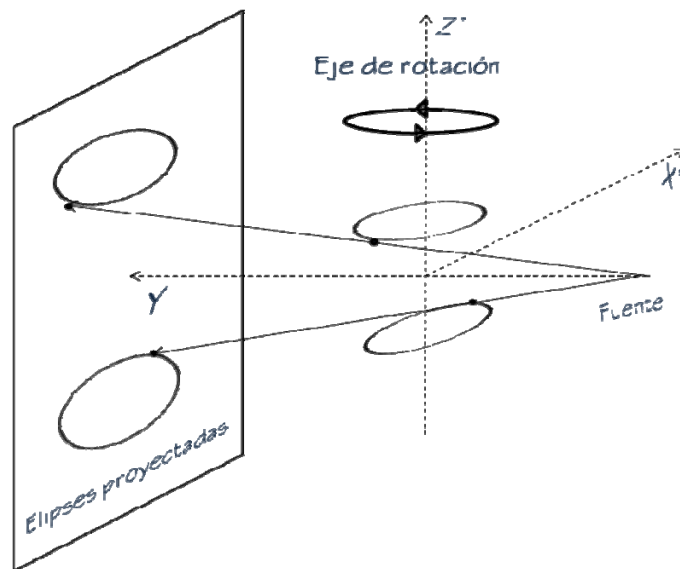


Figura 59.- Proyección de dos objetos de alto contraste puntuales sobre el detector. Los objetos de alto contraste siguen una trayectoria circular que va a ser proyectada como elipses en las imágenes.

Se diseñó un maniquí¹⁴ que está hecho de polimetilmetacrilato (PMMA o lucita), contiene balines de aluminio de 1 mm de diámetro que pueden colocarse en diferentes posiciones. Para ello el maniquí tiene 25 nichos en un arreglo de 5x5 (ver figura 60). Una de las columnas está en el eje de simetría que corta al maniquí por la sección más larga, de tal forma que si el maniquí se coloca correctamente, esta columna va a coincidir con el eje de rotación.

¹⁴ El maniquí se fabricó en el taller del Instituto de Física de la UNAM

Para sujetar los balines en los nichos el maniquí consta de dos placas de acrílico que se fijan con tornillos de nylon y se montan en una base, también de acrílico, que va a acoplada al motor que rota la muestra. Debido a que es posible modificar la geometría en el sistema, el maniquí se diseñó con varios nichos de tal manera que los balines se puedan mover y el maniquí sea útil para distintas geometrías.

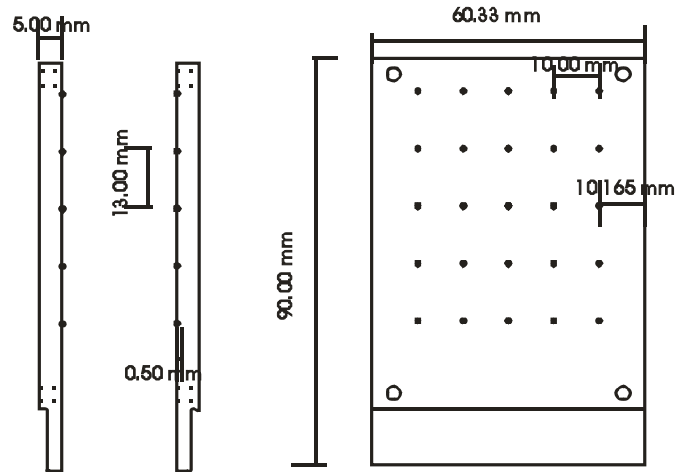


Figura 60.- Esquema del diseño del maniquí de alineación.

A partir de la imagen de los balines en cada proyección se pueden obtener las coordenadas de los centroides de cada uno de ellos. Geométricamente, se define como el centroide de un objeto al punto en el espacio en donde se intersectan todos los planos que dividen al objeto en partes iguales [Wikipedia 2007]. En este caso, el centroide se puede definir como el primer momento de la distribución de niveles de gris [Jähne 1995] a partir de una función que describa el nivel de gris de la imagen como función de la posición. La determinación de los centroides en cada proyección se realizó de manera semiautomática mediante un programa escrito en MATLAB. El programa importa las imágenes en formato TIFF y las despliega con el origen ubicado en la esquina superior izquierda. En este sistema cada elemento de la imagen (pixel) está indexado usando una notación matricial, es decir, el valor de gris asociado al pixel ubicado en el i -ésimo renglón y la j -ésima columna está dado por G_{ij} , con $1 \leq i \leq m$ y $1 \leq j \leq n$, para una imagen de $m \times n$ elementos.

A partir de las proyecciones desplegadas una por una, se coloca el puntero en la posición aproximada de los balines y se oprime el botón izquierdo del ratón. El programa extrae las coordenadas aproximadas del centroide, y realiza un cálculo a partir de los valores de gris de la imagen, en una región de interés (ROI) definida. La región de interés en este caso es un área cuadrada dependiente

del factor de magnificación y con un margen de 10 pixeles por lado, en caso de que la estimación de la ubicación del centroide no fuera del todo correcta.

El cálculo de la ubicación de centroides se hace pesando el nivel de gris de la imagen, que está asociado directamente con el valor de la señal en UAD en el pixel. Ya que el sistema es discreto, y la ROI es una submatriz de pxq , tenemos que la ubicación del centroide pesada por la función nivel de gris del pixel G_{ij} toma en cuenta la ubicación de la ROI en la matriz de la imagen, la ubicación de los centroides está dada por la ecuación 18 para las coordenadas horizontales:

$$cen_{horizontal} = \frac{\sum_j^{j+q-1} \left[j \sum_i^{i+p-1} G_{ij} \right]}{\sum_j^{j+q-1} \sum_i^{i+p-1} G_{ij}} \quad (18)$$

Análogamente, para la coordenada vertical la relación es la ecuación 19:

$$cen_{vertical} = \frac{\sum_i^{i+p-1} \left[i \sum_j^{j+q-1} G_{ij} \right]}{\sum_j^{j+q-1} \sum_i^{i+p-1} G_{ij}} \quad (19)$$

El archivo de salida son las coordenadas x e y de los centroides. Por el lugar en donde el sistema fija el origen, es importante multiplicar por menos uno las coordenadas y . Lo anterior se debe a que si se conservan los signos, las figuras graficadas corresponden a un reflejo de las proyecciones con respecto al eje horizontal. Una vez que se tienen las coordenadas de los centroides, se cuenta con dos métodos por los que se puede continuar la calibración de la alineación del sistema.

