



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

**“Fusión de imágenes de un microtomógrafo por
emisión de positrones y un microtomógrafo
computarizado”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

DANTE ALFONSO NAVA GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MERCEDES RODRÍGUEZ VILLAFUERTE
MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DR. ARNULFO MARTÍNEZ DÁVALOS
MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DR. ENRNESTO BELMOT MORENO
ASESOR PROFESIONAL: DR. MIGUEL ÁNGEL CÉLIS LÓPEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

En esta Tesis se implementó y analizó un método de fusión de imágenes tomográficas de dos modalidades para estudios en animales pequeños. Las dos modalidades de imagen que se usaron fueron la microtomografía por emisión de positrones y la microtomografía computarizada. Ambos sistemas de adquisición fueron diseñados y construidos en el Instituto de Física de la UNAM para poder usarse con este objeto de estudio.

El microtomógrafo de rayos X (microCT), provee información anatómica del sujeto de estudio, mientras que el microtomógrafo por emisión de positrones (microPET) produce información del comportamiento metabólico de sus diferentes órganos y tejidos. Con ellos se obtienen imágenes tomográficas que alcanzan una resolución espacial de 1.5 mm con el microPET y 100 μm con el microCT.

La fusión de imágenes consiste en combinar dos o más imágenes de un mismo objeto (que fueron obtenidas con diferentes modalidades, tiempos, o vistas) para obtener una sola imagen que contiene información complementaria de las dos imágenes originales. Para poder realizar la fusión, se requiere de dos pasos. En el primero, ambas imágenes deben ser alineadas espacialmente. A este procedimiento para realizar la alineación se conoce como registro. En el segundo paso las imágenes registradas se visualizan como una sola imagen.

El método para realizar el registro de imágenes tomográficas provenientes de ambos microtomógrafos consistió en usar marcas fiduciales. Para esto, se diseñaron y fabricaron maniqués basados en la geometría de ambos sistemas, de manera que las marcas fiduciales puedan observarse tanto en el microCT como en el microPET. La alineación se consiguió al resolver el problema de alineación de cuerpo rígido de Procrustes para obtener una transformación lineal basada en rotaciones y traslaciones. Se calcularon dos errores de registro, el error de registro fiducial, que se determina por mínimos cuadrados de la distancia entre las marcas y el error de registro del blanco, que es la distancia entre los puntos de la imagen transformada y la imagen de referencia. Se usó MatLAB para obtener y aplicar la transformación geométrica que alinea las imágenes y para obtener los errores.

La visualización de la fusión se realizó usando la superposición de las imágenes registradas usando el método de mezclado alfa. Se muestran imágenes fusionadas de microPET/microCT de maniqués geométricos y de un estudio anatómico-funcional óseo de un ratón balb/c de 20 g de peso. Los resultados de la fusión obtenidos con MatLAB se compararon con una fusión de las mismas reconstrucciones tomográficas realizada con el programa AMIDE.

*A mis padres Martha García y Alfonso Nava.
A mis hermanos Monserrath, Rodrigo y Mauricio.
Gracias a ellos he llegado hasta aquí.*

Agradecimientos Institucionales

Por el apoyo para la adquisición de equipo y materiales a las siguientes entidades:

CONACyT proyecto 82714 "Desarrollo de detectores de radiación para un sistema híbrido de microtomografía"

Instituto de Física, UNAM

Facultad de Medicina, UNAM

Coordinación de la Investigación Científica, UNAM

Por las becas recibidas durante el desarrollo de este proyecto a:

CONACyT a través del programa de becas para estudios de posgrado nacionales, en el periodo agosto 2007 - julio 2009

CONACyT a través del proyecto 82714 "Desarrollo de detectores de radiación para un sistema híbrido de microtomografía", en el periodo noviembre 2009 - enero 2010

Al Programa de Apoyo de Estudios de Posgrado (PAEP), UNAM, por el apoyo otorgado para la compra de materiales y para la asistencia a diferentes congresos nacionales.

Agradecimientos

A la Dra. Mercedes Rodríguez por darme el placer de ser su alumno y guiarme en el desarrollo de esta Tesis. Por su ayuda y explicaciones, pero sobre todo por su infinita paciencia.

A los miembros del comité sinodal: Dra. Mercedes Rodríguez, Dr. Miguel Ángel Ávila, Dr. Jorge Márquez, Dra. María Ester Brandan y Dr. Héctor Alva, por sus observaciones y correcciones para que este trabajo fuera de muy buena calidad.

A los miembros del comité tutorial formado por: Dra. Mercedes Rodríguez, Dr. Arnulfo Martínez, Dr. Ernesto Belmont y Dr. Miguel Ángel Célis, por sus evaluaciones y seguimiento a lo largo de los dos años de estudio.

Al Dr. Arnulfo Martínez por sus valiosas explicaciones en pasos importantes de este trabajo. Por su ayuda para los experimentos del microCT

Al Dr. Héctor Alva por su ayuda con los experimentos y la explicación de temas del microPET. Por todos sus comentarios y sugerencias y por aceptar ser uno de sinodales.

Al M. en C. Tirso Murrieta por toda su ayuda en la realización de los experimentos con el microPET, sus explicaciones, la reparación de mi celular y por enseñarme a explotar la IP.

Al M. en C. César Ruíz por su participación en los experimentos y toda su ayuda.

A los académicos de la Facultad de Medicina, UNAM: el M. en C. Adolfo Zárate y el Fís. Armando Flores por proporcionar uno de los materiales indispensables para los experimentos. Al M. en C. Rafael Ojeda y la Dra. Nayelli Ortega por su ayuda para trabajar con los roedores.

Al Ing. Marco Antonio Veytia y su equipo del taller mecánico del Instituto de Física, UNAM, por su ayuda en la elaboración y construcción de los maniqués: Carlos Sánchez, Moisés Zurita, Ricardo Ramírez, Armando Vega, David Chávez Fernando Gallardo y Víctor Menguado.

A mis amigos de la Maestría en Física Médica: M. en C. Xóchitl López, Fís. Jaime Rodríguez, Fís. Luis Rangel, Fís. Gabriel Calvillo, Fís. Joel Medina, M. en C. Erandeni Rodríguez, Fís. Alfredo Herrera. Por compartir más de dos años de alegrías y estrés.

También a los amigos de las otras generaciones Adriana Moreno, Juan Kikushima, y los que no recuerdo sus apellidos (una disculpa) Liz, Alberto, Frida, Karla, Eduardo. Por los momentos agradables.

A Esmeralda Martinez por convencerme a estudiar la Maestría y todo su apoyo desde que nos conocimos y sobre todo su amistad.

A Zaira Luz y a María Pacheco por su gran amistad y todos los momentos compartidos.

A los vagos de la Facultad por su amistad y todas las *combebencias* divertidas: Quiela, Toño, Noemí, Celia, Samantha, Poncho, Paty, Daniel Pastrana, Eduardo (Beak), Emiliano, Álvaro, Bertha, Jozra.

A mis grandes amigos Miguel Bravo, Ricardo Cano, Helen Ávila, Elizabeth Ramos, Itzuri Manzo, Mireya Hernández, Adriana Rivas, Ulises Villagrán, Elizabeth Rivera. Por todos los momentos buenos y malos y esperando varias décadas de amistad más.

A Alfredo Ruiz por todo su apoyo.

A todos los profesores de la Maestría en Física Médica por darme una parte de su valioso tiempo.

Índice

Introducción	1
Capítulo 1. Principios de la fusión de imágenes	4
1.1. El uso de ratones en estudios de enfermedades humanas	4
1.2. Porqué usar las nuevas tecnologías para los estudios en ratones.....	4
1.3. Fusión de imágenes.....	5
1.4. Registro de imágenes	6
1.4.1. Características del registro	7
1.4.2. Clasificación	7
1.4.3. Grados de libertad.....	8
1.5. Procedimiento para el registro de imágenes	8
1.6. Algoritmos de Registro	9
1.6.1. Registro basado en la correspondencia de marcadores.....	9
1.6.2. Registro basado en superficies.....	10
1.6.3. Registro basado en intensidad de voxels	11
1.7. Combinación de las imágenes registradas	12
1.7.1. Superposición de colores.....	12
1.7.2. Mezclado de colores	12
1.7.3. Uso de otros espacios de colores	12
1.7.4. Entrelazado.....	12
Capítulo 2. Sistema Bimodal de Imágenes	13
2.1 Sistema microCT	13
2.1.1 Fuente de radiación	13
2.1.2 Detector.....	14
2.1.3 Arreglo experimental del sistema.....	15
2.1.4 Interfaz de control.....	16
2.1.5 Reconstrucción tomográfica.....	16
2.2 Sistema microPET.....	17
2.2.1 Cristal centellador	18
2.2.2 Fotodetector	19
2.2.3 Método de lectura de los PS-PMT.....	19

2.2.4	Formación de las proyecciones y reconstrucción tomográfica	21
Capítulo 3.	Algoritmo de Registro.....	27
3.1.	Selección del tipo de registro	27
3.2.	Problema de Procrustes y Problema de Orientación Absoluta.....	27
3.3.	Errores del Registro.....	30
3.4.	Procedimiento Utilizado para la Fusión.....	31
3.5.	Algoritmo de Registro	32
3.6.	Visualización de las imágenes registradas.....	32
3.7.	Comparación con AMIDE.....	33
Capítulo 4.	Materiales y Métodos	34
4.1	Diseño de maniqués de registro	34
4.1.1	Maniqué de Hélice	34
4.1.2	Maniqué de Fuentes Lineales.....	36
4.2	Adquisiciones Tomográficas	39
4.2.1	Estudio microPET del maniqué de Hélice.....	39
4.2.2	Estudios microPET y microCT del maniqué de Fuentes Lineales-Hélice .	40
4.2.3	Estudio óseo microPET y microCT de un ratón	42
Capítulo 5.	Análisis y Resultados.....	45
5.1	Diferencias entre las dos modalidades tomográficas	45
5.2	Análisis del maniqué de Hélice.....	46
5.3	Análisis del maniqué de Fuentes Lineales-Hélice	49
5.3.1	Preprocesamiento	49
5.3.2	Definición del sistema de coordenadas.....	50
5.3.3	Eliminación de outliers.....	50
5.3.4	Sistema de coordenadas definido para el maniqué de Fuentes Lineales..	52
5.3.5	Sistema de coordenadas definido para el maniqué de Hélice.....	55
5.3.6	Función de transformación.....	58
5.3.7	Errores del Registro.....	61
5.3.8	Fusión de las imágenes.....	62
5.3.9	Fusión usando AMIDE.....	66
5.3.10	Análisis del estudio óseo de ratón	68
Capítulo 6.	Discusión y Conclusiones	79

Referencias	83
Índice de Figuras.....	86
Índice de Tablas	90

Introducción

En medicina los estudios preclínicos son una base para avanzar en la lucha contra las enfermedades que afectan a los seres humanos. Estos estudios usan animales de laboratorio para entender el comportamiento y evolución de las enfermedades. Los animales de laboratorio favoritos entre la comunidad médica son los roedores.

Las imágenes contribuyen a un mejor entendimiento del objeto de estudio, por ello existen diversas modalidades de imagen que permiten a los médicos realizar un mejor diagnóstico a los pacientes. Dos de las modalidades de imagen más usadas en medicina son la tomografía computarizada (CT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Ambas usan los principios de la física de radiaciones, como base para crear imágenes del interior del cuerpo de los pacientes en forma de cortes (el CT se basa en atenuación de la radiación y PET en la concentración de actividad).

La palabra *tomografía* proviene del griego *tomos* que significa corte o sección, y *graphos* que significa dibujo o imagen. Es una técnica para obtener una imagen corporal que corresponde a un plano predeterminado [Diccionario de la Real Academia Española, 2009].

La tomografía computarizada genera imágenes que proporcionan información de la estructura anatómica del paciente con una alta resolución espacial permitiendo una excelente definición de las estructuras internas. En cambio, las imágenes obtenidas con la tomografía por emisión de positrones, dan información del funcionamiento metabólico de los órganos del cuerpo, permitiendo observar la distribución espacial de una sustancia específica, lo que indica qué zonas del cuerpo son capaces de metabolizar esa sustancia. Además, se pueden realizar estudios del tiempo que el cuerpo se tarda en procesar la sustancia [Bushberg *et al.*, 2002].

La información que se obtiene de las imágenes del cuerpo de los pacientes con estas dos modalidades también es muy útil cuando se estudia a los animales de laboratorio. Por ello se desarrollaron sistemas específicos que permiten obtener imágenes de roedores y otros animales pequeños con el fin de avanzar rápidamente en las investigaciones. A estos sistemas se les conoce como *sistemas de microtomografía*.

Los microtomógrafos están diseñados para dar el gran salto en resolución espacial. Tuvieron que ser adaptados para tener como objetos de estudio los ratones cuyo peso es de 20 a 30 g, en vez de humanos adultos de 70 kg de peso en promedio. Los microtomógrafos computarizados (microCT) alcanzan una resolución espacial menores que 100 μm [Liang *et al.*, 2007], mientras que los microtomógrafos por emisión de positrones (microPET) alcanzan una resolución espacial un poco mayor que 1 mm [Chatziioannou, 2002].

Los sistemas clínicos PET/CT de la más alta tecnología que existen hoy en día, como el Biograph 64 de Siemens, tienen características muy interesantes, aunque su acceso es restringido debido a su alto costo. El PET puede alcanzar resoluciones espaciales (FWHM) de hasta 4.2 mm, con ventanas temporales de 4.2 ns y resoluciones en energía $< 14\%$. Por otro lado, el CT consigue generar imágenes con resoluciones espaciales entre 0.33 y 0.24 mm [Siemens, 2009].

El grupo de Dosimetría y Física Médica del Instituto de Física de la UNAM desarrolla dos sistemas de tomografía para animales pequeños, un microCT y un microPET. Ambos forman parte del Sistema Bimodal de Imágenes (SIBI) cuyo fin es tener en un sólo sistema los dos microtomógrafos. Los sistemas producen imágenes tomográficas que alcanzan una resolución espacial de 100 μm con el microCT y 1.5 mm con el microPET.

El **objetivo** de esta Tesis es desarrollar y analizar un primer método de *fusión de imágenes* de ambos sistemas tomográficos, con el fin de obtener imágenes en las que se muestre el comportamiento metabólico del cuerpo de un ratón, bien localizado anatómicamente.

El procedimiento inicial para realizar la fusión se conoce como *registro de las imágenes*. Éste consiste en determinar qué características aparecen en las imágenes de cada modalidad, con el fin de determinar una función matemática que relacione espacialmente las características de una imagen con sus correspondientes en la otra imagen. Y a partir de ésta conseguir una alineación entre las dos imágenes. Este procedimiento es desarrollado y analizado a profundidad porque, para realizar la fusión, las imágenes deben estar registradas. Por esta razón, el procedimiento implementado para registrar las imágenes representó una parte muy relevante en este trabajo.

Para alcanzar este objetivo se diseñaron y fabricaron maniqués basados en la geometría y características de cada sistema tomográfico, de manera que éstos contengan marcas fiduciales externas al objeto que pueden observarse en el microCT y en el microPET. Se desarrolló un programa para registrar las imágenes basado en un algoritmo de cuerpo rígido. Las marcas fiduciales se usaron para probar el programa, realizar el registro y fusionar las imágenes.

Se realizó un estudio óseo de un ratón, obteniendo tomografías con ambos sistemas. Se decidió que fuese un estudio de este tipo porque los huesos, al ser estructuras rígidas, presentan una mayor definición y por consiguiente se puede apreciar mejor la fusión de las imágenes y comprobar si hay coincidencia visual o no.

En el capítulo 1 se hace una breve reseña de los métodos de registro de imagen que existen en la literatura, así como un resumen de los pasos que se deben seguir para realizar el registro.

Una descripción de los sistemas de microtomografía del proyecto SIBI del IFUNAM se hace en el capítulo 2. Esta descripción habla sobre los componentes que conforman a los equipos, explica brevemente las correcciones que se realizan a las proyecciones para cada sistema y detalla los métodos de reconstrucción utilizados.

El algoritmo de registro usado se muestra en el capítulo 3. Se da una descripción de los errores del registro que se determinan y su relevancia clínica. En el capítulo 4 se presentan los materiales y métodos utilizados y se describen los experimentos que se realizaron.

El análisis de los experimentos y los resultados se presentan en el capítulo 5. También se muestra una serie de imágenes de fusión de cortes tomográficos. En el último capítulo se dan las conclusiones del trabajo.

Capítulo 1. Principios de la fusión de imágenes

Para poder realizar la fusión de imágenes es necesario entender cuál es su concepto y en qué consiste. En este capítulo se explica el procedimiento necesario para realizar la fusión. Además se exponen los diferentes métodos reportados con el fin de poder seleccionar el que mejor convenga para nuestro sistema de adquisición bimodal.

1.1. El uso de ratones en estudios de enfermedades humanas

La mayor parte de los mamíferos usados en investigaciones biomédicas son roedores, en especial los ratones. En la década de los 1990's, el ratón se convirtió en el animal preferido para la creación de modelos de enfermedades humanas, así como para tratar de comprender la biología de los mamíferos. Se estima que unos 25 millones de ratones se utilizaron en todo el mundo para la investigación en el año 2000, estos representan más del 90% de todos los mamíferos utilizados en la investigación [Chatziioannou, 2002].

Los ratones son excelentes animales de laboratorio debido a que son pequeños, se reproducen rápidamente, son fáciles de cuidar y tienen un bajo costo de manutención. Además, los ratones contienen genes que son muy parecidos al genoma humano [Liang *et al.*, 2007]. Debido a esta gran ventaja, los modelos de ratones son muy útiles para descubrir cómo funcionan los genes humanos debido a que uno o más de sus genes se pueden suprimir o agregar artificialmente, lo que permite usar a los ratones como una plataforma para la imitación de muchas enfermedades humanas.

1.2. Porqué usar las nuevas tecnologías para los estudios en ratones

Considerando la importancia del empleo de ratones en la investigación médica, las técnicas de imágenes tradicionales como la auto-radiografía y técnicas histológicas tienen limitaciones que hacen los experimentos más complicados. Con ambos métodos el ratón debe ser sacrificado, congelado o fijado y cortado. Las muestras de tejido son marcadas con radionúclidos o tintes y son expuestas a una película fotográfica, detectores de imágenes digitales o fotografiadas bajo un microscopio. A pesar de la alta resolución de las imágenes conseguidas, este procedimiento invasivo tiene varias desventajas: (1) ya que cada ratón puede proporcionar sólo una medida, varios grupos de ratones deben ser estudiados y la variabilidad experimental entre animales puede confundir los datos obtenidos; (2) el proceso de seccionamiento es un trabajo muy difícil, exige mucho tiempo y sobretodo habilidad; (3) sólo un número limitado de imágenes bidimensionales puede producirse, y por lo tanto es difícil de examinar el cuerpo entero del animal y finalmente, (4) no es posible estudiar cambios

dependientes de tiempo en cada animal, como por ejemplo el efecto de intervención terapéutica [Liang *et al.*, 2007].

Todos estos problemas pueden resolverse usando las tecnologías modernas de imágenes *in vivo*, por ejemplo, la tomografía computarizada (CT), la tomografía por emisión de positrones (PET), la imagen por resonancia magnética y la imagen de ultrasonido. Estas tecnologías permiten el estudio no invasivo, repetitivo y el rastreo dinámico de un sujeto, minimizando la variabilidad experimental y reduciendo el número de animales requeridos.

Basándose en las técnicas de tomografía empleadas en seres humanos, la tomografía cambió para ajustarse al objeto de estudio, generando la microtomografía. La pauta que origina el cambio entre la tomografía y la microtomografía es claramente la diferencia de tamaños entre un ratón y un humano. El ratón es más de tres órdenes de magnitud más ligero que un humano (comparando los 70 kg que pesa un humano promedio y los 20 o 30 g de un ratón). Debido a esto, tanto la resolución espacial como la sensibilidad de los equipos tuvo que mejorar lo cual ocasionó el desarrollo de nuevos sistemas de detección.

La microtomografía computarizada (microCT) usada para imágenes en animales pequeños, proporciona imágenes principalmente con información anatómica de alta resolución, de algunas decenas de micras, y la microtomografía por emisión de positrones (microPET) proporciona la información funcional, pero con una resolución inferior (entre 1.5 y 2.0 mm).

1.3. Fusión de imágenes

El objetivo de la fusión de imágenes es integrar información proveniente de imágenes adquiridas con diferentes sensores, tiempos o vistas en una sola imagen. La imagen obtenida contiene información complementaria que puede ser de mayor relevancia que la que proporcionan las imágenes individuales por separado.

La fusión de imágenes puede clasificarse de acuerdo al tipo de información que éstas contienen, que incluye [Zitová y Flusser, 2003]:

- Multimodal. Las imágenes provienen de diferentes sensores (visible, infrarrojo, CT, PET, etc.),
- Multivista. Las imágenes se producen con la misma modalidad y se adquieren al mismo tiempo pero desde diferentes ángulos de vista.
- Multitemporal. Las imágenes del mismo objeto se toman a diferentes tiempos para detectar cambios entre ellas.
- Multifocal. Las imágenes se adquieren en un escenario en 3D con diferentes profundidades de campo (puntos focales),
- Restauración. En este caso, la fusión de dos o más imágenes de la misma escena y modalidad, cada una de ellas borrosa o ruidosa, puede producir una imagen de alta calidad (nítida y sin ruido).

Para cada categoría, la fusión consiste de dos pasos básicos:

- i. Registrar las imágenes, que es el proceso de alinearlas de modo que sus rasgos representen la misma ubicación física [Baum *et al.* 2007, Hill *et al.*, 2001],
- ii. Combinar la información de las imágenes (intensidades, colores, etc.) en el área en la que se traslapan.

En esta tesis se implementó un método para fusionar imágenes multimodales provenientes de equipos de microtomografía para animales pequeños. En medicina hay muchos estudios en los que se obtienen diferentes imágenes de muy variadas modalidades usando diferentes equipos. Todas estas imágenes les sirven al médico de manera complementaria para realizar el diagnóstico o planear el tratamiento de un paciente (lo que no se aprecia muy bien en una lo puede ver en la otra). Si se combinan dos o más imágenes que se obtienen de diferentes equipos se puede solucionar el problema de falta de información en una imagen, de manera que el médico realiza su trabajo más rápidamente y con más información.

1.4. Registro de imágenes

Como ya se mencionó, el término *registro* es usado para determinar una transformación matemática que puede relacionar la posición de rasgos o características en una imagen o espacio de coordenadas con la posición del rasgo correspondiente en otra imagen u otro espacio de coordenadas [Hill *et al.* 2001]. El registro de imágenes normalmente se lleva a cabo en 4 pasos:

1. Selección de características o rasgos. Involucra seleccionar (manualmente o automáticamente) objetos sobresalientes de las imágenes tales como esquinas, intersecciones de líneas, bordes, contornos, etc. El tipo de características seleccionadas de una imagen depende siempre del tipo de imagen con la que se trabaje, por ejemplo, una imagen de satélite por lo regular contiene contornos y regiones que son fácilmente identificables y que se pueden usar como rasgos de registro.
2. Correspondencia de características. Se establece una correspondencia (uno a uno) entre las características seleccionadas en las imágenes. Una de las imágenes se mantiene fija y se usa como referencia, y la otra es modificada. Se utilizan relaciones espaciales entre las características y así como medidas de similitud.
3. Cálculo de una transformación. Se calculan el tipo de transformadas matemáticas (también llamadas funciones de mapeo), junto con sus parámetros, que alinean la imagen a modificar con la de referencia. Los parámetros de las funciones de mapeo se calculan en base a la correspondencia de las características establecida en el paso #2.
4. Remuestreo de la imagen. Las funciones de mapeo se aplican a la imagen a modificar. Los valores de esta imagen modificada se obtienen a través de procesos de interpolación.

1.4.1. Características del registro

Todas las imágenes que se desean registrar o manipular en una computadora deben estar disponibles en forma digital, lo que significa que deben estar almacenadas con números que representan la intensidad de la imagen o color como función de la posición (x, y) en 2D o (x, y, z) en 3D. En las imágenes en 2D las intensidades se ordenan en un arreglo rectangular de elementos pequeños cuadrados o rectangulares llamados píxeles (un píxel es la superficie homogénea más pequeña de las que componen una imagen). En las imágenes en 3D las intensidades se arreglan en matrices tridimensionales con elementos denominados voxeles (abreviación de "volume element", es la unidad que compone un objeto tridimensional). El arreglo de píxeles (o voxeles) provee un sistema de coordenadas natural y se puede tener acceso a un elemento de la imagen usando una posición bidimensional (o tridimensional).

Dimensionalidad. El registro se puede realizar en cualquier dimensión. En una dimensión (1D) se puede llevar a cabo un método de correspondencia temporal sobre una serie de tiempo de imágenes espacialmente consistentes. En 2D, que corresponden a proyecciones o imágenes tomográficas, son alineadas suponiendo que las imágenes se generaron exactamente en el mismo plano en relación con el paciente. En 3D se considera una imagen tomográfica no como un conjunto de imágenes individuales, sino como un conjunto de datos volumétricos que puede ser registrado con otra imagen (de 2D o 3D) [Van den Elsen *et al.*, 1993].

1.4.2. Clasificación

El registro de imágenes puede ser de dos tipos: registro basado en la imagen y registro no basado en la imagen.

El *registro basado en la imagen* incluye dos modalidades:

- *Métodos extrínsecos* se basan en objetos artificiales colocados cerca o en el paciente. Estos objetos son diseñados para ser visibles y ser detectados con exactitud en todas las modalidades pertinentes. Ya que los métodos extrínsecos, por definición, no pueden incluir la información de la imagen relacionada con el paciente, la naturaleza de la transformación de registro a menudo es restringida para ser rígida (sólo traslaciones y rotaciones) [Maintz y Viergever, 1998].
- *Métodos intrínsecos* se basan en la imagen generada sólo por la anatomía del paciente que se puede identificar fácilmente. El registro puede estar basado en un conjunto limitado de puntos sobresalientes identificados, sobre la alineación de estructuras binarias segmentadas, y más comúnmente sobre superficies de objetos, o directamente en medidas calculadas de los valores de intensidades de la imagen.