Mediante un programa escrito en MATLAB a las coordenadas de los centroides se les asocia la ecuación a una elipse. Los datos de salida del programa son las coordenadas del centro del elipse, los valores de los semiejes, si la elipse está rotada y si lo está, el valor del ángulo de rotación. El cálculo de la ecuación de la elipse se hace por un método iterativo de mínimos cuadrados bajo criterio de la χ^2 . Los datos de salida no se presentan con las incertidumbres asociadas.

El segundo método, que se describe a continuación, tiene como ventaja que se puede asociar una incertidumbre de manera natural. Cada punto en la gráfica se une con el punto de la proyección a 180° y se continúa con la siguiente pareja de puntos. Esto es posible, ya que se tiene perfecto control

de la cantidad de proyecciones que se van a capturar y la distancia angular a la que se van a adquirir las proyecciones. Una vez que se tiene el conjunto de líneas, se calcula el punto medio de cada una y éste debe coincidir con el centro de la elipse proyectada [Noo 2000]. La cantidad de “centros de elipses” calculados son tantos como pares de puntos o centroides se tengan. Lo que implica que la cantidad de centros de elipses va a ser la mitad de la cantidad de proyecciones capturadas.

Ambos métodos son susceptibles a errores en la ubicación de los centroides, dichos errores son aleatorios y poco reproducibles, por lo que es conveniente asociar una incertidumbre al método. A pesar de que se considera más conveniente el método en que se realiza el cálculo de centroide por el método de momentos de niveles de gris., se tiene la desventaja que es altamente dependiente del funcionamiento del detector. La falta de uniformidad en la respuesta de los pánels del detector puede tener como consecuencia un cálculo incorrecto. Si la proyección de algún balón cae en la interfaz de dos pánels y éstos no responden de la misma forma, y la corrección no es adecuada, el cálculo de centroides por momentos de “nivel de gris” va a arrojar un resultado erróneo, ya que va a tender al pánel que sea más sensible y por lo tanto más brillante. Por lo que el tratamiento de imágenes inmediato después de la captura es muy importante y que las imágenes sean adquiridas en la región lineal del detector.

4.2.3 Validación del método de alineación del eje de rotación

Para poder asociar una incertidumbre a los métodos descritos se realizó una simulación Monte Carlo. La simulación se hizo en una matriz de 1024 x 1024 con 20 proyecciones se colocó el maniquí alineado. La figura 61 muestra la gráfica en donde se da la ubicación de los centroides.

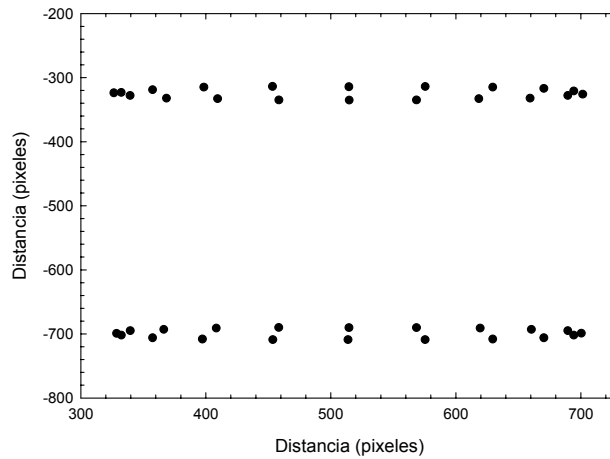


Figura 61.- Proyecciones de las elipses de la simulación Monte Carlo. Veinte proyecciones a lo largo de 360°

Con la simulación se tuvo la oportunidad de comparar el método de la unión de puntos a 180° y el de ajuste de un elipse. Las gráficas se muestran en la figura 62, se da una comparación entre los puntos donde se considera se encuentra el centroide y se da un ajuste.

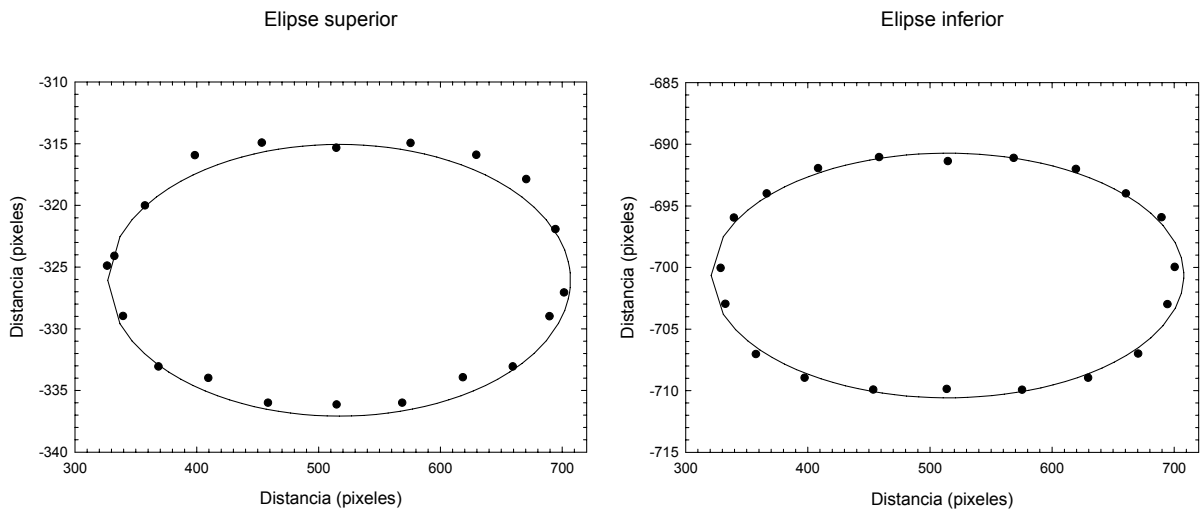


Figura 62.- Comparación de los métodos para encontrar el centro de las elipses. Los puntos son la localización por el método de centroides; el ajuste de las elipses a los puntos se representa con las líneas continuas.

Los resultados comparativos de los métodos se presentan en la tabla 5.

Tabla 5.- Comparación de los resultado de los dos métodos propuestos para la alineación

	Ángulo de inclinación del eje de rotación	Desplazamiento del eje de rotación
Puntos reflejados	89.989°	2.97 pixeles
Ajuste de elipse	89.61°	4.15 pixeles

De este análisis se considera que el método de la unión de puntos con los puntos a 180° es el más recomendable. La inclinación del eje de rotación es prácticamente de 90° es decir, esencialmente el resultado es el correcto. Y la incertidumbre en cuanto al desplazamiento es de 3 pixeles, a nivel de la muestra, la incertidumbre es de 150 μm , con la configuración actual (las condiciones experimentales). Es posible que esta incertidumbre sea grande para el algoritmo de reconstrucción, sin embargo para poder establecer si es lo suficientemente bueno el método, es necesario que se realice la reconstrucción de una imagen tomográfica. También debería cuantificarse la incertidumbre del sistema de alineación del centro del detector con la fuente. Esta cuantificación es un tanto más difícil ya que se supone que la fuente está en el centro de la ventana del tubo de rayos X. La ubicación exacta del ánodo no se puede determinar con el láser para la alineación. Por lo tanto, la incertidumbre en la ubicación del sistema de rotación es considerada suficientemente buena.

4.3 Aplicación del protocolo de alineación

Una vez que se validó el método y se perfeccionaron los programas, se alineó el eje de rotación (figura 63) a nivel experimental.

La figura 64 A muestra la imagen correspondiente a una proyección ($\theta = 0^\circ$) del maniquí de alineación. En dicha imagen se pueden observar claramente las posiciones de los balines de aluminio insertados en el maniquí. Más aún, con un ajuste adecuado del contraste es posible ver los nichos vacíos. La secuencia mostrada en la figura 64 B ilustra la trayectoria seguida por uno de los balines al analizar una secuencia de imágenes.

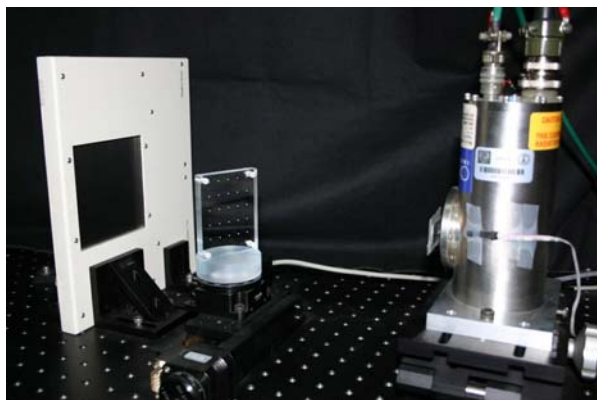
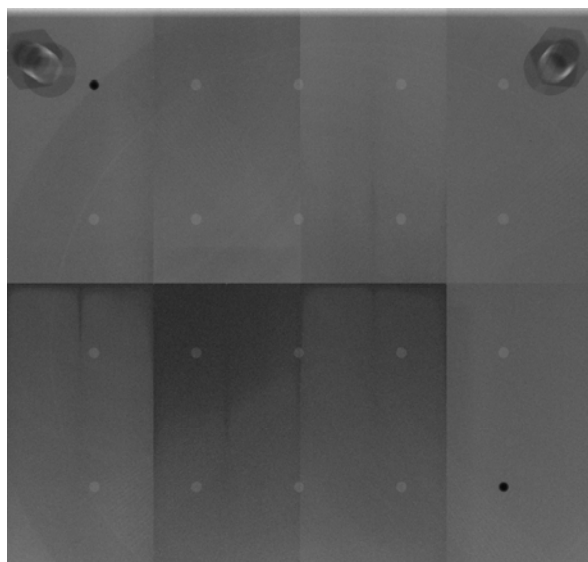
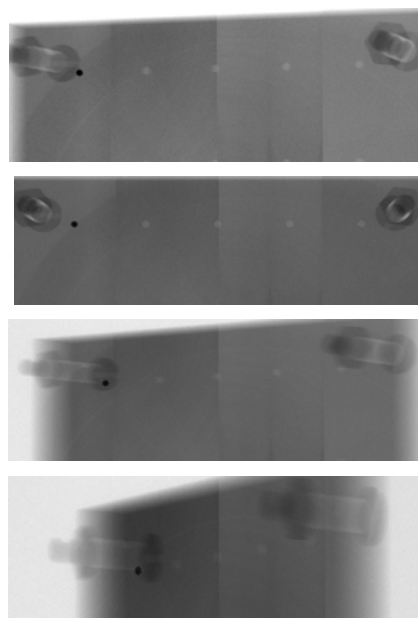


Figura 63.- Foto del equipo durante el procedimiento de alineación.

Para la alineación se adquirieron 20 proyecciones del maniquí de alineación. A partir de estas proyecciones con el método de localización de puntos reflejados se alineó el eje de rotación al centro del detector. El proceso de puntos reflejados se realizó tres veces, con la finalidad de asegurarse que todo estuviera alineado de la mejor forma posible.