Registro no basado en la imagen

Si los sistemas de coordenadas de las imágenes de dos sistemas de formación de imágenes se han calibrado entre sí, es posible llevar a cabo un registro de imágenes. Esto normalmente requiere que los equipos se encuentren en la misma ubicación física, y la hipótesis de que el paciente permanecerá inmóvil entre las dos adquisiciones [Maintz y Viergever, 1998]. La técnica de calibración de sistemas de coordenadas se usa a menudo, por ejemplo, en el registro de la posición de los instrumentos quirúrgicos montados en un brazo robot.

1.4.3. Grados de libertad

Al número de parámetros necesarios para describir una transformación para registrar imágenes se le llama "*grados de libertad*" [Hajnal *et al.*, 2001]. El registro 2D-2D tiene tres grados de libertad: dos traslaciones y una rotación. Las condiciones particulares de adquisición de las imágenes puede significar que no se conozca el tamaño del pixel o voxel o de los campos de vista, lo que requiere que el algoritmo de registro los determine. Esto genera grados de libertad adicionales.

1.5. Procedimiento para el registro de imágenes

Como se mencionó en la sección 1.4, en el proceso del registro de imágenes se manejan términos para diferenciar las imágenes con las que estamos tratando. Estos términos son los siguientes.

Imagen de referencia: es aquella que se mantiene sin cambios a lo largo de todo el proceso de registro, y sirve como base.

Imagen a modificar: esta imagen es remuestreada para ser alineada con la imagen de referencia.

Una vez que se define cuál de las dos imágenes será la de referencia y cuál la que se modificará, se siguen los pasos mencionados en la sección 1.4. Es importante hacer notar que para poder realizar el registro, las imágenes deben de ser tan parecidas entre sí como sea posible, de esta forma se facilitan los pasos ya mencionados. Para lograr esto, se realiza un *preprocesamiento* de las imágenes, es decir, se preparan utilizando métodos como el ajuste de escala, la disminución del ruido y la segmentación [Goshtasby, 2005]. Cuando los tamaños del pixel en las imágenes que se van a registrar son diferentes, pero conocidos, la imagen a modificar puede ajustarse a la escala de la de referencia (muestreo por interpolación). Si se sabe que las imágenes son ruidosas, se les puede aplicar un filtro de suavizado para reducir el ruido. La segmentación de imágenes es el proceso de separar una imagen en regiones de características parecidas con el fin de extraerlas más fácilmente.

1.6. Algoritmos de Registro

Como ya se mencionó, los algoritmos de registro calculan una transformación que establece una correspondencia entre puntos o regiones dentro de las imágenes, o entre espacios físicos e imágenes. Para métodos basados en imagen, los algoritmos se pueden clasificar como [Hajnal *et al.*, 2001]:

- a) *De cuerpo rígido*. En este caso las imágenes pueden alinearse aplicando simplemente traslaciones y rotaciones. Una transformación de cuerpo rígido es aquella que cambia la posición y orientación de un objeto sin modificar su forma o tamaño.
- b) *De cuerpo no rígido*. Cuando se requiere de una transformación no lineal que toma en cuenta deformaciones en el sujeto que incluyen cambios de forma y tamaño.

En esta tesis se implementó un algoritmo basado en transformaciones de cuerpo rígido al suponer que la anatomía interna del sujeto no se distorsionaba o cambiaba de posición espacial durante los estudios.

Hajnal y colaboradores (2001), describen algunos de los algoritmos basados en cuerpo rígido, y se resumen a continuación.

1.6.1. Registro basado en la correspondencia de marcadores

Está basado en la identificación de puntos correspondientes o “marcadores fiduciaros” en dos imágenes. Estos marcadores son colocados en el paciente y el registro de las imágenes adquiridas es relativamente fácil, rápido y puede ser automatizado. Los parámetros del registro pueden ser calculados explícitamente y no tiene necesidad de usar algoritmos complejos de optimización. Para una estructura rígida, la identificación y localización de tres marcadores debe ser suficiente para establecer la transformación entre dos imágenes 3D.

El algoritmo para calcular la transformación es bien conocido. La función calculada es una transformación lineal y de cuerpo rígido. Primero se calcula el promedio o “centroide” de cada conjunto de puntos. La diferencia en distancia entre los centroides en 3D indica la traslación que debe ser aplicada a un conjunto de puntos. Este conjunto de puntos es entonces rotado sobre su nuevo centroide hasta que la suma de las distancias al cuadrado entre cada par de puntos correspondientes sea reducida al mínimo. A la raíz cuadrada de los promedios de las distancias al cuadrado se le conoce como error residual o Error del Registro Fiducial (FRE) [Hajnal *et al.*, 2001].

El FRE no es una medida directa de la exactitud con la cual los rasgos de interés de las imágenes son alineados. Un cambio de las posiciones de los marcadores de registro para reducir el FRE en realidad puede aumentar el error en la correspondencia entre otras estructuras en las imágenes.

Una medida más significativa de error de registro es la exactitud con la cual un punto de interés (como un objetivo quirúrgico) en las dos imágenes puede ser

alineado. Este error depende normalmente de la posición en la imagen, y se llama Error de Registro del Blanco (TRE). En términos prácticos, TRE, y cómo éste varía sobre el campo de vista, es el parámetro más importante que determina la calidad del registro de imagen. En el capítulo 3 se explica cómo se determinan estos errores.

Suponiendo que todos los marcadores son identificados con la misma exactitud, puede reducirse el error del registro medido por el TRE aumentando el número de marcadores fiduciaros. Si el error en la identificación de los marcadores (o FLE) es distribuido aleatoriamente sobre la posición de los verdaderos marcadores, el TRE se reduce como la raíz cuadrada del número de puntos identificados [Hajnal *et al.* 2001].

1.6.2. Registro basado en superficies

En estos algoritmos, superficies correspondientes son delineadas en las dos modalidades de imagen, se determina la transformación y se calcula alguna medida que minimice la distancia entre las dos superficies.

1.6.2.1. El algoritmo "Cabeza y sombrero" (Head and Hat)

En este algoritmo los contornos de una superficie (denominada cabeza) son seleccionados sobre una serie de cortes de una modalidad de imagen. Por otro lado, un conjunto de puntos que corresponden a la misma superficie en la otra modalidad de imagen es identificado. A este conjunto se le llama sombrero (hat). El algoritmo realiza una serie de pruebas para que los puntos del sombrero coincidan sobre el contorno de la cabeza. El proceso es iterativo y refinado progresivamente. En cada iteración se calcula la suma de los cuadrados de las distancias entre cada punto del sombrero y de la cabeza, y el proceso se repite hasta que este valor sea reducido al mínimo. Es decir, el sombrero se ajusta sobre la cabeza.

Lamentablemente, como existen muchas maneras de colocar un sombrero sobre una cabeza, este algoritmo puede fácilmente seleccionar la solución incorrecta. Este tipo de algoritmos tienden a fallar cuando las superficies muestran simetrías a la rotación [Hill *et al.*, 2001].

1.6.2.2. El algoritmo iterativo de punto más cercano

En este algoritmo, una superficie es representada por un juego de puntos mientras otra es representada por una superficie arreglada de muchos parches triangulares o "caras". El algoritmo encuentra el punto más cercano sobre el triángulo apropiado para cada uno de los puntos en turno. Los puntos más cercanos forman un juego, y estos son registrados usando el registro basado en correspondencia de marcadores y se calcula el error residual. Utilizando esta nueva posición el proceso es repetido hasta que el error residual sea menor que un valor predeterminado.

Desafortunadamente, la precisión de este método depende fuertemente de la identificación de la superficie correspondiente; por esta razón, como modalidades

diferentes de imagen pueden proveer contrastes diferentes en las mismas estructuras, la correspondencia entre superficies puede tener un gran error [Besl y McKay, 1992].

1.6.3. Registro basado en intensidad de voxeles

1.6.3.1. Registro de imágenes múltiples del mismo paciente adquiridas usando la misma modalidad

Cuando las imágenes son adquiridas usando la misma modalidad, debe existir una relación aproximadamente lineal entre la intensidad del voxel en una imagen y la intensidad de voxel en otra. En estos casos el coeficiente de correlación (CC) es una buena medida de la alineación. Estadísticamente hablando, existe una relación lineal con un factor de corrección más grande entre las intensidades en una imagen y las intensidades en sus posiciones correspondientes en la otra. En vez de multiplicar intensidades correspondientes, se pueden restar, lo cual conducen a otra medida, la suma de los cuadrados de las diferencias de la intensidad (SSD). En este caso, la alineación es ajustada hasta el SSD más pequeño.

1.6.3.2. Medidas de la similitud entre voxeles aplicada a imágenes de diferentes modalidades. Entropía como una medida de la alineación

Cada punto en una imagen corresponde a un punto en la otra, y cada uno de estos puntos tienen una intensidad de imagen asociada. Se puede entonces generar una gráfica de distribución de estas intensidades de imagen, punto por punto. Estas son gráficas bidimensionales de intensidad de una imagen contra la intensidad correspondiente a otra. El resultado de la gráfica es un tipo de histograma bidimensional.

A este procedimiento también se le llama *histograma de intensidad conjunta* y, cuando es normalizado por el número de píxeles que contribuyen, se le llama *distribución de probabilidad conjunta*. Para cada par de intensidades de imagen en las dos imágenes, la distribución de probabilidad conjunta proporciona un número igual a la probabilidad de que aquellas intensidades ocurran en las posiciones correspondientes en las dos imágenes [Hajnal *et al.*, 2001].

Shannon en 1948 propuso una teoría matemática llamada Entropía basada en la medida del desorden en un conjunto de puntos. Esta medida del desorden puede calcularse directamente de la distribución de probabilidad conjunta y puede utilizarse para registrar una imagen. El desorden (y por lo tanto, la entropía) crece con el aumento de la pérdida del registro en ambas distribuciones de probabilidad conjunta y con el deterioro visual de las imágenes cuando se superponen. En la práctica se usa otra medida llamada *Información Mutua*, derivada de la distribución de probabilidad conjunta y las distribuciones individuales de cada imagen. Esta medida alcanza su máximo cuando la alineación entre las imágenes es perfecta [Viola y Wells, 1997, Yamamural *et al.*, 2006].

1.7. *Combinación de las imágenes registradas*

Existen diferentes métodos para combinar las imágenes registradas que permiten su visualización, dentro de los más importantes se pueden mencionar [Baum *et al*, 2008]:

1.7.1. *Superposición de colores*

Una de las técnicas más comunes y simples para visualizar imágenes registradas es la superposición de colores. En ésta una de las imágenes se despliega semitransparente encima de la otra imagen. Esto puede implementarse de muchas formas que incluye la suma de las imágenes, uso de tabla de colores en 2D, o el uso del canal alfa.

1.7.2. *Mezclado de colores*

Esta técnica puede usarse para tomar cualquier número de imágenes con información en un solo canal (N) y crear una imagen RGB (rojo, verde y azul, por sus siglas en inglés) fusionada. Se aplica una suma pesada de las intensidades de los canales de las imágenes de entrada. Los valores de peso están dados por valores RGB que selecciona el usuario para cada imagen de entrada generando una sola imagen.

1.7.3. *Uso de otros espacios de colores*

Esta es una técnica más difícil de implementar para crear imágenes fusionadas. Se puede utilizar espacios alternativos de color como HSV, FCIE XYZ, etc. A partir de cada imagen en tonos de gris se selecciona un canal en el espacio de color. La imagen resultante puede convertirse al espacio de color RGB para su visualización. Por ejemplo se puede generar una imagen fusionada en el espacio HSL a partir de imágenes PET, CT y MRI si se usan para determinar tonalidad, saturación y luminosidad, respectivamente.

1.7.4. *Entrelazado*

Una implementación sencilla de este método es entrelazar alternadamente las columnas de píxeles de las imágenes. Se pueden asignar tablas de color independientes a cada una de ellas, de tal manera que el observador pueda tener control de sus intensidades. Al ajustar estas intensidades, el observador puede resaltar alguna de las modalidades.

Capítulo 2. Sistema Bimodal de Imágenes

El Sistema Bimodal de Imágenes (SIBI) del Instituto de Física de la UNAM, tiene como objetivo obtener imágenes que proporcionen información anatómica y funcional de animales pequeños, como el ratón, con el fin de usarlos como modelos biológicos en investigaciones biomédicas. El proyecto SIBI, actualmente consta de dos sistemas independientes, el primero es un microtomógrafo por emisión de positrones (microPET) para obtener las imágenes funcionales, y el segundo es un microtomógrafo computarizado (microCT) para obtener las imágenes anatómicas. Las características de cada uno de ellos se describen a continuación.

2.1 Sistema microCT

El microCT consiste de un tubo de rayos X y un detector digital de panel plano para adquirir proyecciones del objeto de estudio. Mediante un programa de reconstrucción, basado en una geometría de haz de cono y el método de retroproyección filtrada, se obtienen las imágenes tomográficas.

2.1.1 Fuente de radiación

La fuente de radiación es un tubo de rayos X marca Oxford Instruments modelo XTG5011. El tubo de rayos X consta de un blanco de tungsteno con una mancha focal de 35 μm y una ventana de berilio de 127 μm de espesor. Para atenuar la radiación de bajas energías y disminuir la dosis al objeto de estudio se le añadió un filtro de aluminio de 1 mm de espesor [Soberanis, 2008].

Las características del tubo de rayos X dadas por el fabricante se muestran en la Tabla 2.1 y una fotografía del mismo en la Figura 2.1.

Tabla 2.1. Características del tubo de rayos X Oxford Instruments XTG5011.	
Corriente del ánodo; 0-1.0 mA	Blanco: W
Voltaje del ánodo: 10-50 kV	Dimensiones del tubo: 16.34 cm de alto y 6.98 cm de diámetro
Potencia máxima: 50 W continuos	Peso: 1.8 kg
Voltaje del filamento: 2.2 V @ 50 kV/1 mA	Método de enfriamiento: Aire forzado
Corriente máxima del filamento: 1.7 A	Fuente de HV recomendada: OI 5000G
Estabilidad: 2% durante 4 hrs	Ángulo de haz de cono: 22°



Figura 2.1. Tubo de rayos X Oxford Instruments Apogee XTG5011.

2.1.2 Detector

Se utiliza un detector de rayos X de panel plano Rad-Icon modelo Shad-o-Box 2048, el cual consiste de un arreglo de 1024×2048 fotodiodos cuadrados (píxeles) de $48 \mu\text{m}$ por lado (ver Figura 2.2). Los fotodiodos son sensores CMOS (del inglés *Complementary Metal Oxide Semiconductor*, "Semiconductor de Metal Óxido Complementario") que están en contacto directo con un material centellador compuesto de Oxisulfuro de Gadolinio, $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}$ (GADOX).

El área activa del detector es de $5 \times 10 \text{ cm}^2$. Está dividido en 4 paneles de detección Rad Eye 1 y cada detector está conectado a un canal electrónico de salida. Cada panel está cubierto por una capa delgada de fibra de carbono que sirve para protegerlo de la radiación visible. El resto del detector está cubierto con una capa de plomo y hierro para proteger todos los dispositivos electrónicos de los rayos X.

La señal es digitalizada en 12 bits de resolución en 4 canales A/D (analógico-digital) en paralelo y se transfiere a una tarjeta de adquisición en la computadora en formato crudo (raw) de 16 bits por pixel [Soberanis, 2008].



Figura 2.2. Detector de panel plano Shad-o-Box con pantalla centelladora de GADOX, área efectiva de $10 \times 5 \text{ cm}^2$.

2.1.3 Arreglo experimental del sistema

El detector y la fuente permanecen en posiciones fijas mientras que el objeto de estudio, que se coloca dentro de un tubo cilíndrico de acrílico, gira sobre un eje de rotación vertical. La velocidad de giro es controlada usando un motor de pasos (ver Figura 2.3). La distancia del tubo de rayos X a la posición del objeto, distancia fuente-objeto (DFO), fue de 22.04 cm, la distancia del objeto al detector (DOD) es de 7.94 cm, por lo tanto la distancia de la fuente al detector (DFD) es de 29.98 cm. El factor de magnificación (M) fue de 1.36 (calculada como $M = \text{DFD}/\text{DFO}$).

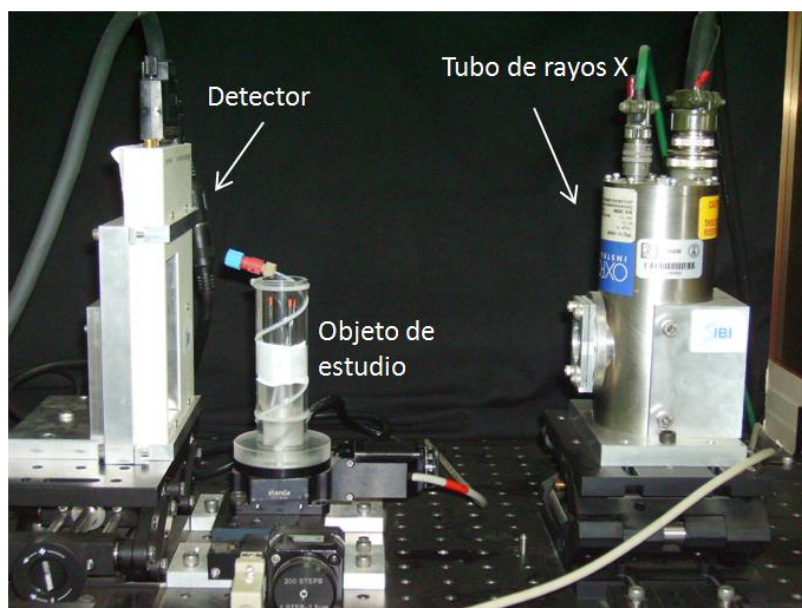


Figura 2.3. Sistema microCT. El detector, el objeto de estudio y el tubo de rayos X están alineados a lo largo del eje del haz de rayos X que, en esta figura, es horizontal.

2.1.4 Interfaz de control

Un programa escrito en LabVIEW [Jiménez, 2009] controla la corriente y el voltaje de la fuente de rayos X, el ángulo total de la órbita de giro del objeto, el número de proyecciones que se tomarán, el tiempo de integración por proyección y la velocidad de rotación del objeto.

Durante toda la adquisición el tubo emite radiación, pero el detector adquiere información sólo cuando el objeto se encuentra en la posición correspondiente a la proyección. El tiempo que dura la transferencia de información y el movimiento del motor es de aproximadamente 2 s por proyección.

2.1.5 Reconstrucción tomográfica

Para generar imágenes tomográficas de buena calidad, es necesario corregir los datos obtenidos tanto por no uniformidad del detector como por píxeles defectuosos.

La *corrección por píxeles defectuosos* es necesaria porque el detector tiene una pequeña fracción de fotodiodos dañados por defecto de fábrica (<0.1%). Los píxeles dañados no pueden generar señal, o bien detectan una señal independientemente de si el tubo de rayos X está encendido o apagado, o el valor de la señal detectada es muy alto sin importar la intensidad del haz de radiación [Soberanis, 2008]. Para localizarlos se toma una imagen plana (una imagen sin objeto entre el detector y la fuente) y los píxeles cuyos valores están alejados del valor medio se consideran defectuosos. A estos píxeles se les asigna un valor promedio usando el método de interpolación adaptativa propuesto por Liu y colaboradores [Liu *et al.*, 1999].

La *corrección por uniformidad* involucra dos aspectos:

1. Por offset, que se refiere a una corrección por corriente oscura del detector. Se hace obteniendo una imagen tomada sin rayos X (imagen de ruido electrónico o *imagen Dark, D*) y esta imagen se resta de las demás pixel a pixel.
2. Por ganancia, que sirve para eliminar las posibles diferencias en la respuesta de los paneles del detector o por falta de uniformidad del haz [Galván, 2008]. La corrección se realiza tomando, bajo los mismo parámetros de kilovoltaje, corriente y tiempo de exposición (kV, mA y t) una imagen plana con rayos X y sin objeto, (imagen de uniformidad o *imagen Flat, F*) [Liu *et al.*, 1999].

La imagen corregida C se obtiene usando la siguiente expresión:

$$C = f_n \frac{R - D}{F - D}$$

2.1

donde R es la imagen de un objeto sin corregir (o *imagen raw*) y f_n es un factor de normalización dado por el promedio de la respuesta neta del detector producida por

los rayos X. Este promedio es un escalar y está dado por la ecuación 2.2, donde m es el número de renglones y n el número de columnas.

$$f_n = \frac{1}{m \cdot n} \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n (F_{ij} - D_{ij})$$

2.2

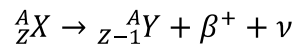
Una vez hechas las correcciones, la información obtenida en cada proyección es reordenada formando el *sinograma*. Un sinograma es una imagen en la que el eje vertical corresponde al número de proyección y el eje horizontal contiene la información de las intensidades de la imagen de cada proyección a lo largo del eje axial [Busaberg *et al*, 2002].

El programa para reconstruir imágenes tomográficas fue escrito en MatLAB versión 2007b y está basado en el algoritmo de Feldkamp, el cual usa geometría de haz de cono. La magnificación de 1.36 en las proyecciones se debe a la separación que hay entre el objeto de estudio y el detector respecto de la fuente de rayos X.

2.2 Sistema microPET

El microtomógrafo por emisión de positrones (microPET) usa como fuente de radiación compuestos químicos que se conocen como radiofármacos. Estas sustancias se componen de un compuesto llamado fármaco que puede ser metabolizado dentro del organismo. El fármaco es marcado sustituyendo uno de sus átomos por un átomo cuyo núcleo es radiactivo. El radiofármaco es introducido en el cuerpo de un paciente mediante inyección, inhalación o ingestión dependiendo del tipo de proceso metabólico que sigue el fármaco.

Los radiofármacos que se usan para el microPET son marcados con materiales que decaen emitiendo positrones, proceso llamado decaimiento β^+ , la reacción es la siguiente:



2.3

donde X es el núcleo padre, Y el núcleo hija, β^+ el positrón y ν un neutrino [Attix, 1986]. Los positrones transfieren su energía mediante colisiones inelásticas dentro del organismo. Cuando pierden casi toda su energía, se aniquilan con un electrón del medio, lo que genera la emisión de dos fotones de 511 keV, cuyas direcciones son casi antiparalelas. Los fotones detectados en coincidencia se usan para obtener las proyecciones.

El sistema microPET está formado por dos módulos de detección que constan de arreglos de cristales centelladores acoplados a tubos fotomultiplicadores sensibles a la posición (PS-PMT). El objeto de estudio es colocado entre los dos detectores, éstos

permanecen fijos mientras el objeto gira (ver Figura 2.4). Las características de los componentes de los módulos se describen a continuación [Alva Sánchez, 2009].

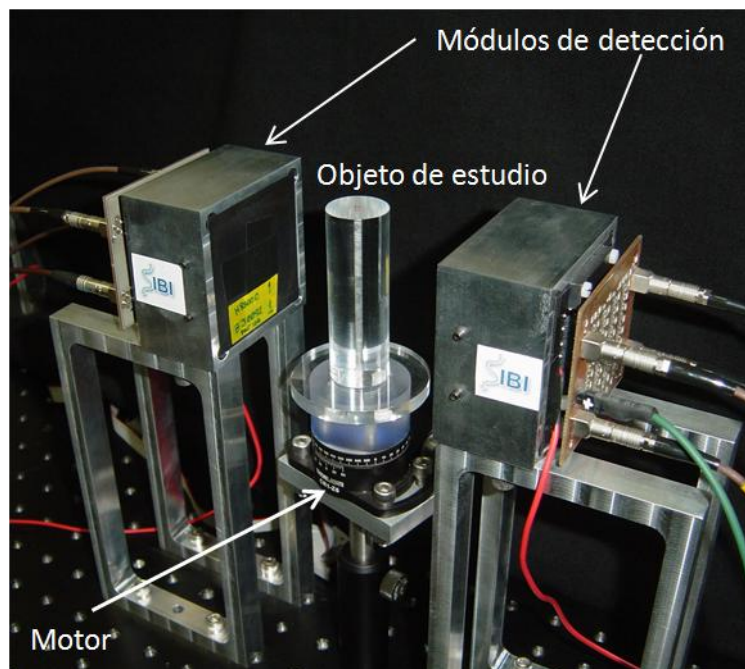


Figura 2.4. Sistema microPET. Dos detectores registran los fotones de aniquilación provenientes del objeto el cual gira sobre una base motorizada.

2.2.1 Cristal centellador

El cristal centellador está hecho de Oxi-Ortosilicato de Lutecio-Itrio con impurezas de Cerio [$\text{Lu}_{2(1-x)}\text{Y}_{2x}\text{SiO}_5:\text{Ce}$, (LYSO)], cuyas características se listan en la Tabla 2.2. Este cristal contiene el isótopo ^{176}Lu que decae por β^- a ^{176}Hf (con una vida media de 4.0×10^{10} años) el 99.61 % de las veces al estado excitado de 597 keV. Este estado decae con una cascada de 3 rayos γ de 307, 202 y 88 keV.

Tabla 2.2. Propiedades físicas del cristal centellador LYSO.	
Fórmula química	$\text{Lu}_{1.8}\text{Y}_{0.2}\text{SiO}_5:\text{Ce}$
Densidad (g/cm^3)	7.1
No. Atómico efectivo	63
Tiempo de decaimiento (ns)	41
Producción de fotones (por keV)	32
Índice de refracción	1.82
Higroscópico	No
Pico de emisión (nm)	420
$1/\mu$ para 511 keV (cm)	1.2

Todo el centellador (Figura 2.5) es un arreglo de cristales pixelizados de 20×20 elementos, cada uno con dimensiones de $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$, los cuales están recubiertos con una capa reflejante VM2000 de $75 \text{ }\mu\text{m}$ de espesor, excepto por la superficie del cristal que se acopla al PS-PMT la cual tiene un terminado difuso [Alva Sánchez, 2009].