(A)



(B)

Figura 64.- Proyecciones del maniquí de alineación

Las elipses asociadas a esta alineación se muestran en la figura 65.

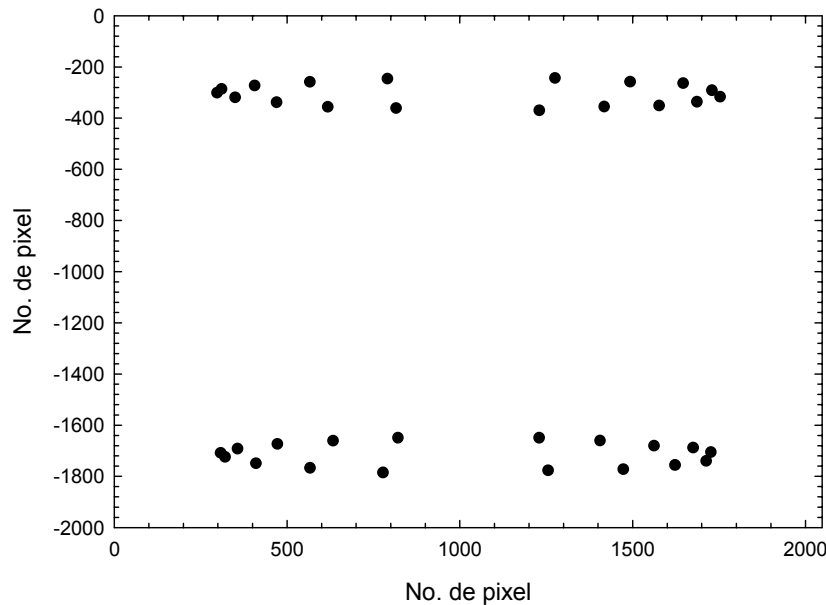


Figura 65.- Proyecciones de las órbitas de los objetos de alto contraste. Veinte proyecciones a lo largo de 360°

Una vez que se establece el desplazamiento, con el programa controlador de los motores de paso SMC view, el eje de rotación se mueve lo necesario. Es importante mencionar que con este método también se obtiene la inclinación del eje de rotación. Pero se recuerda que la corrección del eje de rotación se realiza a nivel de las imágenes, es decir, no se reacomoda el equipo, ya que el realizar esta acción implica movimientos muy finos difíciles de alcanzar (sección 2.3.1).

Se considera que el sistema se encuentra alineado cuando el desplazamiento necesario del maniquí es un pixel o menos (50 μm). Es importante tener presente en todo momento que los cálculos se hacen sobre la imagen, misma que tiene una magnificación del maniquí real, por lo que el factor de magnificación en este proceso es vital. El procedimiento se repitió al menos 3 veces, hasta asegurar que el movimiento fuese menor a un pixel.

4.4 La adquisición tomográfica

Una vez alineado el sistema se procedió a la adquisición de las proyecciones del maniquí de calibración de unidades Hounsfield [Herrera 2007-1]. El maniquí es un cilindro que está hecho de material llamado agua sólida y tiene la posibilidad de que le inserten cilindros de material tejido equivalente. Los materiales simulan desde hueso cortical, hueso trabecular, pulmón en inhalación y exhalación, agua sólida de alta energía y aire.

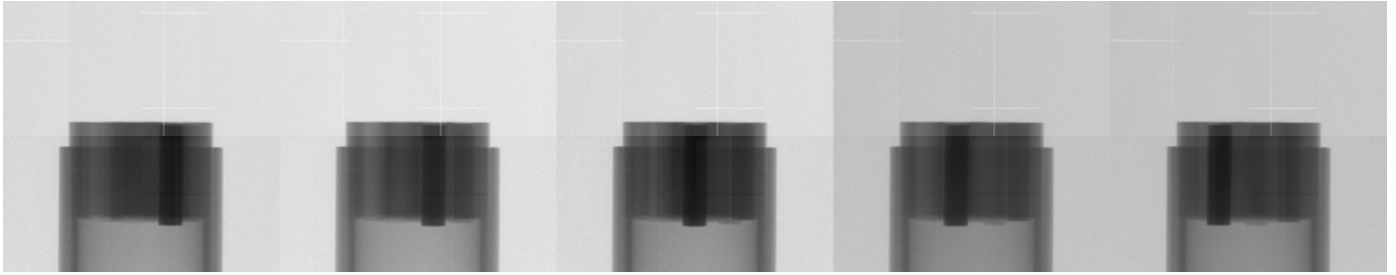


Figura 66.- Proyecciones de un maniquí de calibración

Se realizó un estudio completo con 180 proyecciones tomográficas cubriendo 360°. Algunas proyecciones se presentan en la figura 66.

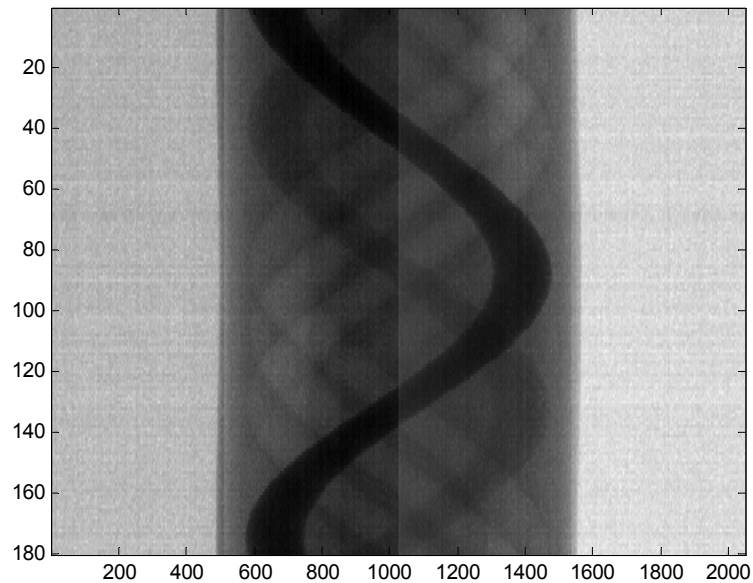


Figura 67.- Sinograma de la rebanada central

Para hacer la reconstrucción tomográfica se decidió utilizar la rebanada central, ya que en esta región el algoritmo de Feldkamp se reduce a retroproyección filtrada para un haz de abanico. La ventaja de hacerlo sobre la rebanada central es que no hay diferencias de longitud en el camino de los rayos X y el algoritmo utilizado para hacer esta reconstrucción consiste en aplicar directamente la transformada de Radon [Bu01], puesto que la geometría de haz es de tipo abanico. Como primer paso para la reconstrucción de la rebanada central se escribió un programa para la extracción del sinograma. El sinograma de la rebanada central se presenta en la figura 67.

Una vez obtenido éste se realiza la reconstrucción tomográfica que se presenta en la figura 68.

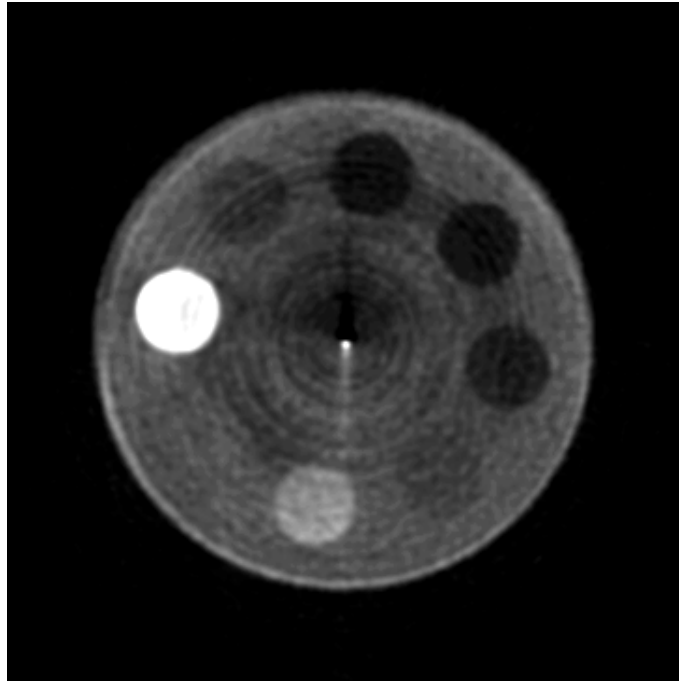


Figura 68.- Imagen tomográfica de la rebanada central del maniquí de calibración de unidades Hounsfield
[Soberanis 2007]

El algoritmo de reconstrucción utilizado fue retroproyección filtrada ya que al sólo hacer la reconstrucción de la rebanada central, la geometría del sistema se reduce a una geometría de haz de abanico. La imagen es un poco ruidosa, lo que puede deberse al algoritmo de reconstrucción. Para disminuir el ruido, una opción es optimizar el filtro usado. Lo que es apreciable es que la imagen no está deformada y que el maniquí se encuentra alineado. Por lo tanto el protocolo de alineación propuesto es el adecuado. El efecto de la alineación es muy importante, si se desalinea el maniquí 3 mm, la imagen tomográfica se muestra en la figura 69.

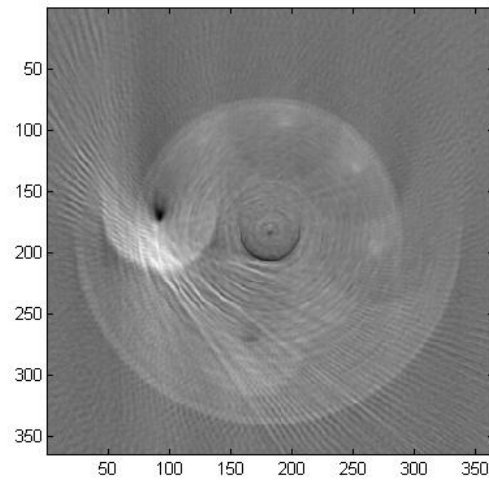


Figura 69.- Reconstrucción tomográfica del maniquí de calibración si el eje de rotación está desplazado 3 mm del eje del sistema

Se debe recalcar que la figura 68 es una reconstrucción de los primeros datos obtenidos experimentalmente con el equipo microCT desarrollado en el Instituto de Física de la UNAM.

Capítulo 5. Conclusiones

En esta tesis se ha descrito el diseño, implementación y pruebas iniciales del desempeño de un microtomógrafo de rayos X para roedores pequeños. En términos generales, se establecieron dos protocolos para la adquisición de imágenes. El primero trata la forma de operar el equipo y la reproducibilidad del mismo, así como el tratamiento inicial de todas las imágenes adquiridas con el detector de panel plano. El segundo, se refiere a la alineación del sistema. También se estudiaron las condiciones de operación del equipo y el efecto en la calidad de imagen.

A partir de las diferencias en las imágenes adquiridas en una misma secuencia, se estudió la reproducibilidad del sistema. Se determinó que el detector requiere de un tiempo de estabilización. Por lo tanto, en todas las secuencias de imágenes que se adquieran, las primeras dos imágenes deben desecharse. Este criterio debe ser aplicado a todas las imágenes adquiridas, ya sean las producidas por el ruido electrónico (imágenes **D**) o con rayos X (imágenes **F** o secuencias tomográficas).