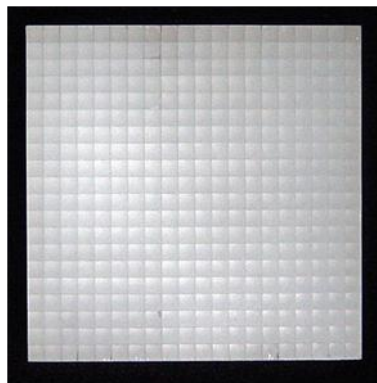


Figura 2.5. Arreglo de 20×20 cristales de LYSO, cada elemento mide $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$. La superficie que se acopla al PS-PMT es difusa.

2.2.2 Fotodetector

El fotodetector consiste de un tubo fotomultiplicador sensible a la posición (PS-PMT) de la marca Hamamatsu modelo H8500C, el cual está formado de un arreglo de 8×8 ánodos de $5.8 \times 5.8 \text{ mm}^2$ cada uno formando un área efectiva total de $49 \times 49 \text{ mm}^2$. Una fotografía del PS-PMT se muestra en la Figura 2.6.

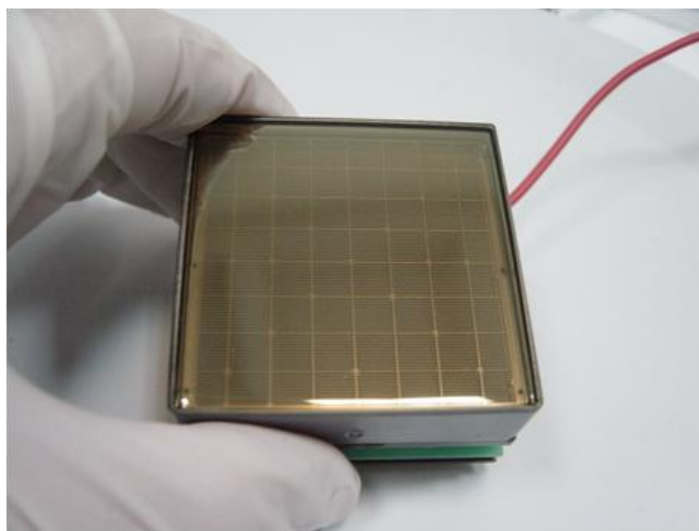


Figura 2.6. Tubo fotomultiplicador sensible a la posición Hamamatsu H8500C.

2.2.3 Método de lectura de los PS-PMT

Como los PS-PMTs cuentan con 64 ánodos, se construyeron cadenas resistivas de tipo DPC (*Discretized Positioning Circuit*) para reducir las 64 señales de salida a tan sólo 4 [Hernández, 2008]. Este circuito es la versión discreta de un sistema de lectura para un contador proporcional sensible a la posición. En estas cadenas, en lugar de que la corriente se conduzca por un alambre continuo de resistencia uniforme, la corriente desde los ánodos se conduce por los nodos de la cadena. Todas las cadenas fueron construidas en el Laboratorio de Física Médica del Instituto de Física de la UNAM [Murrieta 2007]. La posición (x , y) y la energía (E) de los eventos registrados son determinados mediante la lógica de Anger [Siegel *et al.* 1996], donde si A, B, C y D son las salidas de la cadena, la información de posición y energía de los eventos se puede calcular como [Alva Sánchez, 2009]:

$$x = \frac{A + B}{A + B + C + D} \quad 2.4$$

$$y = \frac{C + D}{A + B + C + D} \quad 2.5$$

$$E = A + B + C + D \quad 2.6$$

La nomenclatura utilizada y su correlación con las salidas de la cadena resistiva se muestran en la Figura 2.7.

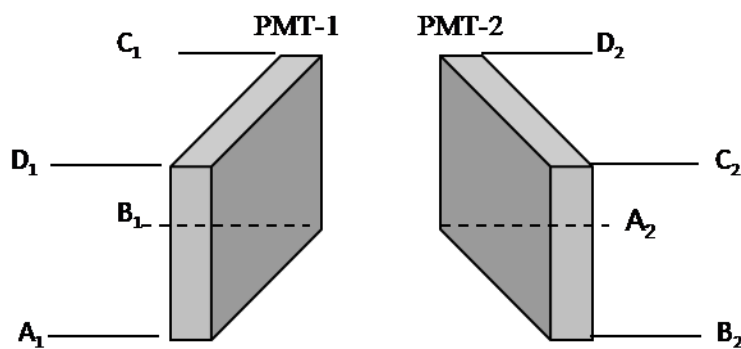


Figura 2.7. Nomenclatura de las salidas de la cadena resistiva de los dos PS-PMT.

Para leer las señales de salida y procesarlas, la electrónica está basada en módulos NIM (*Nuclear Instrumentation Modules*). Se usa una tarjeta de digitalización United Electronic Industries PD-MFS-2MS/s-8/14 y un *circuito VETO* el cual ayuda a reducir el apilamiento de pulsos (*pile-up*). Este circuito fue diseñado y construido en el

Laboratorio de Física Médica del IFUNAM [Murrieta y Moreno, 2008]. La tarjeta de adquisición es controlada desde una computadora con un software escrito en LabVIEW 7.1.

2.2.4 Formación de las proyecciones y reconstrucción tomográfica

Para determinar un evento detectado en coincidencia temporal como aquel proveniente de la aniquilación de un positrón, dos fotones cuya energía es de 511 keV deben ser detectados simultáneamente. En la práctica implica la detección de los dos fotones dentro de una ventana temporal de algunos ns. Para descartar a los fotones dispersados que llegan a los detectores, se utiliza una ventana en energía típicamente de 350 a 650 keV [Alva-Sánchez *et al.*, 2008].

La ventana temporal que se usa en este sistema es de 12 ns. Así cada evento detectado dentro de esta ventana temporal se escribe en modo de lista en un archivo. Este archivo es de 8 columnas, las primeras cuatro son las salidas A₁, B₁, C₁ y D₁ del PMT-1 y las otras cuatro son A₂, B₂, C₂ y D₂ del PMT-2.

Leyendo A, B, C, D de cada evento y usando la lógica de Anger (ver las ecuaciones 2.4 a 2.6), se determina la posición de todos los eventos detectados en coincidencia en cada módulo, teniendo coordenadas (x_{i1} , y_{i1} , E_{i1}) para el PMT-1 y coordenadas (x_{i2} , y_{i2} , E_{i2}) para el PMT-2.

Con estas posiciones se genera una imagen de la distribución bidimensional de los cristales que componen el arreglo del cristal centellador utilizando una fuente radiactiva extendida formada de una solución de ¹⁸F (en específico se trata de fluorodesoxiglucosa [¹⁸F]FDG). Estos mapas se muestran en la Figura 2.8.

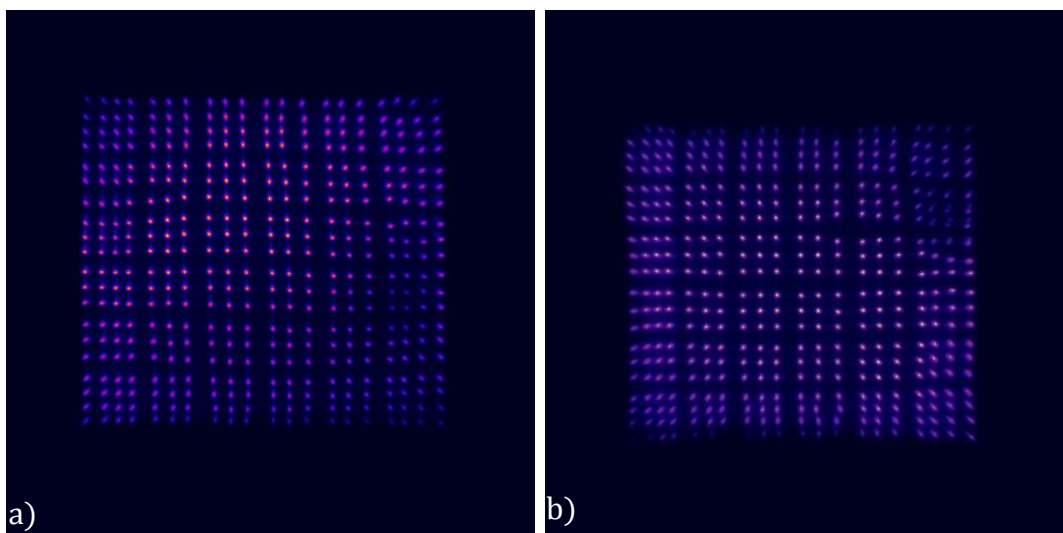


Figura 2.8. Distribución espacial de cristales del a) PMT-1 y b) PMT-2 obtenida usando una fuente extendida llena de ¹⁸F.

Físicamente el arreglo de cristales forma una cuadrícula perfecta, debido a que cada elemento del cristal mide lo mismo. Podemos observar en las imágenes de la Figura 2.8 que la cuadrícula no cumple con esta característica, de manera que las posiciones de los cristales están desplazadas y presentan distorsiones geométricas. Para solucionar esto se realiza una *corrección por distorsión*. Esta corrección se basa en lograr identificar en qué cristal ocurrió la interacción y en dividir el área del detector en regiones individuales alrededor del centroide de cada cristal implementando diagramas de Voronoi [Alva-Sánchez *et al.*, 2008]. Una vez identificado el cristal en donde ocurrió la interacción, a ese evento se le asigna una nueva coordenada corregida (x, y) , es decir, libre de distorsión.

Aunque las imágenes de cada PMT están corregidas por distorsión, se observan no uniformidades en ellas (hay zonas más intensas que otras). Esto se debe a que la respuesta de los ánodos de cada PMT no es la misma, hay ánodos que responden más que otros. También influye la respuesta de los ánodos vecinos, la cantidad de luz detectada por un ánodo se distribuye en los de alrededor y es mayor en los del centro que en las orillas del PMT.

Para solucionar este problema se realiza una *corrección por no uniformidad* de los detectores. Se crea una matriz de corrección llamada matriz de normalización (o no uniformidad). Esta matriz se obtiene a partir de la imagen en coincidencia de una fuente extendida emisora de positrones al tomar el promedio de la imagen en una región de interés localizada en el centro normalizada por el valor de cada pixel. Esta matriz se utiliza posteriormente en las adquisiciones del microPET multiplicando las proyecciones por esta matriz de corrección [Alva Sánchez, 2009].

Se usa geometría de haz paralelo para determinar la línea de respuesta a lo largo de la cual ocurrió la aniquilación de acuerdo a:

$$(x, y)_{\text{aniquilación}} = \left(\frac{x_1 + x_2}{2}, \frac{y_1 + y_2}{2} \right)$$

2.7

La reducción a geometría de haz paralelo se lleva a cabo imponiendo condiciones, vía software, a las coordenadas (x_i, y_i) de cada PMT, así se debe cumplir lo siguiente [Alva-Sánchez, 2009]:

si $|x_1 - x_2| \leq \Delta x$ se acepta el evento

si $|y_1 - y_2| \leq \Delta y$ se acepta el evento

2.8

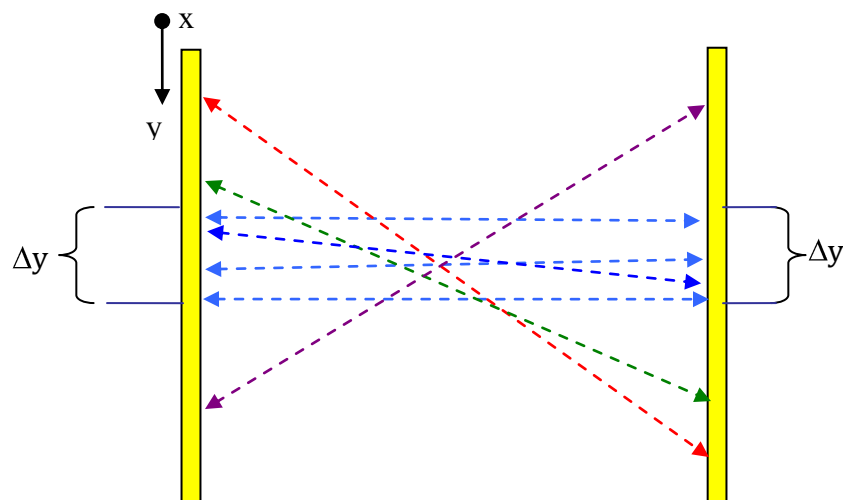


Figura 2.9. Restricción para geometría de haz paralelo de las líneas de respuesta.

Tanto Δx como Δy deben ser lo suficientemente pequeños para que la imagen no sea muy borrosa y lo suficientemente grandes para que se tenga un número suficiente de eventos. Para la geometría actual del microPET, se seleccionó un valor de $\Delta x = \Delta y = 0.1$ u.a. (1 u.a. = 66 mm). La separación entre los detectores es de 10.2 cm.

Con las proyecciones obtenidas se forman los sinogramas. Se generan tantos sinogramas como renglones tienen las proyecciones. A partir de la información de los sinogramas se reconstruyen las imágenes tomográficas. La reconstrucción se basa en el método de retroproyección filtrada. El filtro utilizado es tipo Hann con una frecuencia de corte de 0.7 [Alva Sánchez, 2009].

2.2.5 Ejemplo de la corrección por distorsión geométrica y matriz de normalización

Un ejemplo del procedimiento de corrección por distorsión geométrica y la determinación de la matriz de normalización (es decir, corrección por no uniformidad) se muestra a continuación. Se realizó un experimento con un maniquí de lucita que simulaba una fuente extendida formada por una cavidad cuadrada de 65 mm de lado y 4.6 mm de espesor, la cual se llenó con ^{18}F y agua (ver Figura 2.10). El maniquí se colocó sobre la base del microPET con su cara extendida paralela a la superficie frontal de los detectores. Sólo se adquirió una proyección con una estadística de 5×10^6 eventos en coincidencia.

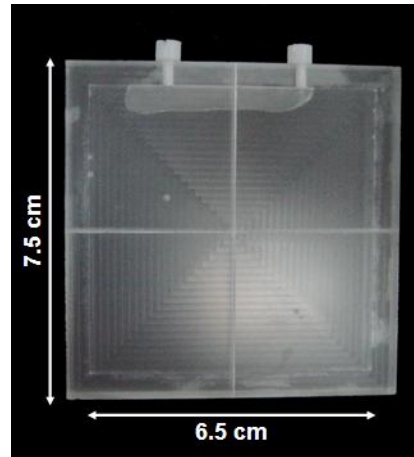


Figura 2.10. Fotografía de la fuente extendida utilizada para obtener la matriz de corrección por no uniformidad en el microPET.

La Figura 2.11 muestra un ejemplo de las imágenes obtenidas en cada PS-PMT (equivalentes a las mostradas en la Figura 2.8) corregidas por distorsión geométrica. Los eventos en este caso fueron detectados dentro de una ventana temporal de 12 ns, sin imponer condiciones de geometría de haz paralelo. En esta figura aún se puede ver una alta no uniformidad, identificada por la gran diferencia en tonos de gris, asociada a la respuesta de los ánodos de los PS-PMT.

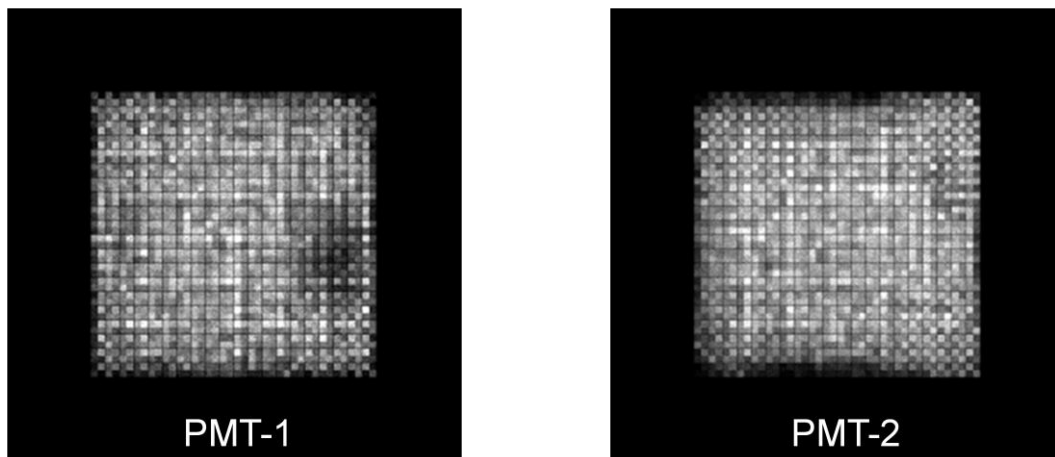
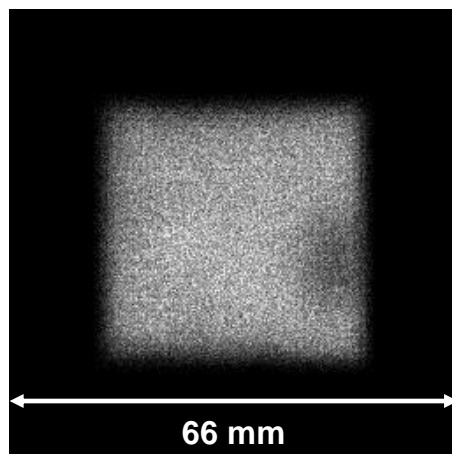


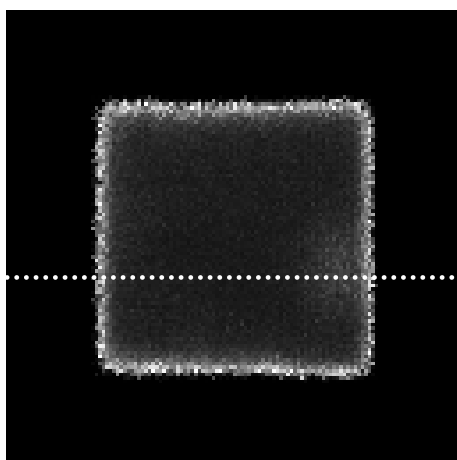
Figura 2.11. Proyecciones de la fuente extendida de cada PS-PMT corregidas por distorsión geométrica.

La matriz de corrección por no uniformidad se generó reduciendo los datos de la Figura 2.11a geometría de haz paralelo considerando $\Delta x = \Delta y = 0.1$ u. a., de la misma manera en que se realizan los estudios microPET de diferentes sujetos. La Figura 2.12a muestra la proyección en coincidencia temporal y aplicando condición de haz paralelo, con la intensidad normalizada a 1 con respecto a una región cuadrada central. La Figura 2.12b muestra la matriz de corrección por no uniformidad calculada

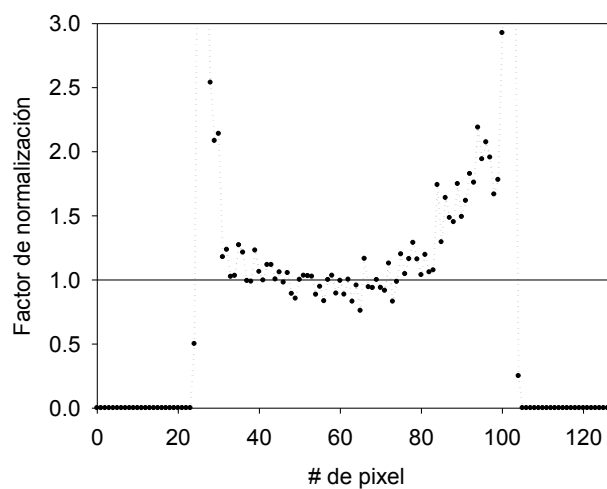
como el inverso de la Figura 2.12a. Un perfil horizontal a lo largo de la línea punteada se muestra en la Figura 2.12c. Se observa que los valores de la proyección sobre la línea punteada se encuentran alrededor de la unidad, excepto en los bordes de los cristales en donde existen valores de corrección muy altos (de hasta 6, aunque en la Figura 2.12c sólo se muestran valores hasta 3). Los altos valores de la corrección por no uniformidad en las orillas puede tener un efecto importante en las reconstrucciones, como se verá en el capítulo 5.



a)



b)



c)

Figura 2.12. a) Proyección formada al reducir los datos a geometría de haz paralelo, b) matriz de corrección por no uniformidad, c) perfil a lo largo de la línea punteada. La matriz tiene valores de corrección muy altos en sus orillas.

2.2.6 Resumen comparativo de los microsistemas

La Tabla 2.3 muestra los parámetros más relevantes de los sistemas de microtomografía utilizados en este trabajo.

Tabla 2.3. Características principales de los microsistemas.		
	microCT	microPET
Información	Anatómica	Metabólica
Resolución espacial	35 μm	1.5 - 2.0 mm
Campo de vista	3.7 \times 7.4 cm^2	4 \times 4 cm^2
Duración típica del estudio	20 min	3 h
Correcciones	No uniformidad (ganancia, ruido electrónico) Píxeles defectuosos	Distorsión geométrica No uniformidad
Profundidad	12 bits	12 bits
Reconstrucción tomográfica	Retroproyección filtrada (geometría de haz de cono)	Retroproyección filtrada (geometría de haz paralelo)

Capítulo 3. Algoritmo de Registro

En el capítulo 1 se mostraron algunos de los métodos que existen para realizar el registro de imágenes entre diferentes modalidades. En este capítulo se presenta el tipo de registro que se utilizó, para la fusión de imágenes entre el microPET y el microCT, así como el algoritmo para realizarlo.

3.1. Selección del tipo de registro

El proyecto SIBI actualmente opera ambos sistemas (microPET y microCT) de manera independiente, por lo que establecer sistemas de coordenadas para cada modalidad que estén calibrados entre sí no es algo sencillo. Por lo tanto, se optó por implementar el método basado en la imagen (ver sección 1.4.2), de esta manera se obtiene la información para el registro de las reconstrucciones tomográficas.

De los métodos basados en la imagen, el uso de marcas fiduciales como puntos de referencia para realizar el registro es el más conveniente para SIBI, debido a que éstas se colocan externas al objeto de estudio y se transportan junto con él de un sistema tomográfico a otro. Además este tipo de marcas se escogen de acuerdo a la sensibilidad del sistema de manera que sean claramente visibles en ambas modalidades. Las posiciones de las marcas fiduciales son puntos en 3D que son tomados de las imágenes para realizar con ellos su registro.

3.2. Problema de Procrustes y Problema de Orientación Absoluta

Procrustes era un ladrón en la mitología griega, era hijo de Poseidón y tenía una casa en el Monte de Korydallos, en el camino sagrado entre Atenas y Eleusis. Allí ofrecía hospedaje a los viajeros, cuando ellos aceptaban los hacía acostarse sobre una cama de dimensiones fijas. Si los viajeros eran altos y sobresalían de la cama, les cortaba las extremidades y si eran bajitos, los estiraba hasta que alcanzaran la longitud de la cama. Fue muerto por Teseo, el héroe ateniense, cuando éste iba en camino a matar al minotauro [Wikipedia, 2009].

El término "Procrustes" se convirtió en una crítica a la práctica de obligar injustificadamente a un conjunto de datos para que parezca que encajan en otro conjunto. El problema de Procrustes es un problema de ajuste óptimo del tipo de mínimos cuadrados [Hill *et al.*, 2001]. La solución al problema de Procrustes es bien conocida y se usa para determinar una transformación de cuerpo rígido para alinear dos conjuntos de N puntos en m dimensiones mediante mínimos cuadrados. Cuando se trabaja con puntos en m dimensiones para llevar un conjunto de puntos a otro, el problema de Procrustes es conocido como Problema de orientación absoluta. [Umeyama, 1991].

El planteamiento matemático es el siguiente [Arun *et al.*, 1987]:

Dados dos conjuntos de puntos $\{x_i\}$ y $\{y_i\}$ con $i = 1, 2, 3, \dots, n$ en el espacio m -dimensional, podemos encontrar la similitud de los parámetros de transformación (\mathbf{R} : rotación, \mathbf{t} : translación y c : factor de escala) que minimicen el error cuadrático medio $e^2(\mathbf{R}, \mathbf{t}, c)$ dado por

$$e^2(\mathbf{R}, \mathbf{t}, c) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|y_i - (c\mathbf{R}x_i + \mathbf{t})\|^2$$

3.1

La solución a este problema en 3D está basado en algoritmos no iterativos y fue propuesta por Arun y colaboradores (1987); la solución utiliza la descomposición de valores singulares de la matriz de covarianza de los datos, concepto de algebra lineal. Pero su algoritmo a veces falla para obtener la matriz de rotación cuando existe una reflexión entre los conjuntos de datos [Arun *et al.* 1987].

La corrección al algoritmo de Arun fue hecha unos años después por Umeyama y publicada en abril de 1991, dando lugar al siguiente teorema. La demostración completa de este teorema puede encontrarse en la referencia [Umeyama, 1991].

Teorema:

Dados dos patrones de puntos $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ y $\mathbf{Y} = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$ en el espacio m -dimensional, el error cuadrático medio de estos dos patrones de puntos con respecto a la similitud de los parámetros de transformación (\mathbf{R} : rotación, \mathbf{t} : traslación y c : factor de escala) es:

$$e^2(\mathbf{R}, \mathbf{t}, c) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|y_i - (c\mathbf{R}x_i + \mathbf{t})\|^2$$

3.2

y su valor mínimo ε^2 está dado por:

$$\varepsilon^2 = \sigma_y^2 - \frac{\text{tr}(\mathbf{DS})}{\sigma_x^2}$$

3.3

donde

$$\sigma_x^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|x_i - \mu_x\|^2$$

3.4

$$\sigma_y^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|y_i - \mu_y\|^2$$

3.5

$$\mu_x = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

3.6

$$\mu_y = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

3.7

σ_x^2 y σ_y^2 son la varianzas alrededor de los vectores promedio μ_x y μ_y de \mathbf{X} y \mathbf{Y} respectivamente. \mathbf{D} es una matriz que proviene de la descomposición de valores singulares de la matriz de covariancia de \mathbf{X} y \mathbf{Y} :

$$\mathbf{H} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \mu_y)(x_i - \mu_x)^T$$

3.8

La descomposición de valores singulares de \mathbf{H} está dada por:

$$\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{D}\mathbf{V}^T$$

3.9

Por lo tanto \mathbf{D} es una matriz diagonal de $m \times m$ que contiene los valores singulares de \mathbf{H} a lo largo de la diagonal, \mathbf{U} y \mathbf{V} son matrices de $m \times m$ con columnas ortonormales que cumplen con $\mathbf{U}\mathbf{U}^T = \mathbf{V}\mathbf{V}^T = \mathbf{I}$. Con esta descomposición, los parámetros óptimos de la transformación quedan determinados únicamente como sigue:

$$\mathbf{R} = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T$$

3.10

$$\mathbf{t} = \mu_y - c\mathbf{R}\mu_x$$

3.11

$$c = \frac{1}{\sigma_x^2} \text{tr}(\mathbf{D}\mathbf{S})$$

3.12

donde \mathbf{S} debe ser:

$$\mathbf{S} = \begin{cases} I & \text{si } \det(\mathbf{U})\det(\mathbf{V}) = 1 \\ \text{diag}(1, 1, \dots, 1, -1) & \text{si } \det(\mathbf{U})\det(\mathbf{V}) = -1 \end{cases}$$

3.13

Tomando las posiciones de las marcas fiduciales de las imágenes de las dos modalidades tomográficas y aplicando este teorema, se encuentra la función de transformación que lleva la posición de las marcas de una imagen sobre la posición de las marcas de la otra imagen.