Un estudio completo con el microCT incluye una adquisición de imágenes **F**, adquisición de imágenes **D** y una adquisición tomográfica (sección 3.1). Las imágenes **F** y **D** son necesarias para la corrección de las imágenes de la secuencia tomográfica. La desigualdad de la respuesta de los paneles, los pixeles defectuosos y la falta de uniformidad del haz pueden y deben ser corregidos en las imágenes. A pesar de que el programa de despliegue de imágenes que viene con el detector puede realizar la corrección, (Shadocam software) se propuso un algoritmo para la corrección y uniformización de las imágenes. La corrección incluye eliminar los pixeles defectuosos en la imagen y uniformizar la respuesta en todo el detector. Con el programa propuesto, en cada adquisición se debe realizar un *flat scan* (adquisición de imágenes **F**) con las mismas condiciones con las que se realizó la secuencia tomográfica.

La corrección que se propone sólo es aplicable cuando la respuesta del detector es lineal. Para señales bajas, deberá desarrollarse un nuevo algoritmo de corrección, basado en una función cuadrática. Tampoco se recomienda trabajar con imágenes que tengan una señal cercana a la saturación ya que, es probable que exista una pérdida de información. Por lo tanto el intervalo

dinámico en el que se propone trabajar es para señales mayores que 1000 UAD y menores que 3500 UAD, una vez que se hayan eliminado las contribuciones de ruido electrónico.

Se confirmó que el detector tiene una respuesta lineal en función de la fluencia para tres calidades de haz distintas. Sin embargo, al llevar a cabo el estudio del ruido, para el haz generado con una diferencia de potencial de 30 kV se confirmó que el algoritmo de corrección no elimina por completo el ruido patrón del detector. Por lo tanto, se hace énfasis en trabajar en el intervalo mencionado en el párrafo anterior. Se confirmó que en la región lineal del detector, éste está dominado por una estadística de Poisson. Para no disminuir el cociente señal-ruido en las imágenes, se propone que el voltaje aplicado al tubo de rayos X sea entre los 40 kV y 50 kV, si se filtra el haz con 1 mm de aluminio, con corrientes de 0.5 mA o mayores. Estas condiciones producen, en principio, imágenes de una mayor calidad en términos de ruido y contraste, pero es necesario realizar un estudio más detallado de calidad de imagen no sólo a nivel de las proyecciones, sino de las reconstrucciones tomográficas. Más aun, deberá considerarse la dosis depositada en el sujeto en el cálculo de cualquier figura de mérito que establezca un criterio de calidad de imagen.

El análisis de ruido mostró que el tiempo de integración del detector debe mantenerse a un nivel relativamente bajo. Ésto se debe a que la contribución por ruido electrónico puede ser demasiado grande y reducir el intervalo de valores de la señal de salida en la imagen. La forma en la que aumenta la corriente oscura con el tiempo es lineal para todos los paneles, pero la velocidad a la que aumenta es distinta para cada panel. A partir de los 3 segundos de integración, algunos paneles comienzan a mostrar saturación de señal. Por lo tanto, se propone que el tiempo de integración sea de 1 segundo o menor. La forma de aumentar el intervalo de valores de la señal de salida en las imágenes, con una misma calidad de haz no es por medio del aumento del tiempo de integración; para lograrlo se debe optar por una fuente de rayos X que pueda tener una corriente más alta.

Se midió la función de transferencia de modulación del detector (MTF), en dirección horizontal y vertical, por medio de la función de respuesta a un borde. En la dirección vertical la MTF medida muestra un buen acuerdo con la reportada por el fabricante y es cercana a los 10 pares de líneas por milímetro. Si se considera la resolución espacial al 10% de la MTF el resultado es 9.4 lp/mm en la dirección horizontal, y 6 pares de líneas por milímetro en la dirección vertical. Si bien el detector de panel plano tiene, en principio, pixeles cuadrados, esta diferencia puede deberse a la forma en la que se colecta la carga en los fotodiodos, ya que la estructura interna de los fotodiodos puede hacer que la zona sensible sea distinta en ambas direcciones. Durante el análisis de la función de respuesta a un borde se comprobó que el manejo del ruido puede afectar el cálculo de la MTF. Por lo tanto, ajustar

una función analítica al borde puede proporcionar un resultado incorrecto, en particular a altas frecuencias espaciales.

Una vez que se caracterizaron las componentes individuales del sistema se definió una geometría para el microCT. Entre los parámetros que se consideraron para determinar las distancias entre los diferentes elementos que lo componen se encuentran la mancha focal, el tamaño de los pixeles y la apertura del haz. Se determinó que la distancia fuente detector mínima con la que se cubre completamente el área activa del detector es de 36.37 cm. Una vez que se fija la distancia fuente detector, se calculó la distancia fuente objeto mínima (15 cm) para la que la mancha focal no genere una penumbra mayor que el tamaño del pixel y reduzca la resolución espacial de las proyecciones. Ya que la distancia fuente objeto no puede ser menor que 15 cm con una distancia fuente detector de 36.37 cm, el factor de magnificación máximo de las imágenes es de 2.4.

Se propuso un método de alineación del sistema con la finalidad de poder utilizar el algoritmo de reconstrucción de Feldkamp. Se desea utilizar este algoritmo de reconstrucción porque permite realizar las reconstrucciones a partir de una geometría de haz de tipo cono. La alineación consiste en dos partes; primero, la alineación del eje del sistema (alineación del centro del detector con la fuente) y el segundo la alineación del eje de rotación de la muestra. Para alinear el eje de rotación del sistema, se determinó la línea que une el centro de dos elipses que proyectan dos objetos de alto contraste a lo largo de una órbita de 360° en una adquisición tomográfica. Con éste método también se determinó la inclinación del eje de rotación de la muestra. La validación del método de alineación del eje de rotación se hizo por medio de una simulación Monte Carlo. A partir de ésta se determinó que el método tiene una incertidumbre de 150 μm , en la colocación de la muestra. La manera de establecer si esta incertidumbre no afecta la calidad de la reconstrucción tomográfica es por medio de la obtención de datos experimentales para hacer una reconstrucción. Para tal fin se diseñó un maniquí en el que es posible colocar balines de 1 mm de diámetro que en las proyecciones se observan como objetos de alto contraste, y se obtuvieron datos experimentales en una adquisición tomográfica de 20 proyecciones en 360 grados. Los resultados del análisis de estos datos se usaron para alinear el sistema.

Posterior a la alineación, se obtuvieron medidas experimentales de un maniquí de calibración de unidades Hounsfield, que incluye distintos materiales tejido equivalente. A partir de las 180 proyecciones adquiridas, se obtuvo el sinograma de la rebanada central y la reconstrucción tomográfica de la misma, usando el método de retroproyección filtrada. La reconstrucción tomográfica no presentó los artefactos que normalmente se asocian con un sistema desalineado (ver secciones

2.3 y 4.3). Con base en estos resultados se concluyó que el método de alineación propuesto funciona, dentro del error experimental. Sin embargo será necesario verificar la alineación del sistema fuera del plano central, lo cual requiere del desarrollo de métodos de reconstrucción más sofisticados (algoritmo de Feldkamp) y maniqués diseñados ex profeso. Es importante hacer énfasis en que la imagen tomográfica mostrada es la primera reconstrucción tomográfica, a partir de medidas experimentales, del microCT desarrollado en el Instituto de Física de la UNAM.

Apéndice 1

Deducción del coeficiente de magnificación en términos de la geometría del sistema

El cociente de magnificación se deduce a partir de la figura 70.

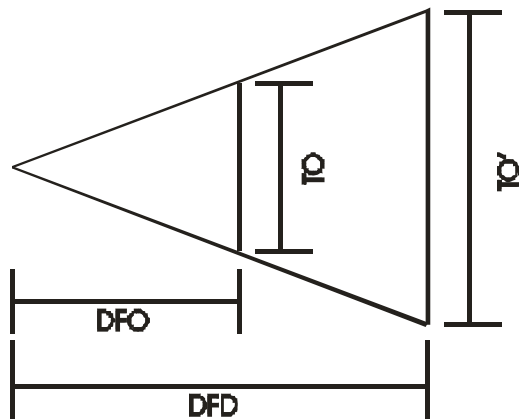


Figura 70.- Esquema de deducción de factor de magnificación

Por triángulos semejantes se tienen la ecuación 10 (figura 70):

$$\begin{aligned} \frac{TO}{DFO} &= \frac{TO'}{DFD} \\ \Rightarrow \frac{TO'}{TO} &= \frac{DFD}{DFO} \therefore M = \frac{DFD}{DFO} \end{aligned} \quad (10)$$

Donde DFO es la distancia fuente objeto, DFD es la distancia fuente detector.

Demostración de que la penumbra generada por las dimensiones de la mancha focal es independiente de las dimensiones del objeto

Supongamos la siguiente configuración, dejando como parámetro fijo la distancia fuente detector:

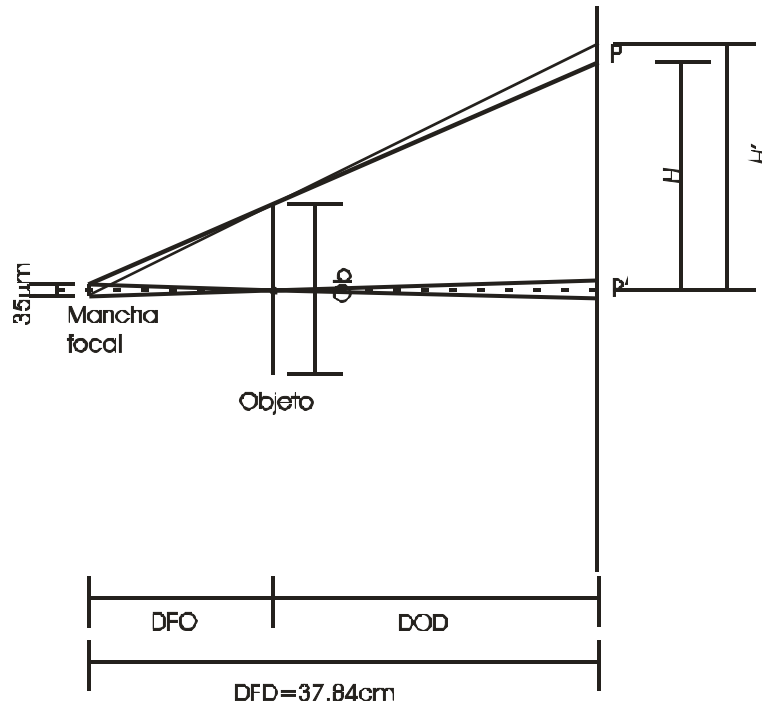


Figura 71.- Esquema para la deducción de los parámetros que intervienen en la penumbra

Para calcular la penumbra generada por el objeto que tiene dimensiones, a partir de la figura 71 se tiene que

$$\begin{aligned} &\text{sea } H' - H = p \\ &\text{por otro lado} \\ &\frac{\frac{1}{2}ob + \frac{0.0035}{2}}{DFO} = \frac{H'}{DOD} \\ \Rightarrow H' &= \frac{DOD}{2DFO}(ob + 0.0035) \end{aligned}$$

Análogamente

$$\frac{\frac{1}{2}ob - \frac{0.0035}{2}}{DFO} = \frac{H}{DOD}$$

$$H = \frac{DOD}{2DFO}(ob + 0.0035)$$

$$\Rightarrow p = \frac{DOD}{DFO}(0.0035)$$

En el caso de que el objeto sea puntual, tenemos:

$$\frac{\frac{0.0035}{2}}{DFO} = \frac{p'}{DOD}$$

$$\Rightarrow p' = \frac{DOD}{DFO}(0.0035)$$
(11)

Lo que implica que la penumbra depende únicamente de la geometría del sistema y de las dimensiones de la mancha focal y no del tamaño del objeto.