3.3. Errores del Registro

Una medida geométrica para estimar el error del registro es el cálculo del desplazamiento entre dos puntos después de aplicar la transformación matemática correspondiente. A esto se le conoce como Error del Registro del Blanco (TRE por sus siglas en inglés). La palabra "blanco" en el nombre de esta medida de error sugiere que el error se mide en una posición anatómica, que es el objetivo de una intervención o un diagnóstico [Hajnal *et al.*, 2001].

La diferencia entre los dos vectores que representan el punto transformado, $T(y)$, y el punto fijo correspondiente, x , da el error del registro del blanco.

$$TRE = T(y) - x$$

3.14

Un ejemplo de una medida de error que carece de significado clínico intrínseco asociado con TRE es el Error del Registro Fiducial (FRE por sus siglas en inglés). Algunas veces este error se reporta en los sistemas que realizan el registro mediante la alineación de pares de puntos determinados por marcas fiduciales.

El FRE es típicamente reportado como un promedio, se calcula como la raíz cuadrada media de la distancia entre las posiciones de las marcas fiduciales correspondientes después de la transformación [Hajnal *et al.*, 2001].

$$FRE^2 = \sum_{i=1}^n |T(y_i) - x_i|^2$$

3.15

El TRE es más significativo, como una medida la precisión del registro, que el FRE por dos razones. En primer lugar, el TRE puede ser medido en los puntos de relevancia clínica, mientras que el FRE es, por definición, limitado por las marcas fiduciales, cuyas posiciones son clínicamente relevantes sólo por casualidad [Hajnal *et al.*, 2001]. En segundo lugar, el FRE puede sobreestimar o subestimar el error del registro, porque el algoritmo de registro utiliza las mismas posiciones de las marcas

fiduciales en su determinación de la transformación de registro. Por consecuencia, se producen errores porque el algoritmo hace todo lo posible para alinear los pares de puntos fiduciales identificados como correspondientes, independientemente de si realmente corresponden entre sí. Por su relevancia clínica, el TRE se prefiere sobre el FRE como una medida general de error significativo [Hajnal *et al.*, 2001].

Se puede asociar el valor del error cuadrático medio (ε^2) determinado por el problema de orientación absoluta con el valor del error del registro fiducial (FRE), debido a que el FRE es calculado de manera parecida al ε^2 (ver ecuaciones 3.2 y 3.15).

3.4. Procedimiento Utilizado para la Fusión

Una vez mostrado de manera general el marco teórico, se establece el procedimiento implementado en este trabajo. Éste se puede resumir de la siguiente manera:

1. Preprocesamiento de las imágenes
2. Determinación de la posición de las marcas fiduciales
3. Cálculo de la función de transformación rígida
4. Aplicación de la transformación en las imágenes
5. Cálculo de los errores
6. Visualización de la fusión

Los pasos 1, 3, 4 y 5 se realizaron con MatLAB R2007b. El programa preprocesa las reconstrucciones tomográficas, calcula la transformación entre las marcas fiduciales, aplica esa transformación a las reconstrucciones y calcula los errores.

En el preprocesamiento, se modifica el tamaño de los píxeles de las imágenes de manera que sea físicamente el mismo para las dos modalidades. Esto se realiza mediante una interpolación lineal en cada dirección de la imagen. Además se corrigen reflexiones que puedan existir entre las imágenes.

Las marcas fiduciales (paso 2) se seleccionan usando el programa ImageJ [ImageJ 2009]. Es importante considerar que el sistema de coordenadas de ImageJ es diferente del utilizado en MatLAB por lo que se tiene que aplicar una transformación extra, la cual consiste en una traslación del origen entre sistemas de coordenadas.

Con la posición de las marcas fiduciales se encuentra la matriz de rotación y el vector de traslación. Estas transformaciones se determinan usando el algoritmo de Arun [Arun *et al.*, 1987] y Umeyama [Umeyama, 1991], el cual usa el método de descomposición de valores singulares entre ambos conjuntos de marcas (del microCT y del microPET) para hacer la alineación por mínimos cuadrados, tal como se mencionó en la sección 3.2.

Una vez aplicada la transformación a las imágenes, se calcula el error de registro del blanco (TRE), ecuación 3.14, y el error cuadrático medio (FRE²) entre los centros de masa de las marcas, ecuación 3.3, [Umeyama, 1991]. Por último se aplica la transformación a una de las imágenes y se realiza su fusión.

3.5. Algoritmo de Registro

Basado en el teorema de Umeyama (1991), se escribió un programa que calcula la rotación y traslación de dos conjuntos de puntos, que permite alinear las posiciones de las marcas fiduciales obtenidas de las imágenes tomográficas. Posteriormente aplica la transformación obtenida a una de ellas.

El algoritmo de registro incluye los siguientes pasos:

1. Leer la imagen que se transformará
2. Leer el archivo de posiciones de las marcas fiduciales del microCT, conjunto X
3. Leer el archivo de posiciones de las marcas fiduciales del microPET, conjunto Y
4. Obtener los promedios de cada conjunto de datos
5. Calcular H (ecuación 3.8)
6. Calcular la descomposición de valores singulares de H
7. Calcular los determinantes de U y V , y obtener $\det(U) \cdot \det(V)$
8. Si $\det(U) \cdot \det(V) = 1$
 $\rightarrow S = I \quad \rightarrow R = USV^T$ es la matriz de rotación
- Si $\det(U) \cdot \det(V) = -1$
 $\rightarrow S = \text{diag}(1, 1, \dots, 1, -1) \quad \rightarrow R = USV^T$ es la matriz de rotación
9. Obtener las varianzas de cada conjunto de datos
10. Calcular el factor de escala, c
11. Determinar la traslación, t
12. Calcular el error cuadrático medio, ε^2 (ecuación 3.3)
13. Calcular el error de registro del blanco, TRE (ecuación 3.14)
14. Aplicar la transformación a la imagen y a las marcas fiduciales de ésta

3.6. Visualización de las imágenes registradas

Una vez registradas las imágenes, se utilizaron las librerías de MatLAB para realizar su despliegue. El algoritmo se basa en la superposición de colores (ver sección 1.7.1) y se implementó utilizando el método de mezclado alfa (*alpha blending*), que consiste en establecer niveles de transparencia a una de las imágenes utilizando una combinación convexa. Una combinación convexa es una combinación de puntos, que

pueden ser vectores, escalares, o puntos en un espacio afín) en donde todos los coeficientes son positivos y la suma de ellos es la unidad [Wikipedia, 2010].

3.7. Comparación con AMIDE

Con el propósito de comparar los resultados del programa desarrollado en este trabajo en MatLAB, se utilizó el programa “A Medical Imaging Data Examiner” (AMIDE por sus siglas en inglés) [Amide, 2009] que es una herramienta de uso público para visualizar, analizar y registrar volumétricamente conjuntos de imágenes médicas. AMIDE también proporciona un error de registro similar al error de registro del blanco (TRE).

Capítulo 4. Materiales y Métodos

En este capítulo se explica el diseño de los maniqués diseñados y fabricados, el tipo de experimentos y mediciones que se realizaron, así como los parámetros de las imágenes tomográficas reconstruidas.

4.1 Diseño de maniqués de registro

Como se necesita usar marcas fiduciales para realizar el registro, se diseñaron maniqués que contengan las marcas y que coincidan con la geometría tanto del microPET como del microCT.

En ambos microtomógrafos el objeto de estudio gira en el centro de cada sistema (entre los dos módulos de detección en el microPET y entre el tubo de rayos X y el detector en el microCT). Debido a esto, las marcas fiduciales deben de girar junto con el objeto. En este caso, el objeto de estudio son ratones y se colocan dentro de un cilindro de acrílico el cual se monta en una base que se atornilla al motor que lo hace girar.

Pensando en lo anterior se decidió que el maniquí que contiene las marcas fiduciales debe tener forma cilíndrica, de esta manera se puede colocar el maniquí en bases del mismo tipo y colocarlas sobre el motor de la misma manera.

Como las marcas fiduciales deben ser visibles por ambos sistemas, necesitan contener material radiactivo (para el microPET) y deben tener coeficientes de atenuación lineal diferentes del resto del material en el que están embebidas (para el microCT). Además deben permitir determinar con alta precisión la posición en la que se encuentran dentro del maniquí. Por todo esto, se decidió colocar las marcas fiduciales que cubriera todo el objeto de estudio en puntos geométricos bien definidos. Todos los maniqués diseñados se mandaron a fabricar al Taller Mecánico del Instituto de Física, UNAM.

4.1.1 Maniquí de Hélice

El maniquí de Hélice es un cilindro de lucita rectificado de 110 mm de largo, 31.6 mm de diámetro externo y 25.4 mm de diámetro interno. Sobre la superficie del tubo se maquinó un canal de 1 mm de profundidad formando una hélice la cual cubrió 80 mm de altura del tubo (Figura 4.1).

Para fijar la posición cero en la dirección vertical, y poder diferenciar entre la parte superior e inferior del maniquí, se maquinó un nicho rectangular de 2 mm de profundidad en el que se coloca una fuente radiactiva emisora de positrones de baja actividad. Esta fuente es llamada *fuentes de referencia* (ver Figura 4.2). De esta

manera, fijando el origen de la dirección Z en el centro de la fuente de referencia, la posición (x, y) de la sonda para un determinado z es:

$$\theta = \frac{z}{Z_{360^\circ}} \quad 4.1$$

$$x = r \cos \theta \quad 4.2$$

$$y = r \sin \theta \quad 4.3$$

en donde $Z_{360^\circ} = 50 \text{ mm} / 360^\circ = 0.14 \text{ mm}/^\circ$ es el paso de la hélice en el maniquí, θ es el ángulo al que está la marca fiducial en el plano XY en grados, r es el radio del maniquí ($r = 31.1 \text{ mm}$).

Esta disposición geométrica tiene la gran ventaja de que se puede localizar con precisión las coordenadas (x, y, z) para todas las posiciones de la sonda dentro del maniquí.

La fuente radiactiva usada como fuente de referencia es de ^{22}Na y pertenece a un Estuche de Fuentes, marca Amersham, número de serie de la fuente AW972, la actividad de la fuente al 01 de julio de 1991 (cuando fue calibrada) era de 379 kBq (10.2 μCi); la vida media del ^{22}Na es de 2.6 años. La actividad de la fuente para el 01 de julio del 2009 es de 3.12 kBq (0.084 μCi). Las dimensiones de la fuente, obtenidas a partir de una radiografía digital, es de 0.7 mm de diámetro y 0.7 mm de espesor.

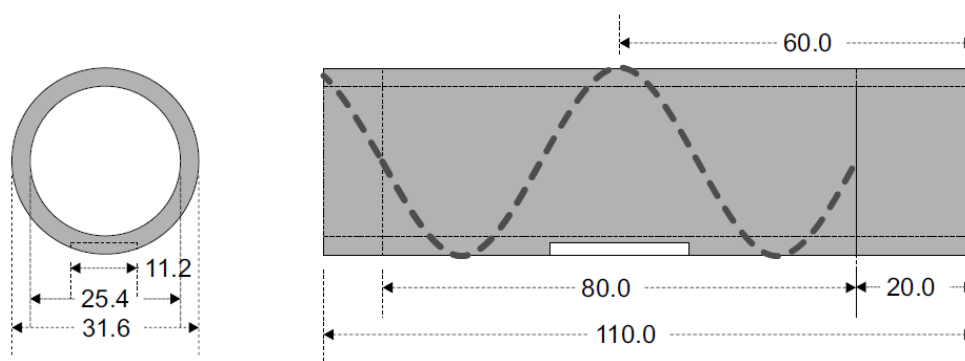


Figura 4.1. Maniquí de Hélice (unidades en mm). La sonda se coloca a lo largo de la hélice marcada con línea punteada, y la fuente de referencia en el nicho rectangular

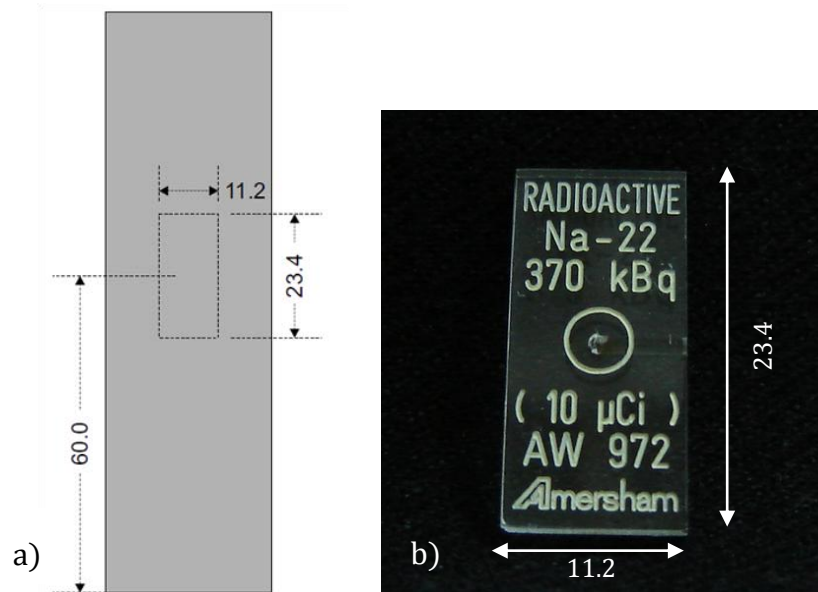


Figura 4.2. a) Posición de la fuente de referencia en el maniquí de Hélice y b) foto de la fuente de ^{22}Na (unidades en mm)

La sonda usada es de plástico para tratamiento de anestesia epidural radiopaca, con diámetro interno de aproximadamente 0.65 mm y diámetro externo igual a 1.0 mm. El volumen que puede contener en toda su longitud cuando es colocada a lo largo de la espiral (26.1 cm) es de 0.087 ml.

4.1.2 Maniquí de Fuentes Lineales

Un diseño de maniquí alternativo que contiene marcas fiduciales geométricas se basó en el maniquí propuesto por el grupo de Jan y colaboradores [Jan *et al.*, 2005]. En ese trabajo se diseñó un maniquí donde las marcas fiduciales son tres cilindros muy delgados de vidrio (capilares) que contienen material radiactivo considerados como fuentes lineales. Los capilares están montados en un armazón como se muestra la Figura 4.3. En un corte tomográfico las posiciones de las fuentes lineales se usan para realizar el registro.

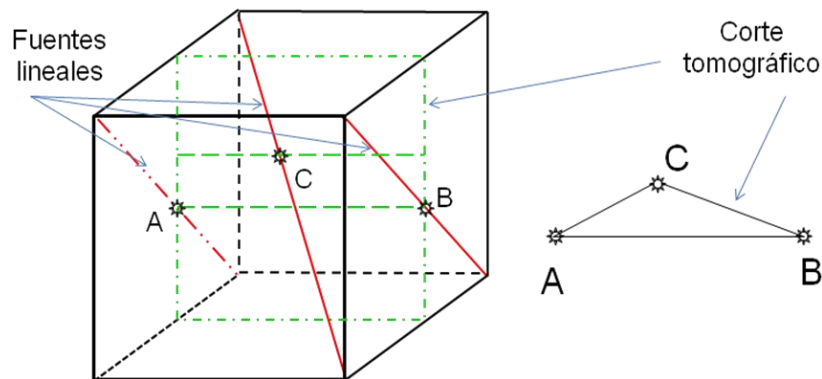


Figura 4.3. Maniquí de Jan *et al.*, (2005).

Usando esta misma idea, se diseñó un maniquí llamado *Maniquí de Fuentes Lineales*, en el cual las marcas fiduciales son tres fuentes lineales formadas por capilares de vidrio de 1.5-1.6 mm de diámetro externo, 1.1-1.2 mm de diámetro interno y 75 mm de longitud. Los capilares se encuentran sobre una base cilíndrica sólida de nylamid de 25.4 mm de diámetro y 24.4 mm de altura como se muestra en la Figura 4.4. Dos de los capilares se encuentran colocados paralelamente al eje del cilindro y uno de ellos, el del centro, se encuentra a un ángulo de inclinación de 15° respecto de la vertical. La base de los capilares entra en los cilindros usados para colocar el objeto de estudio, de manera que se fija al motor con la misma base del tubo.

De la misma manera que el maniquí de Jan *et al.* (2005) para cada corte tomográfico en Z , se tiene bien establecidas las posiciones de los 3 capilares utilizados. De esta manera es posible fijar las marcas fiduciales para un intervalo grande en Z .

Este maniquí de Fuentes Lineales se diseñó y fabricó con dos propósitos: el primero es que al colocar el maniquí de Fuentes Lineales dentro del maniquí de Hélice se obtienen reconstrucciones tomográficas tomadas con el microPET y el microCT; con ellas se puede realizar el registro y fusión de imágenes de los tres capilares usando como marcas fiduciales la espiral y la fuente de referencia de ^{22}Na . El segundo propósito es que los tres capilares se pueden usar a su vez como marcas fiduciales, así en lugar de tener una marca por corte tomográfico, tenemos tres marcas fiduciales por corte.

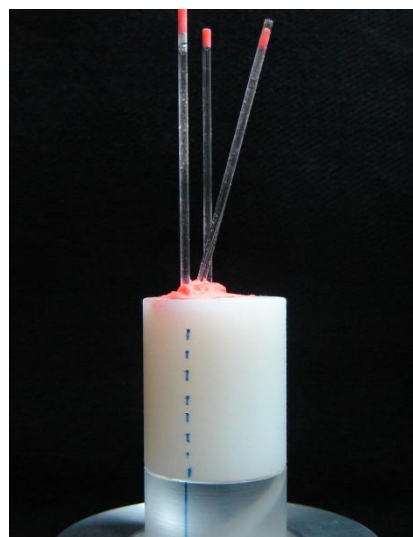
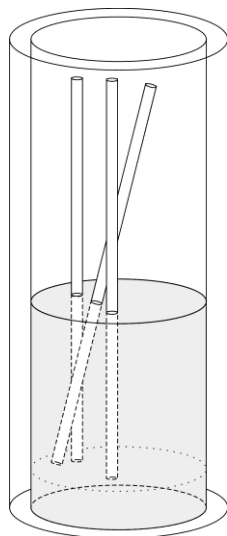
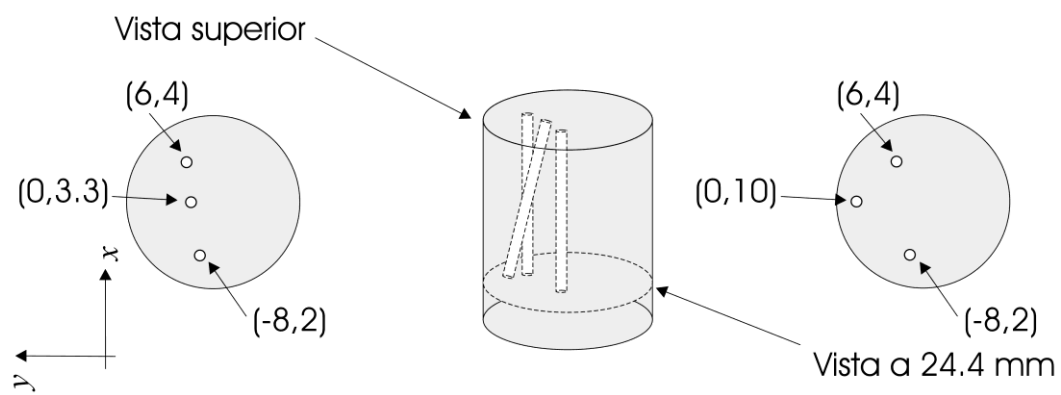
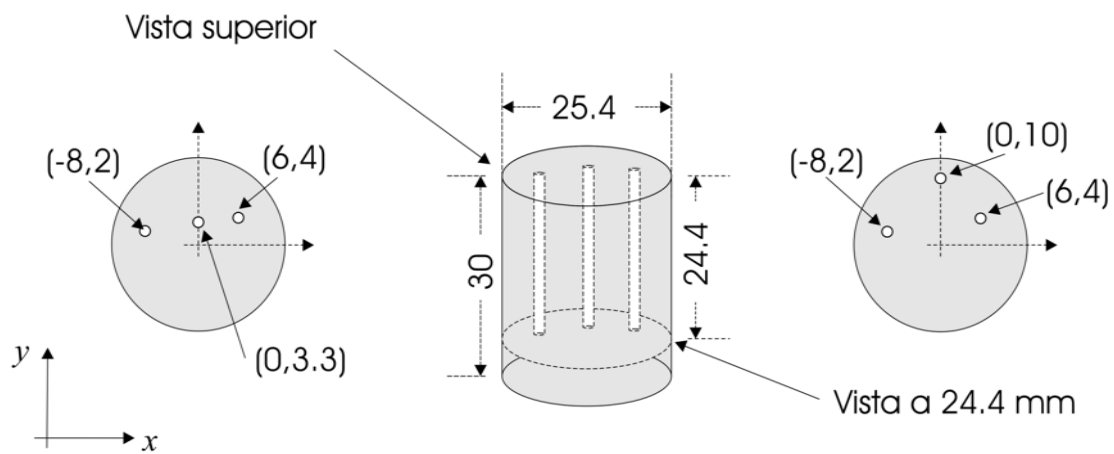


Figura 4.4. Maniqué de Fuentes Lineales (unidades en mm). Se muestran dos orientaciones (a 90° una con respecto a la otra) y el maniqué ensamblado.

4.2 Adquisiciones Tomográficas

Para realizar la fusión de imagen se realizaron dos estudios tomográficos, una con el maniquí de Hélice y otra combinada con el maniquí de Fuentes Lineales dentro del maniquí de Hélice.

4.2.1 Estudio *microPET* del maniquí de Hélice

La tomografía con el *microPET* se realizó usando como fuente radiactiva una solución de ^{18}F para llenar una sonda de alimentación infantil, diferente a la descrita en la sección 4.1.1. El volumen de la sonda utilizada fue de aproximadamente 0.2 ml. En la Figura 4.5 se muestra el maniquí de Hélice durante la tomografía. La actividad de la fuente en la sonda no fue necesario conocerla, lo único que se requirió es que fuera menor que 500 μCi , porque con actividades más altas el sistema de detección sufre saturación [Alva Sánchez, 2009].

Se tomaron 90 proyecciones en 360° ($4^\circ/\text{proyección}$), cada proyección de 128×128 pixeles. El tamaño del pixel de cada proyección es de 0.52 mm. Cada proyección se adquirió con 130,000 eventos en coincidencia. Se obtuvo una reconstrucción tomográfica de 90×90 pixeles y 128 cortes. El voxel de las reconstrucciones tiene un tamaño de $0.52 \times 0.52 \times 0.52 \text{ mm}^3$. La Tabla 4.1 resume los parámetros utilizados para el estudio *microPET*.

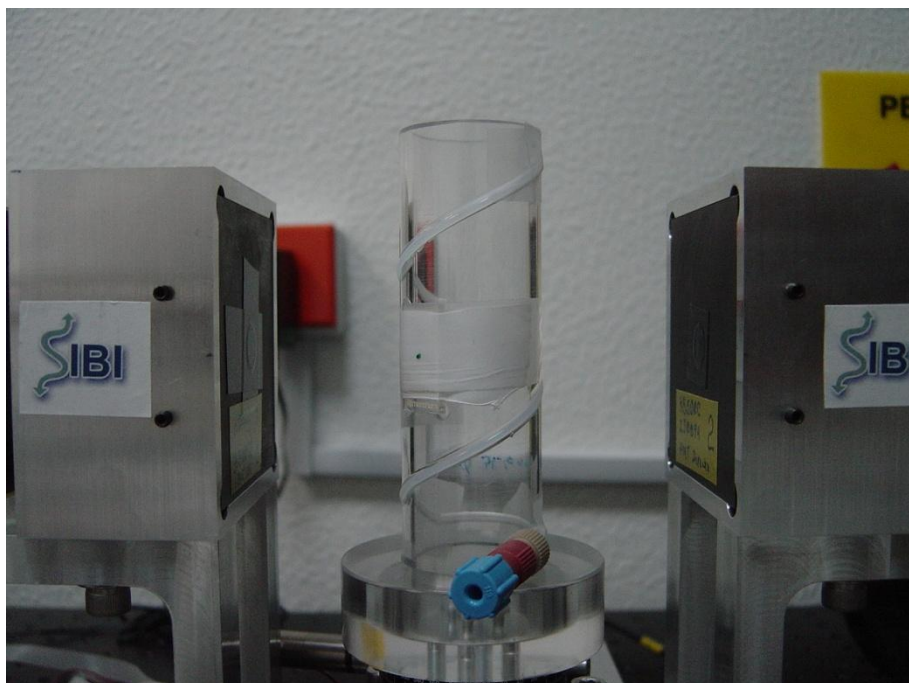


Figura 4.5. Maniquí de Hélice durante el estudio *microPET*.

Tabla 4.1. Parámetros utilizados en la adquisición y reconstrucción del estudio microPET del maniquí de Hélice.							
		Proyecciones				Reconstrucción	
Estudio	Duración (h)	Intervalo angular (°)	Tamaño de la imagen (píxeles)	Pixel (mm)	# de eventos	Tamaño de la imagen (voxeles)	Pixel (mm)
microPET	3	4	128×128	0.52	300,000	90×90×128	0.52

En este caso no se realizó un estudio microCT debido a que el sistema microCT necesitaba ciertos ajustes.

4.2.2 Estudios microPET y microCT del maniquí de Fuentes Lineales-Hélice

En este estudio, el maniquí de Fuentes Lineales se colocó dentro del maniquí de Hélice. Ver Fig. 4.6-4.7. Ambos maniqués se llenaron con una solución de ^{18}F . Cada capilar se llenó con la solución radiactiva y se sellaron los extremos con plastilina para evitar que el material radiactivo se derramara.

Primero se realizó la adquisición con el microPET. En este caso también se adquirieron 90 proyecciones en 360° (4° /proyección), cada proyección de 128×128 píxeles. También se obtuvo una reconstrucción de 90×90 píxeles y 128 cortes. El voxel de las reconstrucciones tiene un tamaño de $0.52 \times 0.52 \times 0.52 \text{ mm}^3$.

El estudio microCT se realizó usando los siguientes parámetros: ánodo de W con filtro de 1 mm de Al, 40 kVp, 0.8 mA y un tiempo de integración de 500 ms (400 mAs). Se adquirieron 360 proyecciones (1° por proyección), cada una de 2048×1024 píxeles de 12 bits.

Las reconstrucciones tomográficas obtenidas con el microCT son de 254×254 píxeles y 401 cortes. Como el sistema tienen magnificación, el tamaño del voxel de la reconstrucción es de $0.14 \times 0.14 \times 0.14 \text{ mm}^3$. La Tabla 4.2 resume los parámetros de adquisición y reconstrucción de los estudios.

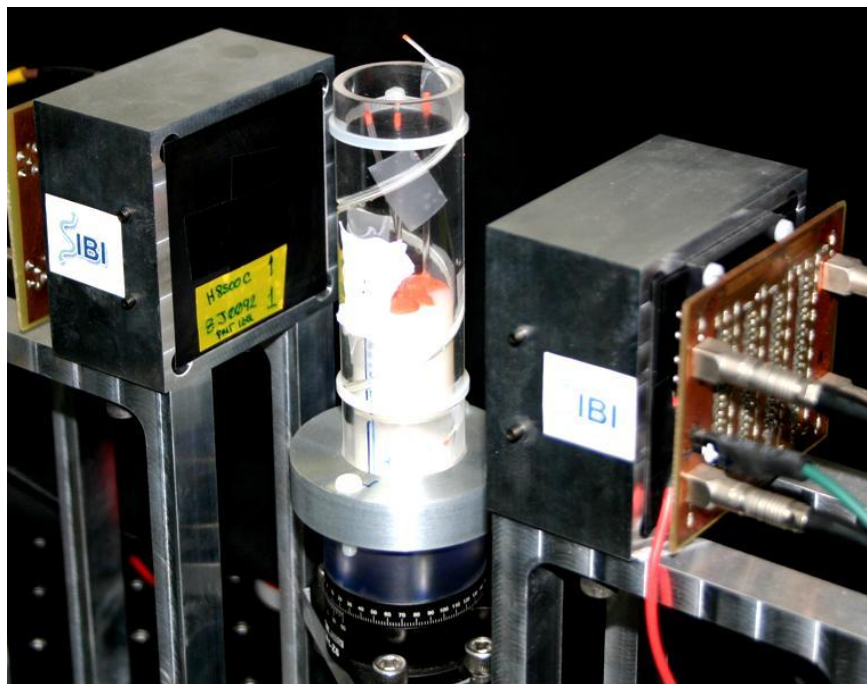


Figura 4.6. Maniquí de Fuentes Lineales-Hélice durante el estudio microPET.

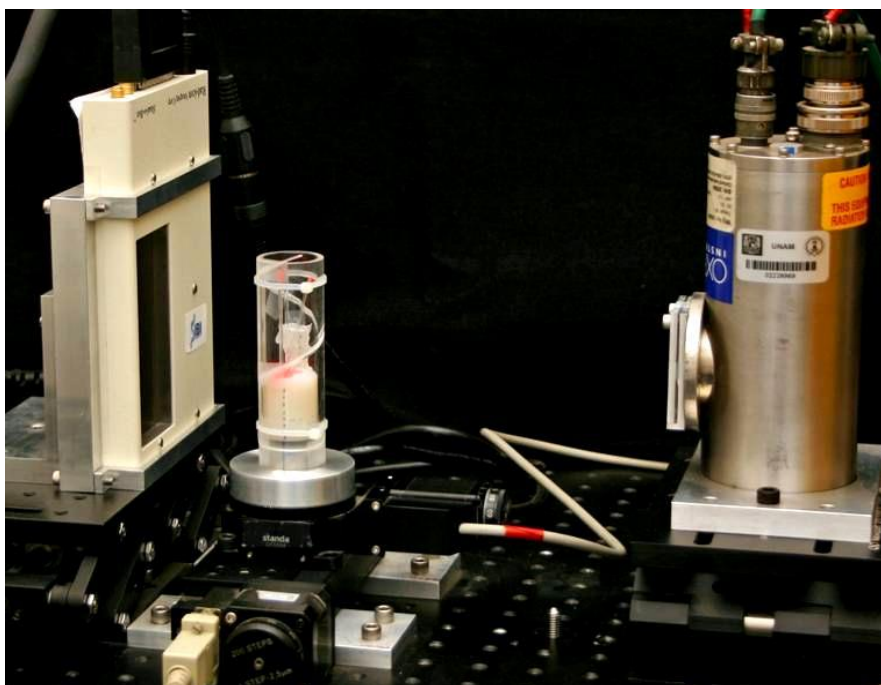


Figura 4.7. Maniquí de Fuentes Lineales-Hélice durante el estudio microCT.

Tabla 4.2. *Parámetros utilizados en la adquisición y reconstrucción de los estudios microPET y microCT del maniquí de Fuentes Lineales-Hélice. En ambos casos el intervalo angular total fue de 360°.*

		Proyecciones				Reconstrucción	
Estudio	Duración	Intervalo angular (°)	Tamaño de la imagen (píxeles)	Pixel (mm)	# de eventos	Tamaño de la imagen (voxeles)	Pixel (mm)
microPET	3.5 h	4	128×128	0.52	600,000	90×90×128	0.52
microCT	20 min	1	2048×1024	0.048	N/D	254×254×401	0.14

4.2.3 Estudio óseo microPET y microCT de un ratón

Se utilizó un ratón balb/c de 21 g de peso. El ratón fue obtenido del bioterio central de la Facultad de Medicina y se alojó en el cuarto de animales de la Unidad PET/CT. Se mantuvo en una jaula individual, con libre acceso a comida y agua, en condiciones estándar de ventilación, humedad, temperatura y ciclos de luz/oscuridad.

Primero se realizó el estudio microPET y después el de microCT. El ratón fue anestesiado con isoflurano a dosis de inducción de 4-5 % y de mantenimiento 1.5-2 %, se le colocó un catéter en la vena caudal lateral para la administración del radiofármaco (Figura 4.9).

Para el estudio de microPET, el ratón fue inyectado con una solución de fluoruro de sodio [¹⁸F]NaF con una actividad de 34.2 MBq (0.93 mCi). Se despertó al ratón de la anestesia y fue devuelto a su jaula para permitir que el radiofármaco se distribuyera en su organismo.

Como el sistema no está acondicionado para mantener al ratón dormido durante todo el estudio, se decidió sacrificarlo aproximadamente 2.5 h después de la inyección. En este momento se midió la actividad que tenía el ratón colocándolo dentro de un activímetro Capintec modelo es CRC-15. La actividad registrada fue de 10.6 MBq (0.286 mCi). Para la eutanasia, el ratón fue nuevamente anestesiado y recibió una sobredosis de pentobarbital sódico inyectado en el abdomen.

Los procedimientos realizados para estos estudios se apegaron a los lineamientos establecidos por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina y la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 [NOM 062, 2001].



Figura 4.8. Ratón balb/c antes de la inyección de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$.



Figura 4.9. Ratón anestesiado después de la inyección. Se observa la sonda en la cola a través de la cual se inyectó el radiofármaco y la mascarilla por la que se le suministraba el gas de anestesia.

El ratón fue colocado dentro del maniquí de Hélice para que tuviera las marcas fiduciales que éste proporciona (ver Figura 4.10). Por esta razón se necesitó llenar la sonda con una solución de ^{18}F y agua. La actividad que se colocó en la sonda fue 1.1 MBq (0.03 mCi) que es aproximadamente el 10 % de la actividad del ratón. Esto se decidió porque, 1) si la actividad fuese igual a o mayor que la del ratón, sumada a ésta podría saturar el equipo, además contribuiría mucho a la imagen y no permitiría ver detalles en zonas donde el $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ se fijó poco, y 2) si fuese menor, la actividad del

ratón sería muy intensa en la reconstrucción y no se lograría apreciar la sonda claramente.

Se tomaron 90 proyecciones de 0 a 360° (4° por proyección.). Cada proyección fue adquirida con 800,000 eventos en coincidencia, el tiempo total del estudio fue de 2.6 h. El estudio de microCT se realizó minutos después. En este caso se tomaron proyecciones cada 1° de 0 a 360°, por lo que se obtuvieron 360 proyecciones. Los parámetros de adquisición fueron: ánodo de W, 40 kVp, 0.8 mA y 500 ms de tiempo de integración (400 mAs). Este estudio duró aproximadamente 20 min. La Tabla 4.3 presenta un resumen de los parámetros de adquisición y reconstrucción de los estudios.



Figura 4.10. Ratón en el maniquí de Hélice.

Tabla 4.3. <i>Parámetros utilizados en la adquisición y reconstrucción del estudio óseo microPET y microCT de ratón. En ambos casos el intervalo angular total cubierto fue de 360°. La actividad en el ratón al inicio del estudio microPET fue de 0.286 mCi.</i>							
		Proyecciones				Reconstrucción	
Estudio	Duración	Intervalo angular (°)	Tamaño de la imagen (píxeles)	Pixel (mm)	# de eventos	Tamaño de la imagen (voxeles)	Pixel (mm)
microPET	2.5 h	4	128×128	0.52	8×10 ⁵	84×84×128	0.52
microCT	20 min	1	2048×1024	0.048	N/D	254×254×401	0.22

Capítulo 5. Análisis y Resultados

5.1 Diferencias entre las dos modalidades tomográficas

Para ilustrar la gran diferencia entre la información que proporcionan las dos modalidades tomográficas utilizadas en este trabajo, la Figura 5.1 muestra ejemplos de proyecciones y sinogramas del estudio realizado con el maniquí Fuentes Lineales-Hélice. Se puede observar que la información obtenida es muy diferente en términos de resolución espacial y campo de vista.

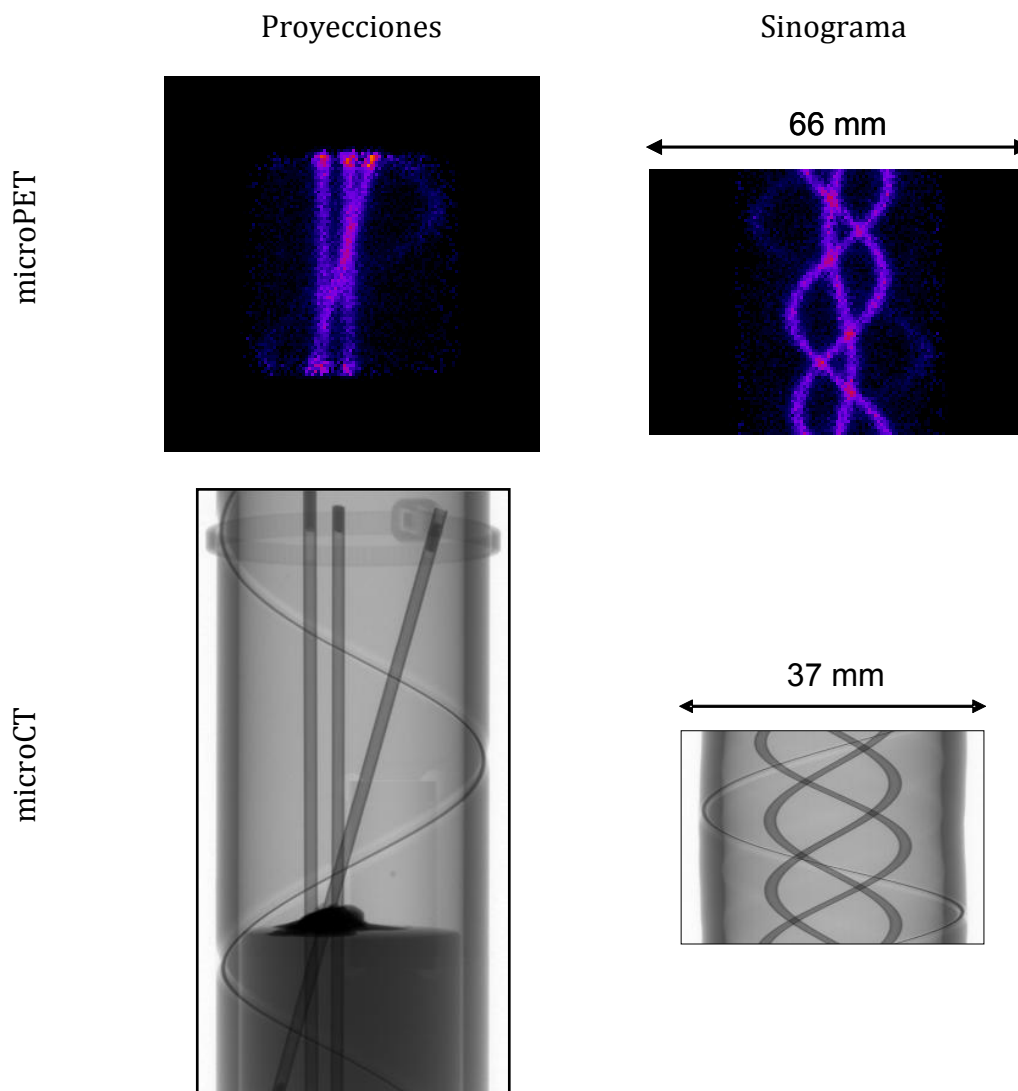


Figura 5.1. Diferencia entre los datos adquiridos con los sistemas de microtomografía. Se muestra una de las proyecciones y un sinograma. Notar que la escala es muy diferente en ambas modalidades.

5.2 Análisis del maniquí de Hélice

Con el propósito de verificar que las dimensiones del maniquí de Hélice que se obtienen de las imágenes de la reconstrucción tomográfica usando el microPET sean consistentes con sus dimensiones físicas reales, se determinó el diámetro del maniquí usando dos métodos.

En el primer método, se escogieron un total de 12 cortes no contiguos que cubrían toda la altura del maniquí en la imagen, esto se realizó con el programa ImageJ. Algunos de estos cortes se muestran en la Figura 5.2. Los 12 cortes se separaron en grupos de tres y se sumaron las imágenes de cada grupo para obtener en una sola la imagen de los tres cortes respectivos (ver Figura 5.3). Cada imagen cuenta con tres objetos que son secciones diferentes de la sonda a lo largo del maniquí.

Para determinar la posición de las marcas fiduciales generadas por la sonda, se aplicó un umbral a las imágenes seleccionando la zona de interés con la que se quiere trabajar. Posteriormente, se obtuvo la posición de los centroides de las regiones de interés que se seleccionaron previamente.

El diámetro de la circunferencia definida por la sonda se calculó obteniendo el único círculo que pasa por los tres puntos de cada imagen de la Figura 5.3. Esto se realizó en MatLAB R2007b. El resultado se muestra en la Tabla 5.1, el diámetro del maniquí de Hélice con este método es 3.5% menor que el diámetro medido.

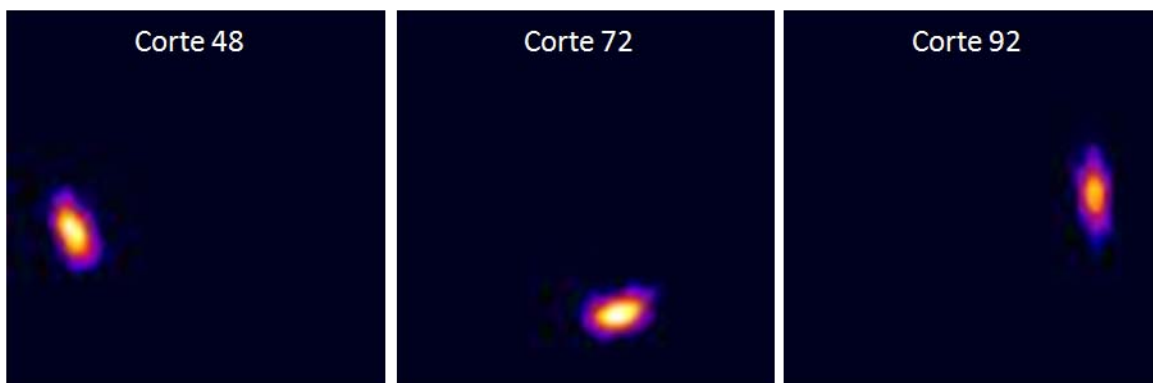


Figura 5.2. Cortes tomográficos axiales del maniquí de Fuentes Lineales.

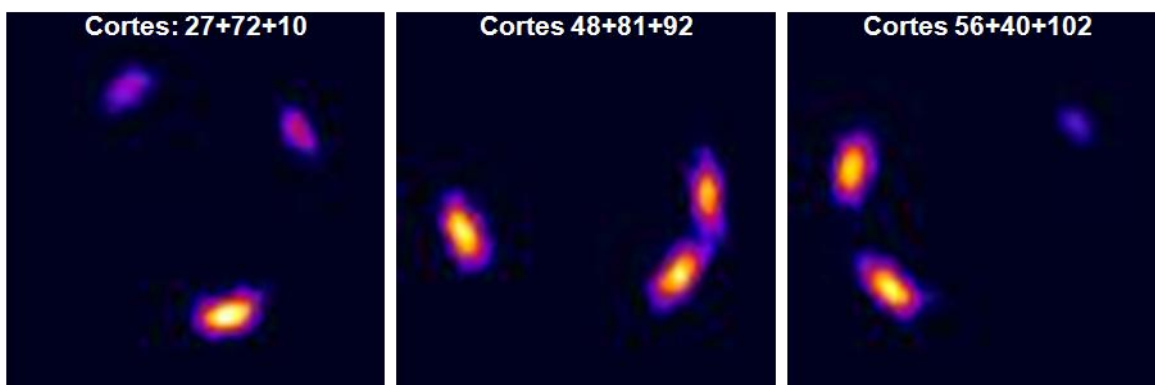


Figura 5.3. Suma de los cortes tomográficos axiales de cada grupo escogido.

Corte	Centro [mm]		Diámetro [mm]	Radio[mm]
	X	Y		
27+72+101	22.73	22.54	30.55	15.27
48+81+92	22.81	22.58	30.48	15.24
56+40+102	22.99	22.60	30.48	15.24
32+65+100	22.71	22.54	30.65	15.33
Diámetro promedio			30.5 ± 0.1 mm	
Diámetro real			31.6 ± 0.5 mm	

El segundo método para el cálculo del diámetro del maniquí es el siguiente. Usando la reconstrucción completa, para cada corte tomográfico se obtiene la posición del centroide en píxeles en el plano XY de la imagen. La Figura 5.4 muestra la selección del centroide de la marca fiducial, se puede apreciar en la parte superior la fuente de referencia.

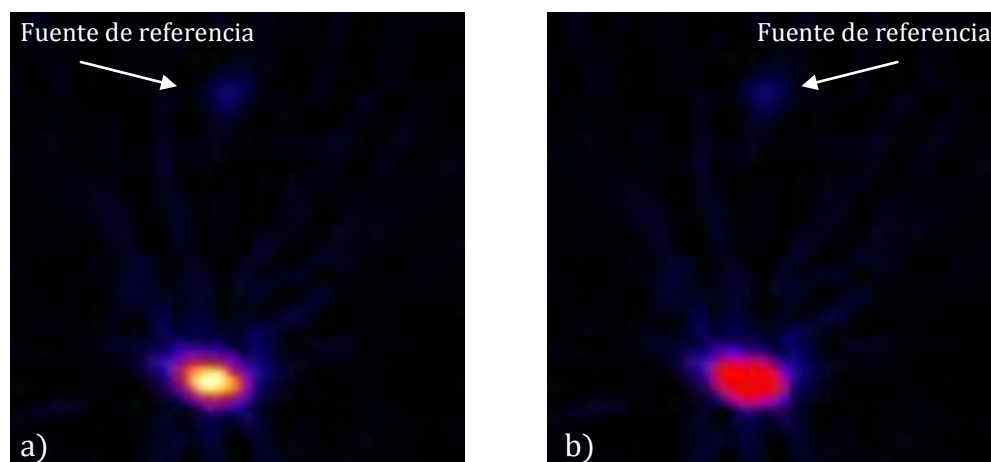


Figura 5.4. Corte 65 a) vista normal y b) con umbral para seleccionar el área de interés. La flecha indica la fuente de referencia de ^{22}Na .

En la tomografía se observa que el campo de vista de aproximadamente 4 cm sólo permite visualizar una sección de la hélice sin que ésta abarque 360°. A partir de definir la posición de las marcas fiduciales en cada corte tomográfico y graficándolos en unidades de distancia se obtiene una proyección sobre el plano XY de las posiciones de las marcas fiduciales, Figura 5.5.

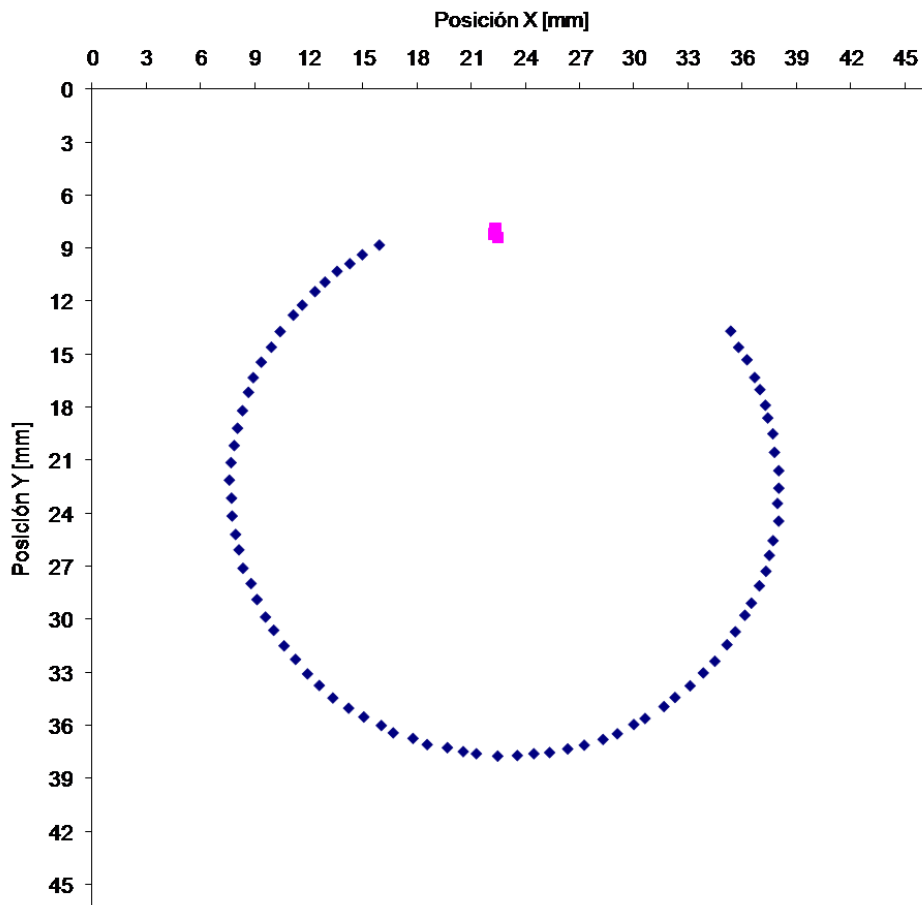


Figura 5.5. Centroides de la reconstrucción del maniquí de Hélice en el plano XY (vista transversal)

La Figura 5.5 nos muestra que la hélice no logra realizar una vuelta completa dentro del campo de vista del microPET (puntos azules) y además nos muestra la posición de la fuente de referencia que se coloca en el centro del maniquí (puntos rosas).

El diámetro se calculó como la distancia entre los puntos extremos de la circunferencia de la Figura 5.5. Las coordenadas de los puntos utilizados se muestran en la Tabla 5.2. Después se midió con un vernier el diámetro físico del maniquí, el resultado se muestra en la Tabla 5.3.

Tabla 5.2. <i>Puntos usados para el cálculo del diámetro del maniquí en la reconstrucción.</i>			
	X [mm]	Y [mm]	Corte Z
Mínimo	7.59	22.15	43
Máximo	38.05	22.61	92

Tabla 5.3. *Diámetro del maniquí de Hélice en el estudio microPET. Segundo método.*

Reconstrucción	30.5 ± 0.1 mm
Diámetro físico	31.6 ± 0.5 mm

Con este método se obtiene un resultado igual al de la Tabla 5.1. Pero ambos valores son 3.5% menores que el valor físico medido. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la hélice tiene cierto diámetro interno y externo (que es desconocido ya que el fabricante no lo dice) y a que la hélice se encuentra dentro de un canal en el cilindro que tiene 1 mm de profundidad. Debido a esto, la solución de ^{18}F no se encuentra totalmente sobre la superficie, de manera que su posición en la imagen no corresponde exactamente a la de la superficie del cilindro. Estos resultados son una indicación de que el tamaño físico del pixel (0.52 mm) que se usó para calcular los valores de la Tabla 5.1 es el correcto.