Referencias

- [Barret 1981] Barret, *et al*, Radiological Imaging, *Academic Press*, (1981).
- [Bushberg 2002] Bushberg J, *et al*, The Essential Physics on Medical Imaging, *Lippincott Williams & Wilkins*, (2002)
- [Carlson 2007] Carlson S, *et al*, Small animal absorbed radiation dose from serial micro-computed tomography imaging, *Mol Imaging Biol* **9**, 78-82, 2007
- [CTSim 2007] CTSim The open source computed tomography simulator version 3.0.3 www.CTSim.org
- [Darambara 2002] Darambara, *et al*, Image-quality performance of an a-Si: H-based X-ray imaging system for digital mammography, *Nucl Instr and Meth A* **477**, 521-526, 2002
- [Feldkamp 1984] Feldkamp I.A., *et al*, Practical cone-beam algorithm, *J Opt Soc Am A* **1**, 612-619, 1984
- [Fujita 1992] Fujita H, *et al*, A simple method for determining the modulation transfer function in digital radiography *IEEE Trans Med Imag* **11**, 34-39, 1992
- [González 1996] González R, Woods R, Tratamiento digital de imágenes, *Addison-Wesley/Diaz de Santos*, (1996).
- [Herrera 2007-1] Herrera F, Calibración de un tomógrafo computarizado para aplicaciones en radioneurocirugía, *Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)*, Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM (2007).
- [Herrera 2007-2] Herrera R, Moreno E, Reporte interno, Laboratorio de Física Médica y Dosimetría, Instituto de Física, UNAM, (2007)
- [Ho Kyung 2005] Ho Kyung *et al*, Use of a Flat-Panel Detector for Microtomography: A feasibility Study for Small-Animal Imaging, *IEEE Trans Nucl Sci* **52**, 193-198, 2005
- [Jähne 1995] Jähne B, Digital Image Processing, Concepts, Algorithms, and Scientific Applications, Springer, (1995)

- [Jeon 2006] Jeon S, Determination of point spread function for a flat-panel X-ray imager and its application in image restoration, *Nucl Instr and Meth A* **563**, 167-171, 2006
- [Kak 1988] Kak S, Slaney M, Principles of computerized tomographic imaging, *IEEE Press*, (1988)
- [Martínez 1995] Martínez-Dávalos A, An investigation of the imaging performance of new digital x-ray detectors, *Tesis de doctorado University College London*, University of London (1995)
- [Micro Photonics 2007] Micro Photonics Inc. <http://www.microphotonics.com/skyscan/1076/1076.html>
- [Montaño 2007] Montaño C, Dosimetría termoluminiscente en un equipo de microtomografía computarizada, *Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)*, Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM (2007)
- [Moya 2008] Moya U, Medidas de espectros de rayos X usados en un sistema microCT, *Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)*, Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM en revisión
- [National Instruments 2007] National Instruments, products and services, <http://www.ni.com/labview>
- [NIST 2007] Table 2. Material constants and composition assumed in the present evaluations for compounds and mixtures. NIST <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/tab2.html>
- [Noo 2000] Noo F, et al, Analytic method based on identification of ellipse parameters for scanner calibration in cone-beam tomography, *Phys Med Bio.* **45**, 3489-3508, 2000
- [Ori 2007] <http://ori.dhhs.gov/tools/principles.shtml>
- [Oxford Instruments 2004] Outline Drawing Apogee Packaged Tube data sheet, *Oxford Instruments Inc.*, **2004**
- [Paulus 2000] Paulus M J, et al, High Resolution X-ray Computed Tomography: An Emerging Tool for Small Animal Cancer Research, *Neoplasia* **2**, 62-70, 2000
- [Rad-icon 2002] Application Note 07: Scintillator Options for Shad-o-Box Cameras, *Rad-icon Imaging Corp*, 2002
- [Rad-icon 2003-1] Application Note 08: Polynomial Gain Correction for RadEye Sensors, *Rad-icon Imaging Corp*, **2003**
- [Rad-icon 2003-2] Shad-o-Snap 4K data sheet, *Rad-icon Imaging Corp*, **2003**

[Rad-icon 2003-3] Shad-o-Snap X-Ray Camera Hardware Manual, *Rad-icon Imaging Corp* **2003-2004**.

[Robson 2001] Robson K J A parametric method for determining mammographic X-ray tube output and half value layer, *Brit J Radiol*, **74**, 335-340, 2001

[Rodríguez 2006] Rodríguez-Villafuerte M; Martínez-Dávalos A, Notas del curso de Física en Medicina *Maestría en Física (Física Médica)* Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM, **2006-1**

[Rossman 1969] Rossmann K, Point spread function, line spread function and modulation transfer function, *Radiology* **93**, 257-272, 1969

[ShadoCam 2007] ShadoCam software Rad-icon help book

[Smith 2002] Smith S, The scientist and engineer's guide to digital signal processing, *DSP books* **2002**

[Soberanis 2007] Soberanis O, Reconstrucción de imágenes de un microCT con geometría de haz de cono, *Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)*, en proceso, Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM.

[Song 2001] Song X, *et al*, Development and Evaluation of a MicroCT System for Small Animal Imaging, *IEEE Nucl Sc Symp Conf* **3**, 1600-1604, 2001

[Taschereau 2006] Taschereau R, Monte Carlo simulations of dose from microCT imaging procedures in a realistic mouse phantom, *Med Phys* **1**, 216-224, 2006

[Taylor 1997] Taylor J, An introduction to error analysis the study of uncertainties in physical measurements, *University Science Books, Sausalito, California*, (1997)

[Wikipedia 2007] Wikipedia, la enciclopedia libre. <http://es.wikipedia.org/wiki/Portada>