5.3 *Análisis del maniquí de Fuentes Lineales-Hélice*

5.3.1 *Preprocesamiento*

Como ya se mencionó, las reconstrucciones tomográficas obtenidas con ambas modalidades son muy diferentes entre sí. Son diferentes en el tamaño de las imágenes tomográficas, en el tamaño físico de sus pixeles, y en el campo de vista de cada reconstrucción, por lo que la sección del objeto de estudio que muestra cada imagen no es el mismo (ver Tabla 5.4). Por estas razones no se puede realizar el registro de las imágenes de una forma directa, es necesario preprocesarlas.

Tabla 5.4. *Dimensiones de las reconstrucciones del maniquí Fuentes Lineales-Hélice.*

Características	microPET	microCT
Tamaño	90×90×128 voxeles	254×254×401 voxeles
Voxel	cúbico	Cúbico
Lado del voxel	0.52 mm	0.14 mm

Se decidió que la imagen que se preprocesaría y a la que posteriormente se le aplicaría la transformación rígida obtenida sería la imagen del microPET, dejando la reconstrucción del microCT fija. El preprocesamiento consistió en un reescalamiento, además se verificó que las imágenes estuvieran en la misma orientación que las del estudio microCT.

El reescalamiento modifica el tamaño del pixel de las reconstrucciones del microPET de modo que sea del mismo tamaño que la reconstrucción del microCT. Este reescalamiento se lleva a cabo mediante una interpolación lineal. En la Tabla 5.5 se muestra el tamaño de la imagen ya reescalada. A la reconstrucción del microCT se le añadieron pixeles extra en las orillas sin información, para que sus cortes transversales sean del mismo tamaño que del microPET ya preprocesado, esto es con el fin de facilitar el despliegue de las imágenes al final del proceso de registro.

Tabla 5.5. *Preprocesamiento de las reconstrucciones del maniquí Fuentes Lineales-Hélice antes y después del preprocesamiento.*

	microPET	microCT
Tamaño original	90×90×128 voxeles	254×254×401 voxeles
Lado del voxel	0.52 mm	0.14 mm
Tamaño después del preprocesamiento	329×329×467 voxeles	330×330×401 voxeles
Lado del voxel	0.14 mm	0.14 mm

5.3.2 Definición del sistema de coordenadas

Se estableció un sistema de coordenadas para cada tomografía. Este nuevo sistema proporciona un origen de coordenadas al cual se trasladan las posiciones de las marcas fiduciales. Las nuevas coordenadas se utilizaron para determinar la rotación y traslación necesarias para realizar la fusión. La posición de las marcas fiduciales se obtiene usando ImageJ de la misma manera que en la sección 5.2. Todas las posiciones se pasan de unidades de pixel a unidades de milímetros, recordando que 1 pixel = 0.14 mm. Para ambos maniqués, el origen de coordenadas para el plano transversal, donde se fijan los ejes X y Y, se coloca al centro de las imágenes. El origen del eje Z es el que cambia en cada caso.

El sistema de coordenadas que se use depende del maniquí con el cual se generen las marcas fiduciales. Cuando se usa el maniquí de Fuentes Lineales, las marcas fiduciales son generadas por los capilares, de esta manera tenemos tres marcas fiduciales por corte tomográfico. En cambio cuando se usa la sonda radiopaca del maniquí de Hélice, sólo se tiene una marca fiducial por corte.

5.3.3 Eliminación de outliers

Al obtener la posición de las marcas fiduciales de ambos maniqués, aparecen regiones de las imágenes que presentan el mismo nivel de intensidades que las que presentan las marcas fiduciales. A estos puntos los denominaremos como *outliers*. Este error se debe a que los límites del umbral que se colocan para obtener las marcas fiduciales son suficientemente bajos como para aceptar otras regiones no deseadas. Estas regiones aparecen en la reconstrucción como artefactos introducidos por el algoritmo matemático para reconstruir las imágenes tomográficas. Es necesario

eliminarlos para tener sólo los puntos correspondientes a las marcas fiduciales verdaderas. En la Figura 5.6 y Figura 5.7 se muestran las marcas obtenidas con ImageJ mostrando los *outliers* para las reconstrucciones de ambas modalidades y de ambos maniqués. Se observa que el conjunto de datos generados por la sonda es el que presenta un mayor número de *outliers*. Los capilares no presentan tantos *outliers* porque en las reconstrucciones éstos son mucho más definidos en comparación con la sonda.

Los *outliers* se eliminaron manualmente, ya que es claro observar el comportamiento de los puntos y son pocos los cortes que los presentan, parecen muchos porque en un solo corte hay muchos *outliers*. En las marcas con el maniquí de Fuentes Lineales, no se eliminaron *outliers* porque el número de ellos era mínimo comparado con todo el conjunto.

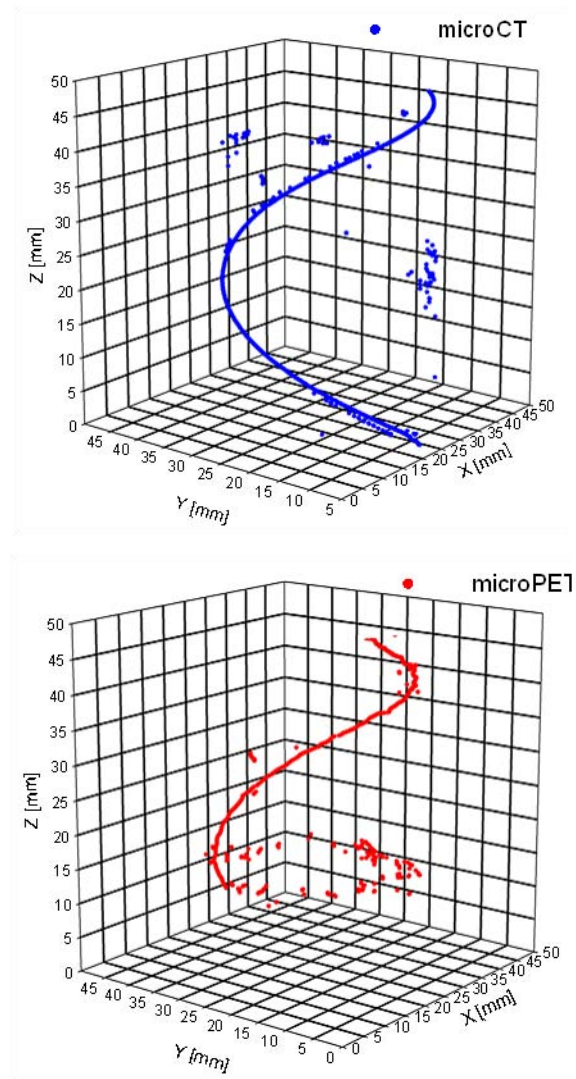


Figura 5.6. Marcas fiduciales generadas por el maniquí de Hélice obtenidas por los equipos microPET y microCT. Se observan los *outliers* fuera de la región geométrica definida por la sonda.

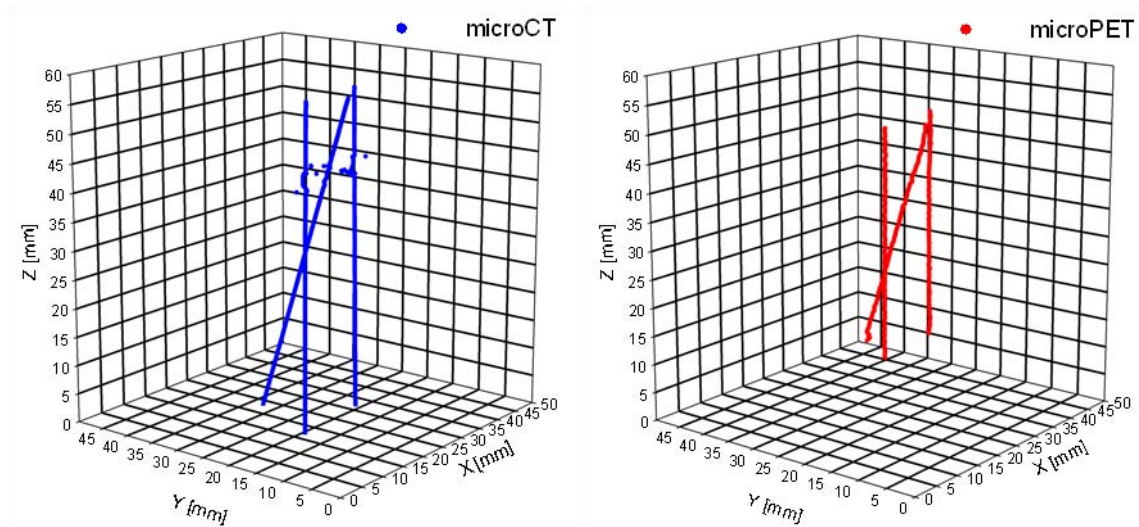


Figura 5.7. Marcas fiduciales generadas por el maniquí de Fuentes Lineales obtenidas por los equipos microPET y microCT. Se observan muy pocos *outliers*.

5.3.4 Sistema de coordenadas definido para el maniquí de Fuentes Lineales

En el caso del maniquí de Fuentes Lineales, debido a que los dos capilares laterales son verticales y paralelos al eje de giro del maniquí, y a que el capilar central tiene una inclinación de 15° respecto a la vertical, se observa que en los cortes transversales los capilares forman los vértices de un triángulo (ver Figura 5.8). Conforme se toman cortes a mayor altura en el maniquí, la separación entre los capilares externos y el central crece.

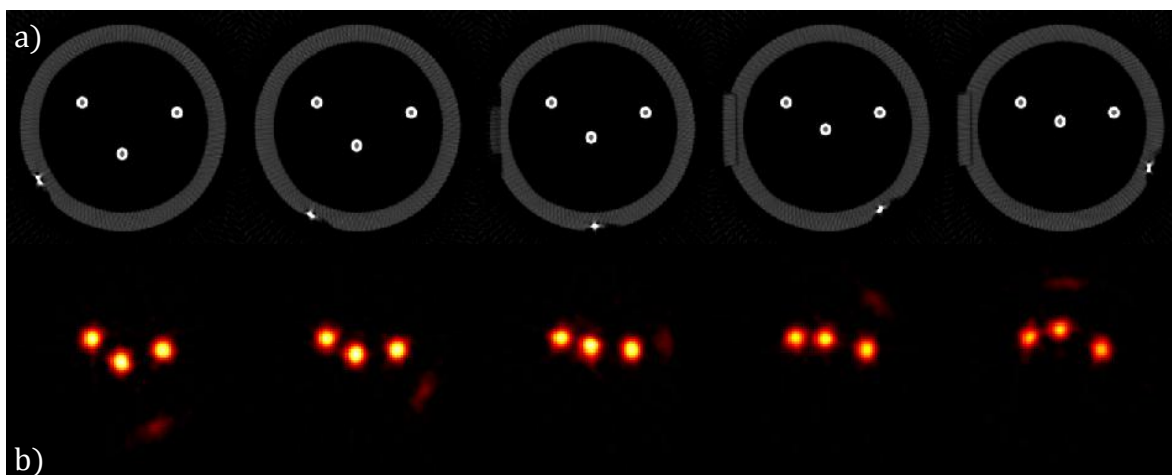


Figura 5.8. Cortes axiales de a) microCT y b) microPET del maniquí de Fuentes Lineales. Se observa el triángulo formado por los capilares que determina la altura del maniquí.

Por construcción del maniquí, existe una altura (corte axial) en la que los capilares están alineados sobre una línea recta. Hacia arriba y hacia abajo de este punto comienza a formarse el triángulo. Se decidió que este punto sea el que indique el cero del eje Z.

Para obtener el punto del cero de Z en las reconstrucciones, se graficó, en el plano XY, la posición de los centroides de los capilares cuyo corte se encontraba cerca de los puntos de los capilares colineales. Estas posiciones ya están colocadas en el origen del plano XY del nuevo sistema de referencia. Después se realizó un ajuste lineal a los puntos, obteniendo el R^2 del ajuste. El corte cuyo R^2 del ajuste lineal era el más cercano a 1 se tomó como el corte cero. En la Figura 5.9 y Figura 5.10 se muestran estos ajustes para el microCT y microPET respectivamente, y en la Tabla 5.6 se muestra el R^2 y el corte cero para ambas reconstrucciones.

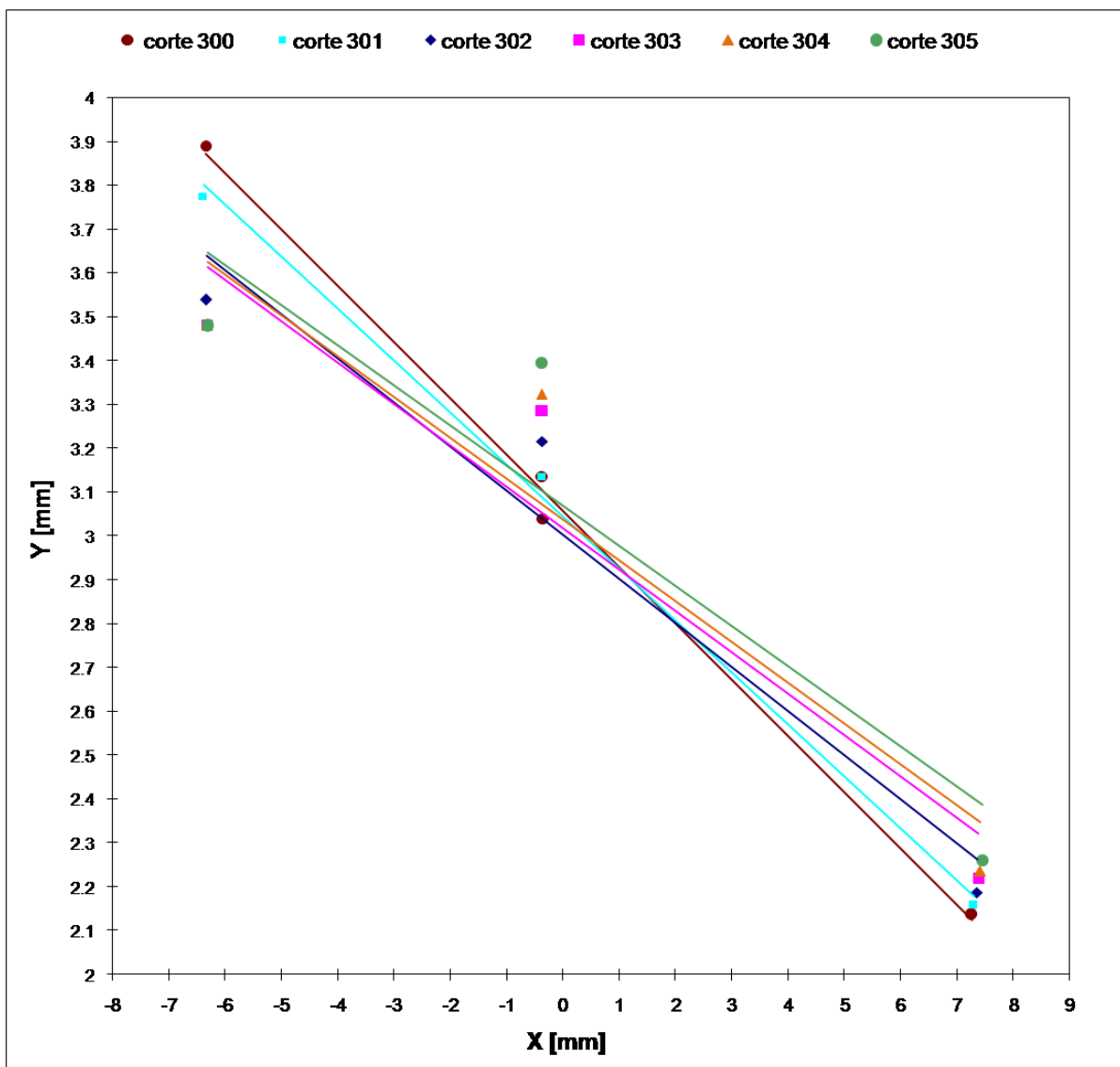


Figura 5.9. Ajuste lineal de las posiciones de los capilares en distintos cortes para determinar el cero del eje Z del maniquí de Fuentes Lineales en el microCT.

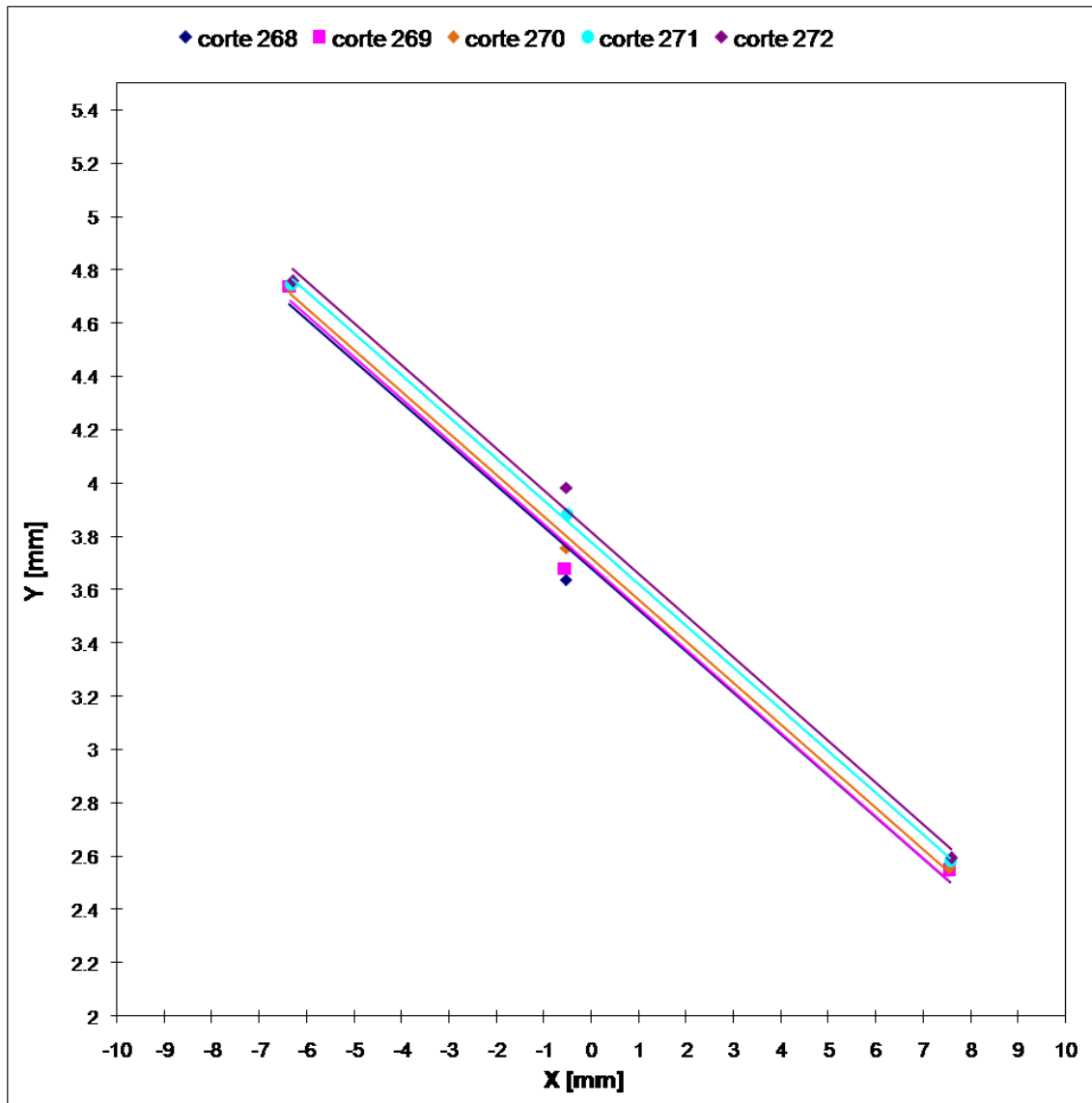


Figura 5.10. Ajuste lineal de las posiciones de los capilares en distintos cortes para determinar el cero del eje Z del maniquí de Fuentes Lineales en el microPET.

microCT			microPET		
Corte	R ²		Corte	R ²	
300	0.9966		268	0.9897	
301	0.9974	Origen del eje Z	269	0.9945	
302	0.9531		270	0.9987	
303	0.9106		271	0.9995	Origen del eje Z
304	0.8904		272	0.9958	
305	0.8615				

Con el origen bien establecido, se trasladaron todas las posiciones de las marcas fiduciales de cada tomografía al nuevo sistema de coordenadas. En la Figura 5.11 se muestran las posiciones de las marcas fiduciales de ambas imágenes en este nuevo sistema.

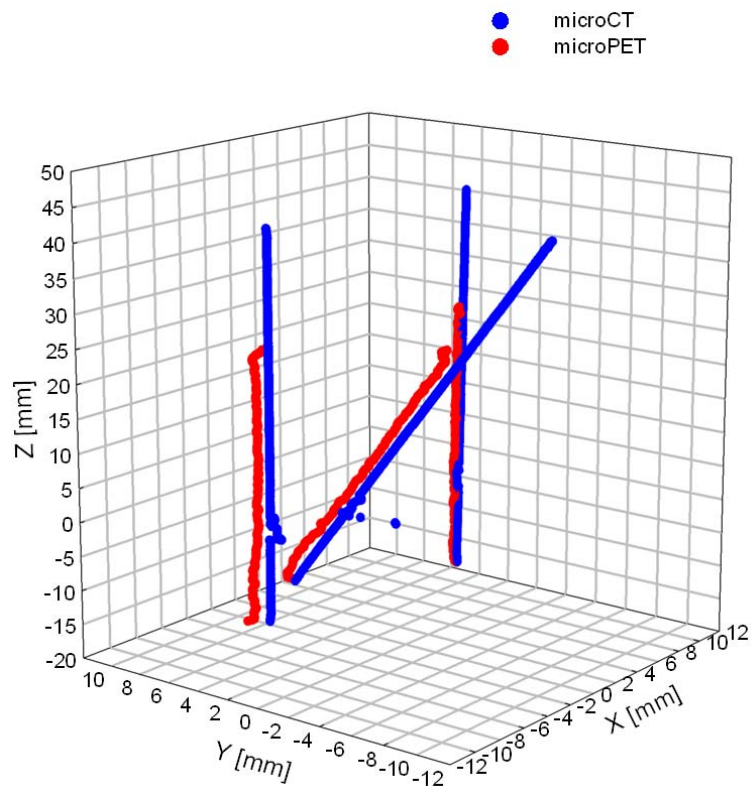


Figura 5.11. Marcas fiduciales generadas por los capilares en el sistema de referencia común para los estudios microPET y microCT.

5.3.5 Sistema de coordenadas definido para el maniquí de Hélice

Para determinar la posición de la hélice a lo largo del eje Z se usaron los datos de la fuente de referencia que está colocada a la mitad del maniquí. En las tomografías de las dos modalidades, se puede observar la fuente de referencia en varios cortes. Para determinar el origen en Z se obtuvieron los valores de tono de gris, y el corte en donde se encuentra el máximo tono de gris es en el que fijamos el cero. En la Figura 5.12 se observa que para el microCT el valor máximo del tono de gris de la fuente de referencia fue cerca de 60 correspondiendo al corte 272, en cambio para el microPET fue de 27.8 en el corte 239. En la Tabla 5.7 y Tabla 5.8 se muestran estos valores de tono de gris de la fuente de referencia. En la Figura 5.13 se muestran las marcas de la sonda en el sistema de referencia común sin *outliers*.

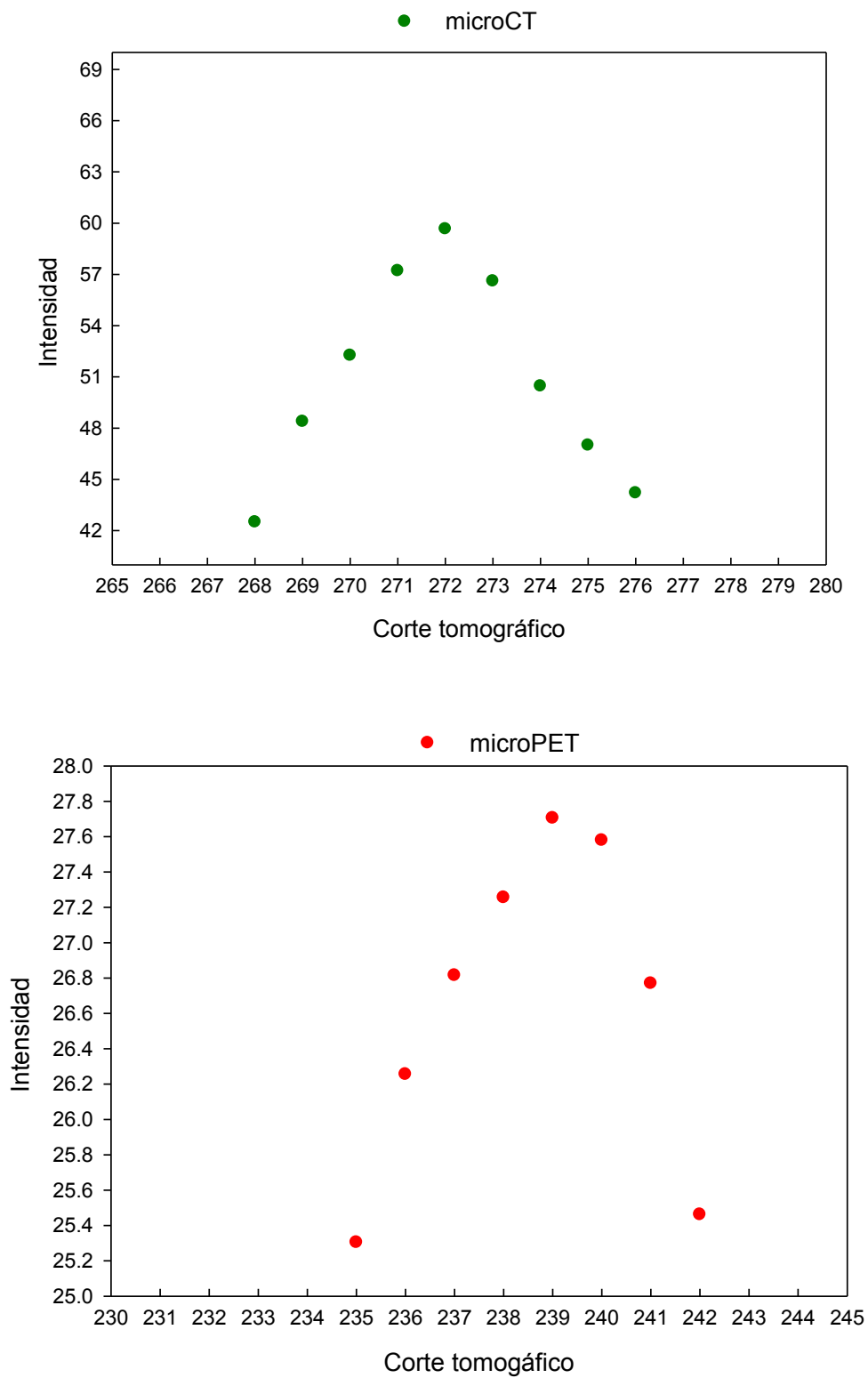


Figura 5.12. Determinación del origen a lo largo del eje Z del microCT y microPET

Tabla 5.7. Selección del origen del eje Z del maniquí de Hélice del estudio *microCT*.

Corte	Intensidad de gris	X [mm]	Y [mm]	
268	42.50	60.00	168.50	
269	48.39	59.76	167.41	
270	52.26	59.53	168.50	
271	57.21	59.10	167.36	
272	59.66	58.86	167.41	Cero del eje Z
273	56.60	58.43	167.01	
274	50.46	58.01	167.09	
275	47.00	58.43	167.00	
276	44.20	56.80	167.90	

Tabla 5.8. Selección del origen del eje Z del maniquí de Hélice del estudio *microPET*.

Corte	Intensidad de gris	X [mm]	Y [mm]	
235	25.30	-14.95	0.97	
236	26.26	-14.94	1.00	
237	26.82	-15.04	0.91	
238	27.26	-15.14	0.74	
239	27.71	-15.18	0.58	Cero del eje Z
240	27.58	-15.17	0.48	
241	26.77	-15.15	0.44	
242	25.46	-15.11	0.38	
235	25.30	-14.95	0.97	

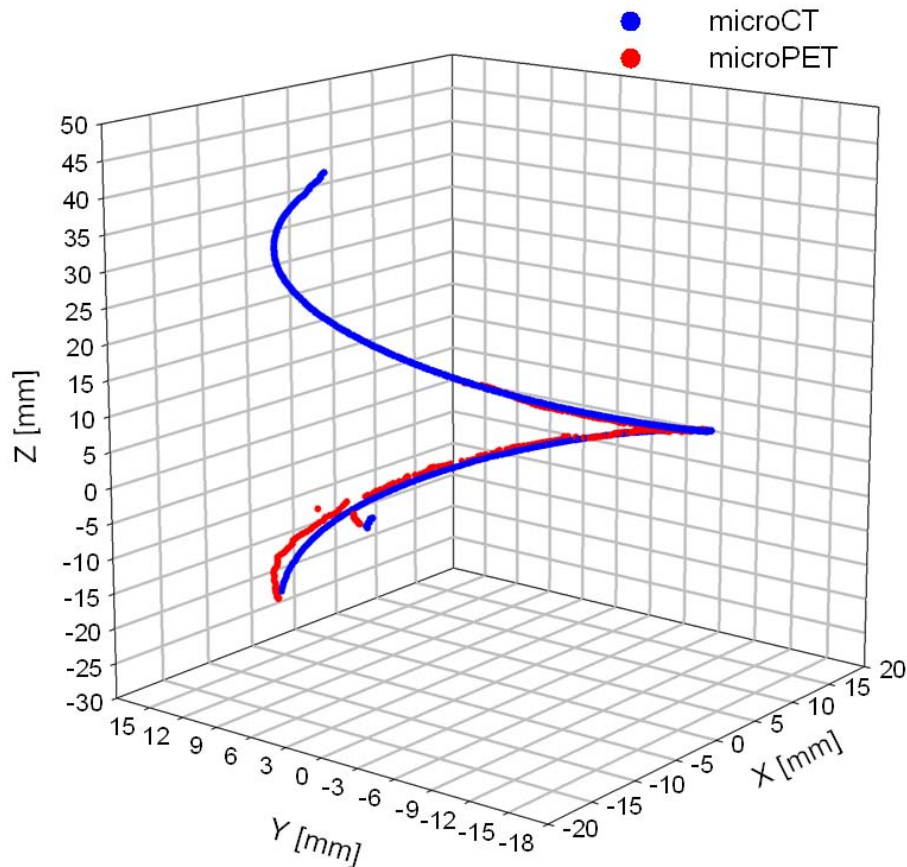


Figura 5.13. Marcas fiduciales generadas por la sonda en el sistema de referencia común.

5.3.6 Función de transformación

Con las marcas fiduciales de ambas imágenes en el mismo sistema de coordenadas, el siguiente paso fue hacer la correspondencia entre los puntos para después calcular la transformación geométrica que lleve unos a otros.

Esta correspondencia se simplifica de manera que, al fijar un punto particular de una modalidad, el mismo punto en la otra modalidad se encuentra a la misma altura que el primero, y por consecuencia el corte tomográfico donde se encuentra cada uno es fácil de identificar. Esto se observa en la Figura 5.11 y la Figura 5.13.

La simplificación es debido al preprocesamiento de las imágenes que hace que el grosor de corte de ambas modalidades sea el mismo, además al uso de marcas fiduciales y también debido al sistema de referencia común que se basa en la geometría del maniquí.

Con la correspondencia hecha, se calculó la transformación de cuerpo rígido usando el algoritmo de Umeyama [Umeyama, 1991] como se explicó en el capítulo 3.

Como los puntos de las marcas en cada corte sólo cambian de posición en el plano XY, debido a que se el tamaño de corte es el mismo, entonces la transformación sólo es

en ese plano. Por lo tanto la transformación se reduce a sólo rotación y traslación en 2D.

La rotación obtenida está dada como una matriz y la traslación como un vector. En la Tabla 5.9 se muestra el ángulo de rotación que provee la matriz y la traslación que se generó en cada caso. La transformación de la Tabla 5.9 sólo se muestra como resultado del primer cálculo que realiza el programa. El programa calcula la transformación, la aplica a los datos y a la imagen preprocesada del microPET y después realiza iteraciones recalculando para mejorar la alineación. Se puede modificar el número de iteraciones que realiza.

En la Figura 5.14 y en la Figura 5.15 se muestra la alineación de las marcas fiduciales después de aplicarle la transformación. Se puede observar que las orientaciones de las reconstrucciones son muy similares puesto que el ángulo de rotación es pequeño.

Maniquí de Hélice		
Rotación	Ángulo	Traslación [mm]
$\begin{pmatrix} \cos\theta & \text{sen}\theta & 0 \\ -\text{sen}\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -0.0033 & 0 \\ 0.0033 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	0.09°	$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.30 \\ -0.61 \\ 0 \end{pmatrix}$
Maniquí de Fuentes Lineales		
Rotación	Ángulo	Traslación [mm]
$\begin{pmatrix} \cos\theta & \text{sen}\theta & 0 \\ -\text{sen}\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.9989 & 0.0468 & 0 \\ -0.0468 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	2.69°	$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0.01 \\ -0.43 \\ 0 \end{pmatrix}$

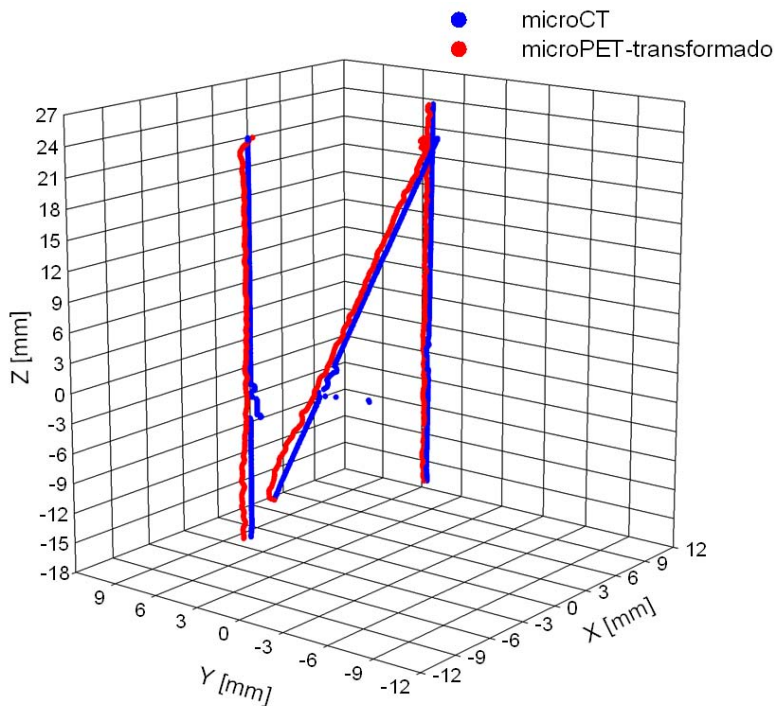


Figura 5.14. Marcas fiduciales del estudio microCT/microPET generadas por los capilares, ya alineadas.

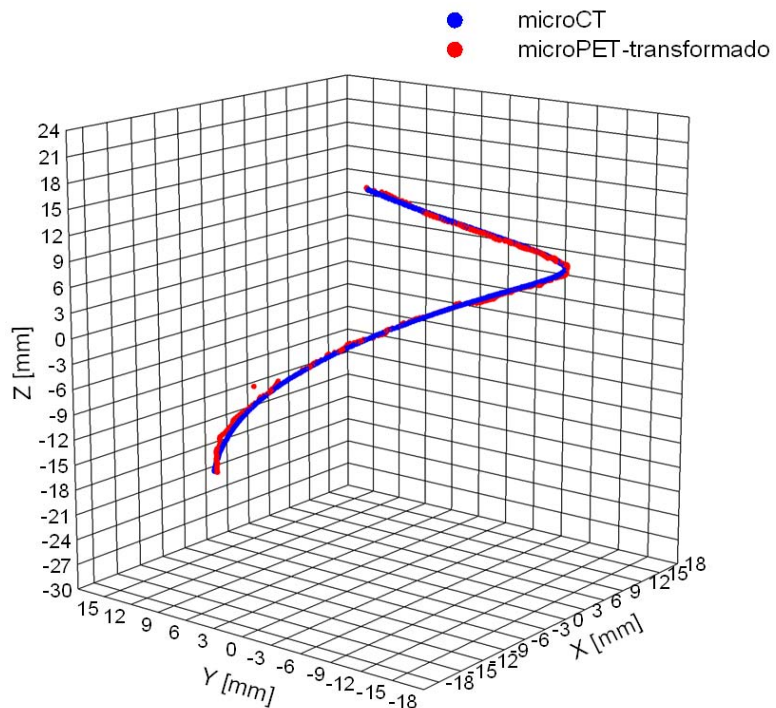


Figura 5.15. Marcas fiduciales del estudio microCT/microPET generadas por la sonda, ya alineadas.

5.3.7 Errores del Registro

Se calculó el TRE entre los puntos de la imagen del microCT (puntos fijos) y los puntos de la imagen del microPET pero una vez que se les aplicó la transformación (ver Cap. 3 sección 3.3). En este caso se tomó un promedio del TRE que existe para cada punto fiducial. También se calculó el error cuadrático medio (FRE), incluido en el algoritmo de Umeyama [Umeyama, 1991].

Tabla 5.10. Errores de registro para el estudio con el maniquí Fuentes Lineales-Hélice dependiendo del número de iteraciones realizadas.

Maniquí	# de iteraciones	TRE [mm]	FRE [mm]
Hélice	1	0.32	0.20
	100	0.24	0.20
Fuentes Lineales	1	0.96	4.45
	100	0.79	4.45

El Error del Registro del Blanco (TRE) es un parámetro muy importante porque nos indica la distancia entre los dos conjuntos de puntos. Observamos en la Tabla 5.10 que el error obtenido para las marcas del maniquí de Fuentes Lineales es de casi 1 mm. Este error es cerca de 10 veces mayor que la resolución espacial que se alcanza con el microCT. Pero, es comparable con la resolución espacial del microPET (~1.5 mm), por lo que no es de sorprender obtener este valor.

El FRE obtenido usando el maniquí de Hélice es 20 veces menor que el obtenido usando el maniquí de Fuentes Lineales, y se observa que no cambia cuando aumenta el número de iteraciones en ninguno de los dos casos. Esto se debe a que el FRE se calcula sin importar si la correspondencia de los marcas está bien establecida como se explicó en la sección 3.3 del capítulo 3.

Por lo tanto para disminuir los errores es necesario mejorar la correspondencia entre las posiciones de las marcas fiduciales de los dos conjuntos de imágenes ya que parece que ése es el problema principal. Esta conclusión se debe a que el error obtenido con el maniquí de Hélice es muy pequeño respecto del error con las fuentes lineales. En el maniquí de Hélice la correspondencia entre las marcas fiduciales está bien establecida debido a que se tiene sólo una marca fiducial por corte tomográfico, de manera que, con el preprocesamiento y la definición del sistema de coordenadas común la correspondencia directa, corte a corte, es correcta. En cambio, con el maniquí de Fuentes Lineales se tienen tres marcas por corte tomográfico por lo que la correspondencia debe de cumplir restricciones corte a corte para lograrse adecuadamente.

5.3.8 Fusión de las imágenes

Con las reconstrucciones ya alineadas, el último paso es fusionarlas. Para lograr la fusión, se optó por la forma más simple que es superponer las dos imágenes. La imagen de microPET se superpuso sobre la de microCT con un grado de transparencia. Para obtener una superposición más sencilla se tomó sólo el subconjunto de cortes de la reconstrucción de microCT que coincide con el campo de vista del microPET. Este subconjunto se escogió con los cortes correspondientes a las marcas fiduciales ya transformadas.

La fusión de las imágenes se muestra en las Figura 5.16 a Figura 5.19, en escala de grises se muestra el microCT y en escala de color el microPET. Se presentan diferentes cortes (axiales, sagitales y coronales) que pertenecen a diferentes secciones del maniquí.

En la fusión con el programa de MatLAB usando el maniquí de Hélice como generador de las marcas fiduciales, Figura 5.16, se observa la coincidencia de los capilares y de la propia sonda de ambas modalidades. Y en la Figura 5.17, donde la fusión se realizó usando el maniquí de Fuentes Lineales para obtener las marcas fiduciales, se observa la misma coincidencia visual. Comparando la Figura 5.16 con la Figura 5.17, la diferencia entre usar un maniquí o el otro para realizar la fusión es mínima visualmente, aunque el TRE obtenido con el maniquí de Fuentes Lineales es 3 veces más grande que con el maniquí de Hélice.

En las Figura 5.18 y Figura 5.19 se presenta vistas exteriores a diferentes ángulos de la fusión de los maniqués, la primera es la fusión usando el maniquí de Hélice y la segunda usando el maniquí de Fuentes Lineales. En ambas figuras se observa muy bien la coincidencia visual de los capilares y la sonda. Es claro que la resolución espacial del microPET permite una buena fusión de las imágenes.

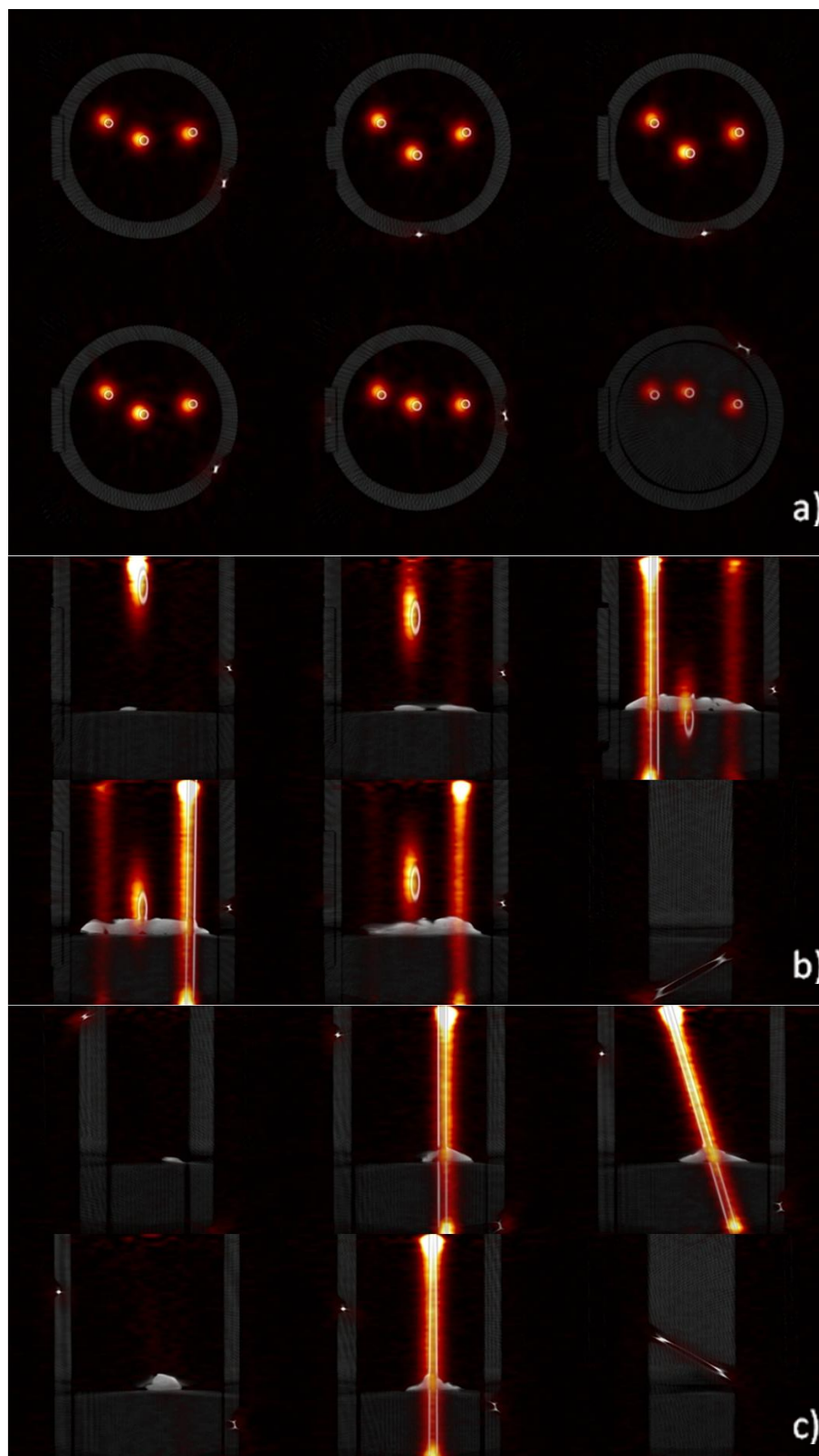


Figura 5.16. Cortes a) axiales, b) coronales y c) sagitales de la fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con MatLAB usando la sonda para establecer las marcas fiduciales.

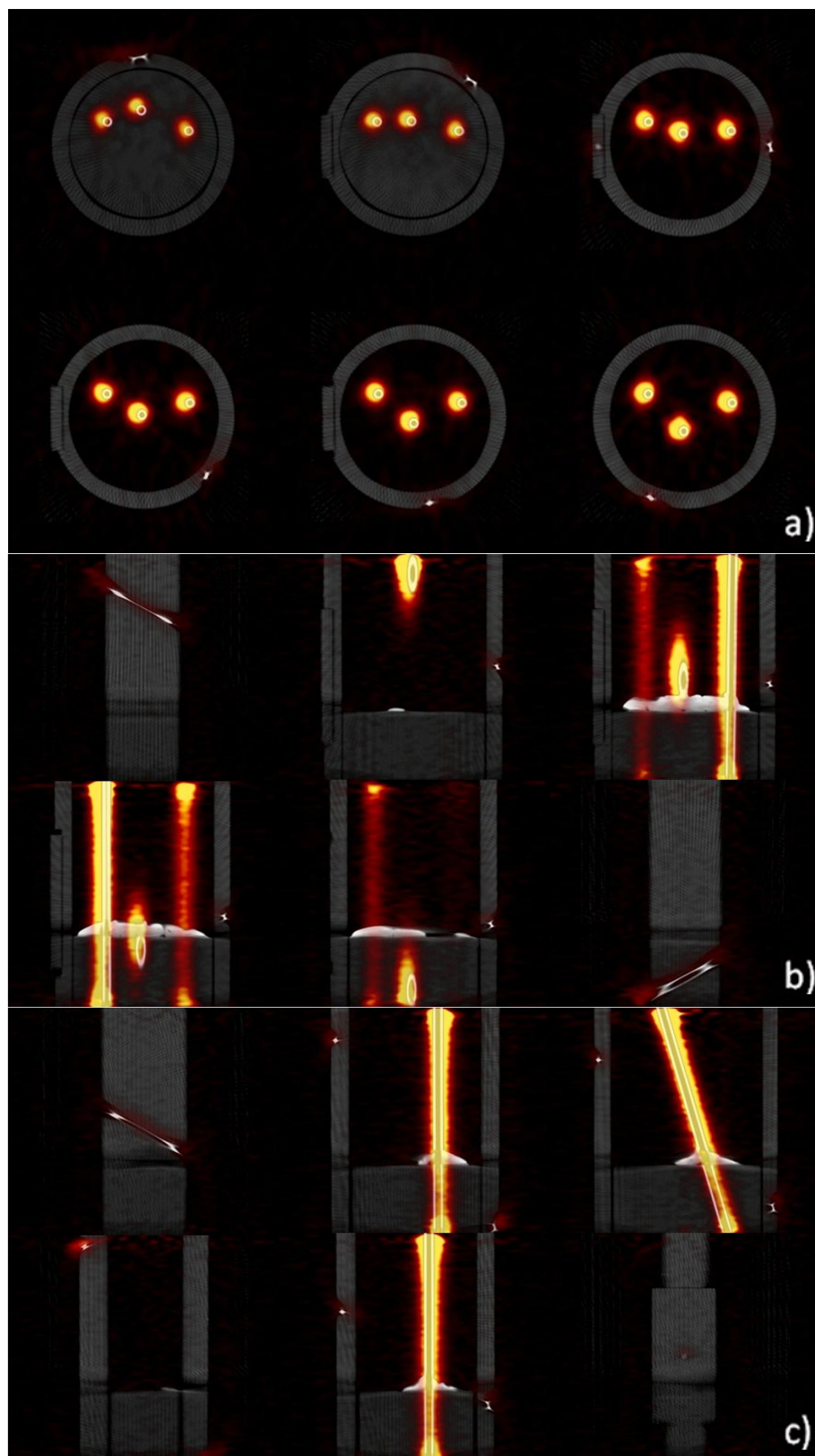


Figura 5.17. Cortes a) axiales, b) coronales y c) sagitales del fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con MatLAB usando las fuentes lineales para establecer las marcas fiduciales.

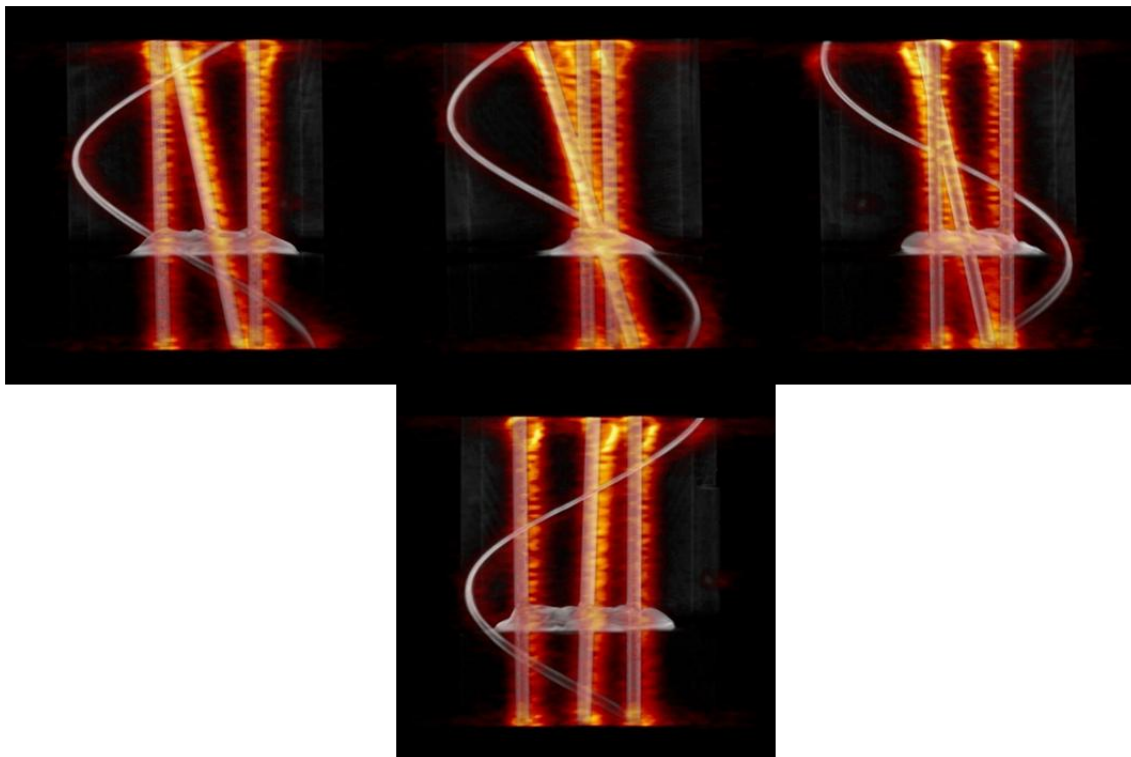


Figura 5.18. Vista exterior de la fusión de las imágenes del maniquí Fuentes Lineales-Hélice usando Matlab y la sonda como generadora de marcas fiduciales.

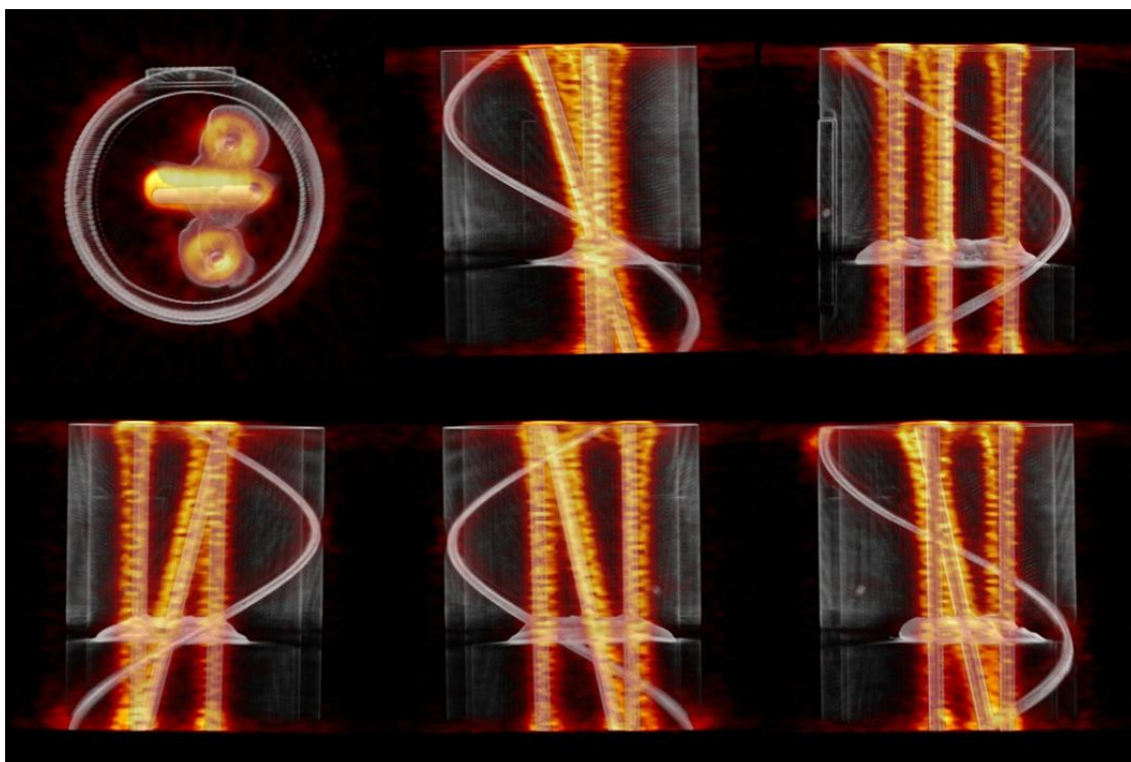


Figura 5.19. Vista exterior de la fusión de las imágenes del maniquí Fuentes Lineales-Hélice usando MatLAB y las fuentes lineales como generadoras de marcas fiduciales.

5.3.9 Fusión usando AMIDE

Usando el programa AMIDE [AMIDE, 2009] que se basa en el uso de marcas fiduciales y Transformaciones de Cuerpo Rígido para realizar la fusión de imágenes, se realizó el registro de las reconstrucciones tomográficas de los maniqués de Hélice y Fuentes Lineales. Esto es con el fin de comparar los resultados obtenidos con el algoritmo programado en MatLAB y con los de AMIDE.

Para leer los datos con AMIDE fue necesario guardar las imágenes en formato GIF. Para realizar el registro de imágenes, AMIDE necesita el tamaño físico del pixel para realizar un escalamiento. El escalamiento al parecer se realiza en las dos imágenes. El sistema de coordenadas que usa AMIDE, está centrado en la reconstrucción tomográfica.

Para realizar el registro y fusión de imágenes, hay que seleccionar manualmente los puntos de la imagen que serán las marcas fiduciales. AMIDE necesita, como mínimo, tres puntos sobre cada imagen para fusionarlas. El usuario identifica las marcas, sin importar si son puntos anatómicos o no. A cada marca se le coloca una etiqueta. Hay que mencionar que en este caso las marcas fiduciales pueden ser lugares anatómicos del sujeto de estudio, siempre y cuando el usuario los identifique bien.

Una vez que se seleccionan todas las marcas deseadas en una de las reconstrucciones, se hace lo mismo con la otra. Este paso debe hacerse muy cuidadosamente porque el usuario tiene que identificar los mismos puntos que seleccionó en la primera imagen. Además debe hacer la correspondencia, poniéndoles las mismas etiquetas a estas nuevas marcas asegurándose que sea el mismo punto.

Con las marcas fiduciales seleccionadas, se realiza la alineación de las imágenes. 1) Se selecciona la imagen fija (fixed) y la imagen que se modificará (moving). 2) Se seleccionan las marcas fiduciales que se marcaron, pueden ser todas o sólo un subconjunto de ellas. 3) Se calcula el error de referencia fiducial (Fiducial Reference Error) el cual tiene unidades de mm por marca fiducial (mm/point). Al aceptar se realiza automáticamente el alineamiento y por consecuencia la fusión de las imágenes.

Se realizaron dos alineaciones de la reconstrucción del maniquí de Fuentes Lineales-Hélice. En la primera se usaron las fuentes lineales como generadores de las marcas fiduciales y en la segunda se usó la sonda como la generadora.

El error dado por AMIDE está en la Tabla 5.11. Observamos que el error obtenido con el maniquí de Hélice en AMIDE es más grande que el error obtenido con el programa desarrollado en MatLAB. La diferencia con el maniquí de Hélice es porque la determinación de las marcas fiduciales de la sonda directamente en el programa, para la reconstrucción del microPET, no es tan simple debido a que la sonda no está perfectamente definida, como es el caso de las fuentes lineales.

En cambio, el error cuando se usan las fuentes lineales para generar las marcas fiduciales es mucho menor con AMIDE. Aquí la diferencia parece deberse a la correspondencia de las marcas, porque con AMIDE no hay errores de correspondencia al ser completamente manual. En cambio, con nuestro programa, la correspondencia en el eje Z está bien establecida, pero en el plano XY necesita refinación.

Los resultados de la fusión se muestran en la Figura 5.20 y Figura 5.21. En ambas figuras se observa una buena fusión al igual que la obtenida con el programa de MatLAB. Hay que resaltar que AMIDE muestra todo el campo de vista de las reconstrucciones.

Tabla 5.11. Error de Referencia Fiducial obtenido con AMIDE.	
Marcas	Error (mm/marca fiducial)
Maniquí de Hélice	0.53
Maniquí de Fuentes Lineales	0.49

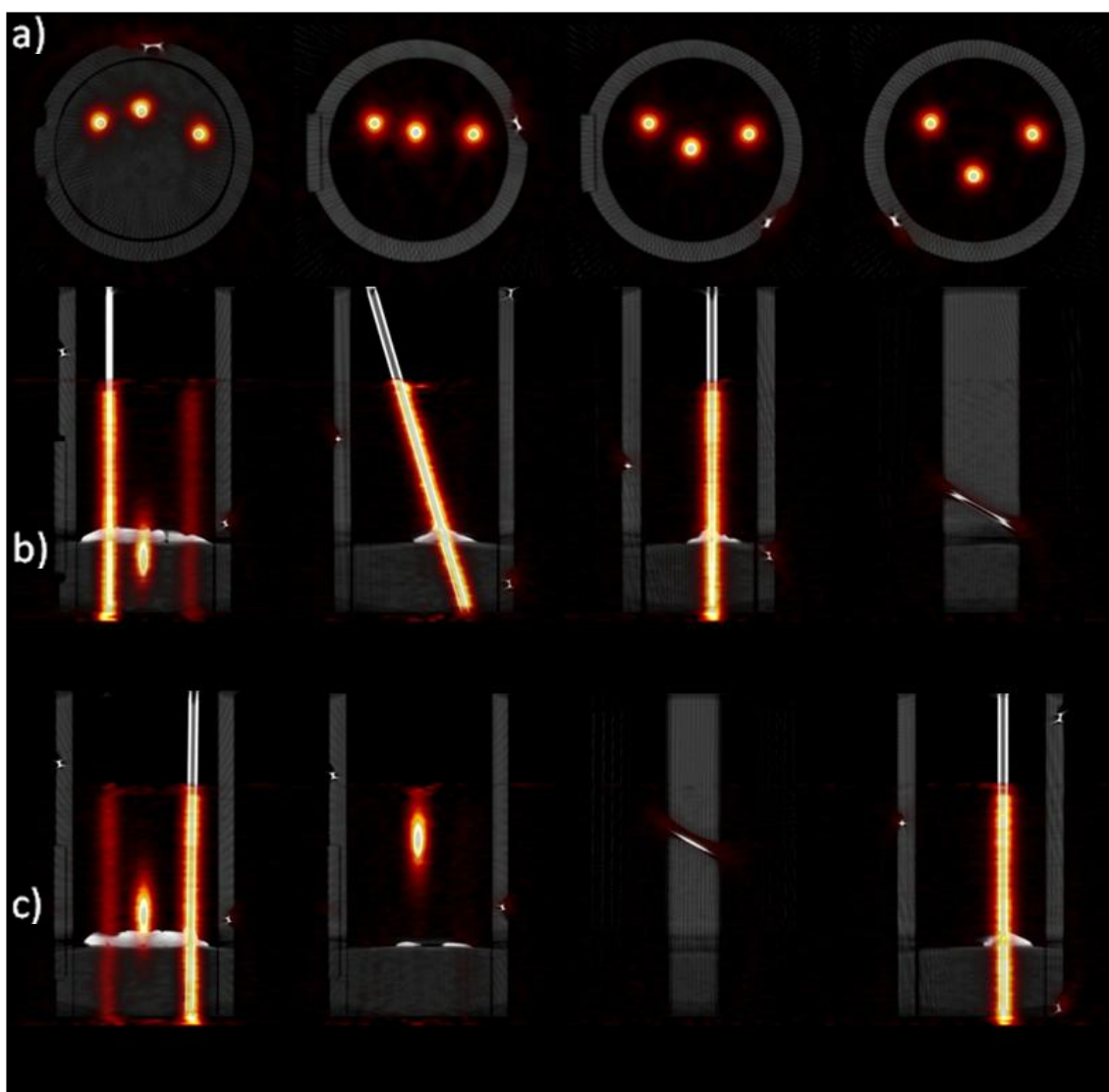


Figura 5.20. Cortes a) axiales, b) coronales y c) sagitales de la fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con AMIDE usando los capilares para establecer las marcas fiduciales.

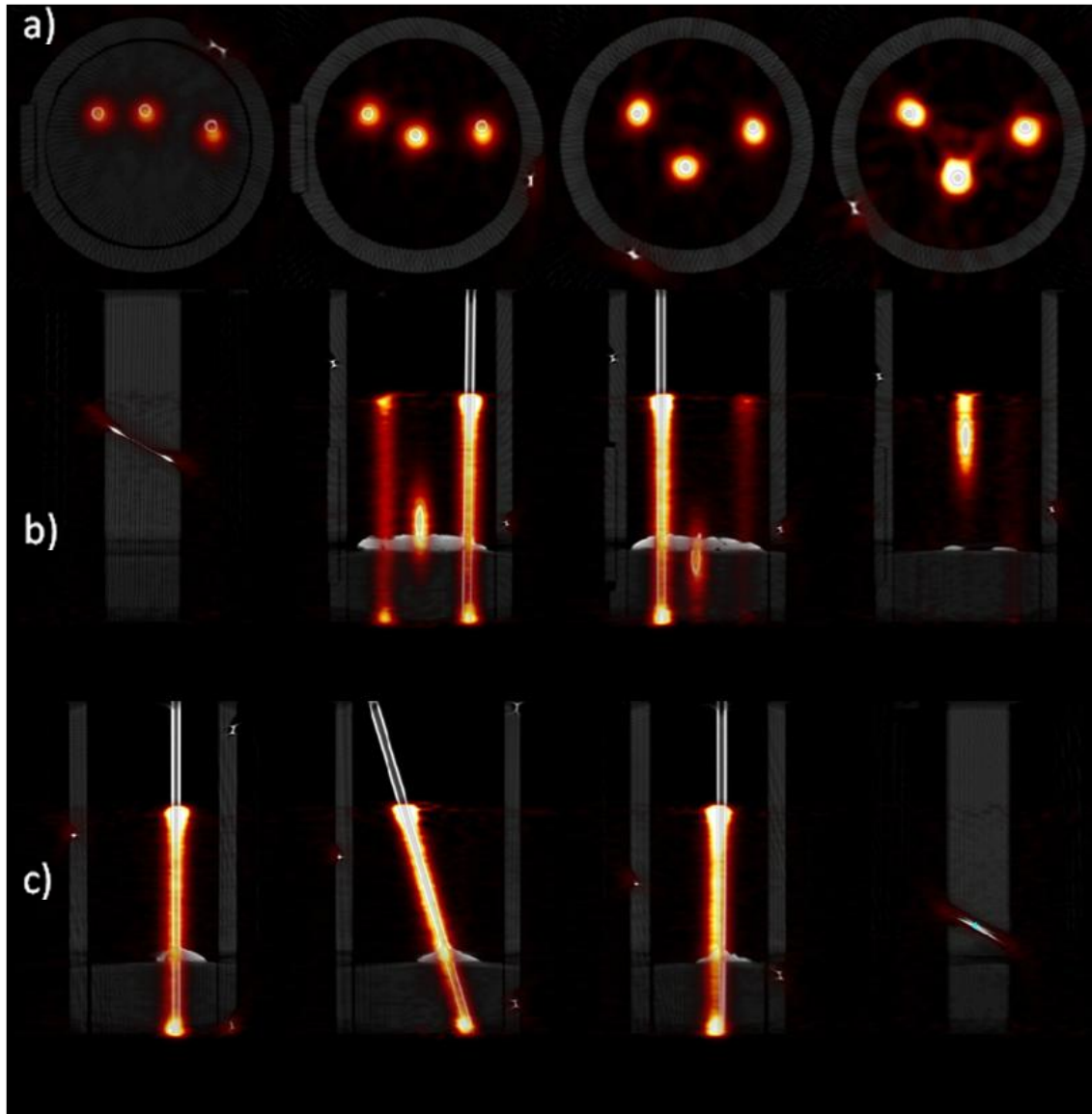


Figura 5.21. Cortes axiales, coronales y sagitales de la fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con AMIDE usando la sonda para establecer las marcas fiduciales.

5.3.10 Análisis del estudio óseo de ratón

Se realizó un estudio óseo de un ratón con $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ para realizar la fusión de ambas modalidades. Se decidió que fuese un estudio del esqueleto del ratón, y no los órganos internos, porque podríamos observar con una mayor claridad la coincidencia de las dos imágenes. Esto se debe a que la tomografía computarizada presenta una excelente definición en los huesos por su alto coeficiente lineal de atenuación, además, la tomografía por emisión de positrones generaría imágenes cuya distribución del radiofármaco está concentrada en zonas específicas del sistema esquelético, algo que no es tan evidente si se usa por ejemplo glucosa radiomarcada ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), cuya distribución es predominante en todo el tejido blando.



Figura 5.22. Ratón antes de los estudios

Los parámetros con los que se adquirieron las proyecciones del estudio óseo con el microCT y el microPET se muestran en la Tabla 4.3 del capítulo 4. Las características de las reconstrucciones se muestran en la Tabla 5.12 y de la Figura 5.24 a la Figura 5.27 se muestran cortes tomográficos de este estudio.

Para ilustrar la diferencia en información y características de las proyecciones del roedor de ambos estudios, la Figura 5.23 presenta 2 proyecciones de los estudios microPET (a) y microCT (b) a 90° una con respecto a la otra. Es evidente la alta resolución espacial que presenta el estudio microCT, en donde también el campo de vista es más grande que el asociado al microPET.

Las proyecciones del microCT se ven centradas en el campo de vista, mientras que las del microPET se ven desplazadas hacia la derecha. Esto es una indicación de que el centro de rotación estaba desplazado en el estudio PET. Sin embargo, esto no representa un problema pues se puede corregir fácilmente dado que las proyecciones se forman reduciendo a geometría de haz paralelo. Es importante hacer notar que el desplazamiento hacia la derecha del objeto puede generar una sobrecorrección a las proyecciones en aquellas regiones que están cerca de la periferia del campo de vista (ver Figura 2.12). Durante el proceso de reconstrucción es posible que esto genere artefactos en las imágenes tomográficas. También puede afectar en la definición de la posición de las marcas fiduciales al obtener una baja determinación de éstas.

En la Figura 5.24 y Figura 5.25 se muestran cortes axiales y sagitales obtenidos con el microPET. En estas imágenes es claro que identificar puntos anatómicos en los cortes no es muy evidente si no se es experto en anatomía de roedores, por eso el usar marcas fiduciales externas al cuerpo del ratón es la opción adecuada para realizar la fusión.

Comparando las reconstrucciones obtenidas con el microCT y el microPET se observa la gran diferencia en resolución espacial y en el campo de vista. Es claro que el estudio óseo fue buena elección porque las imágenes del microCT presentan una excelente definición en el esqueleto, además las articulaciones y conjuntos grandes de

huesos (como los dientes o la columna vertebral) en el microPET son visibles debido a la buena concentración del radiofármaco.

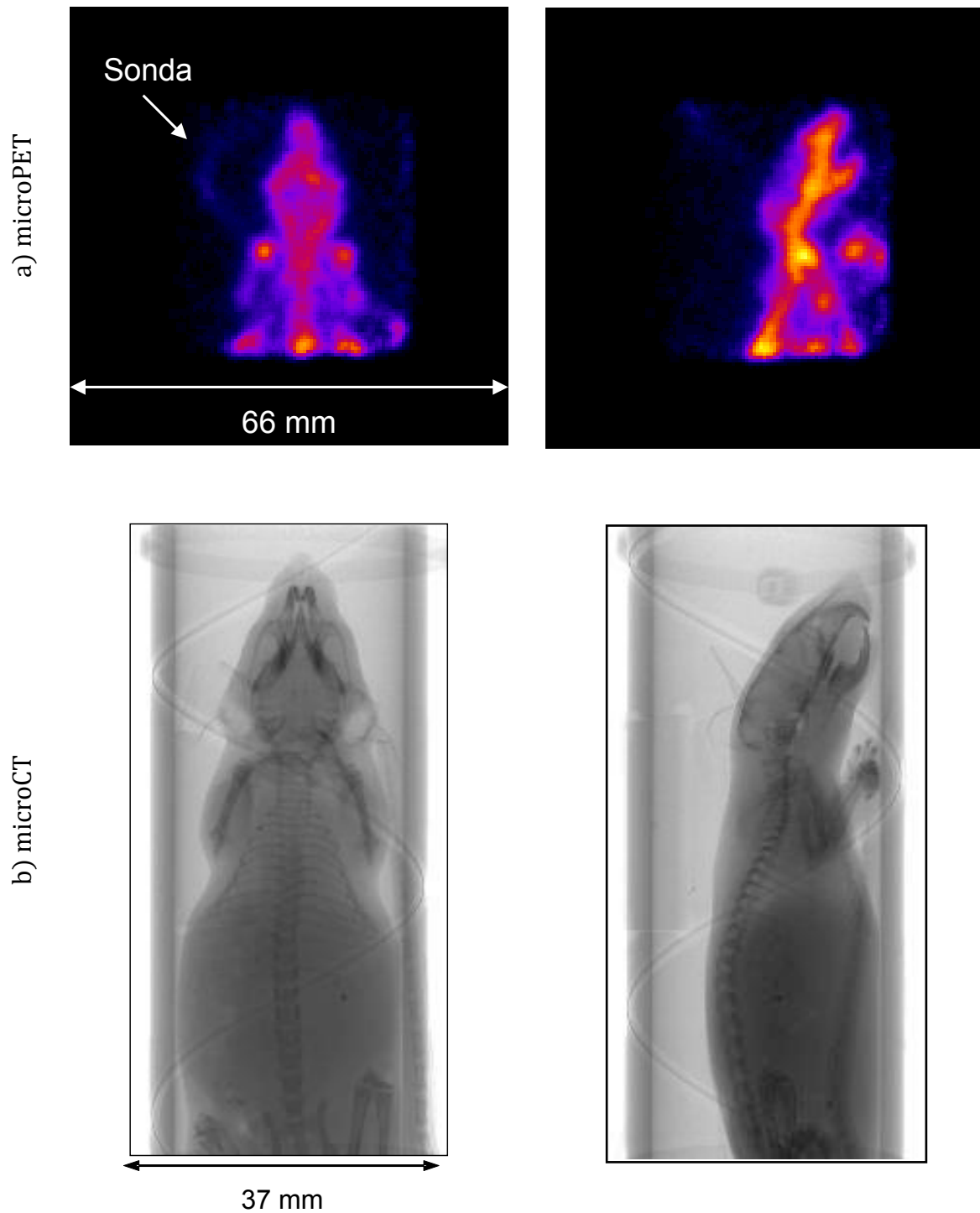


Figura 5.23. Proyecciones a 90° una con respecto a la otra, a) microPET con tamaño de pixel de 0.52 mm, b) microCT con tamaño de pixel de 0.22 mm. La sonda radiopaca se puede apreciar perfectamente en el estudio microCT.

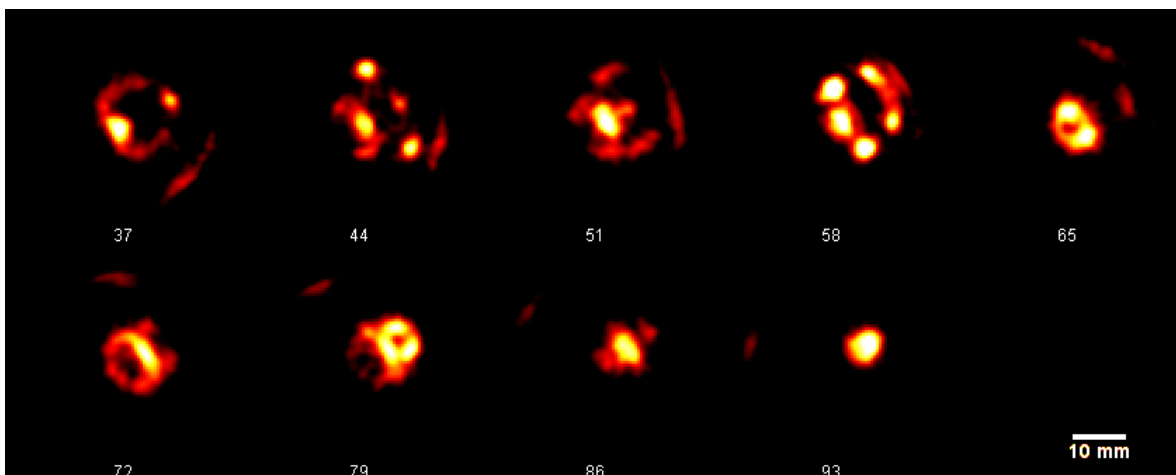


Figura 5.24. Cortes tomográficos axiales del ratón provenientes del microPET. El número indica el corte tomográfico

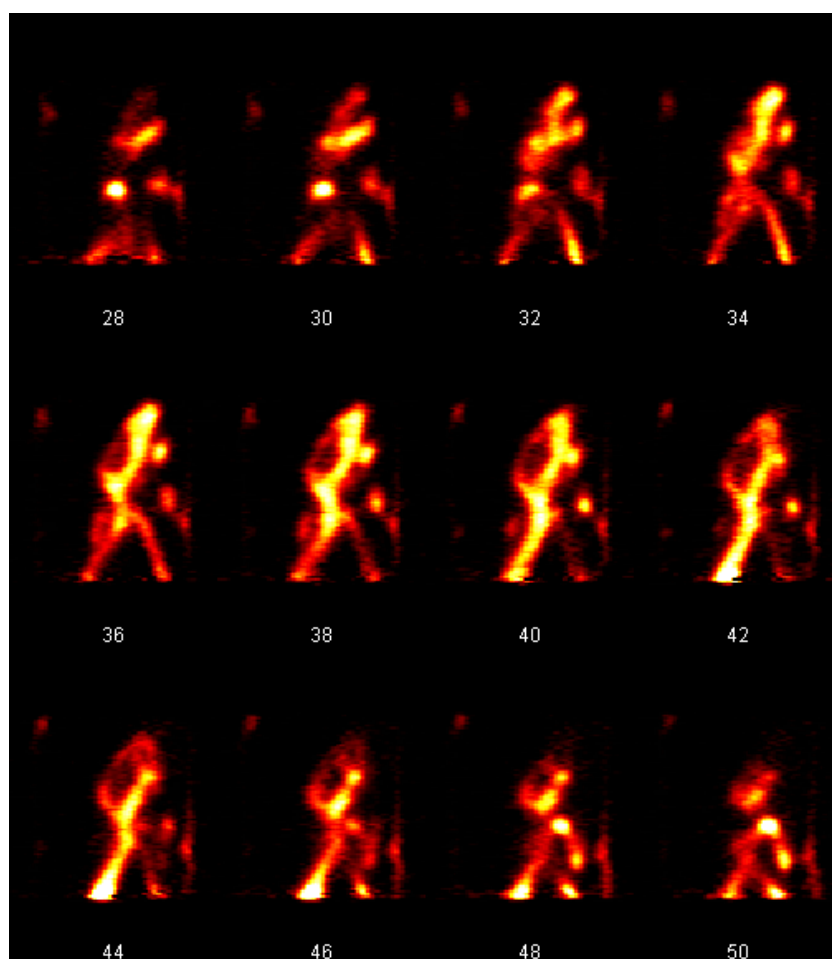


Figura 5.25. Cortes tomográficos sagitales del ratón provenientes del microPET. El número indica el corte tomográfico

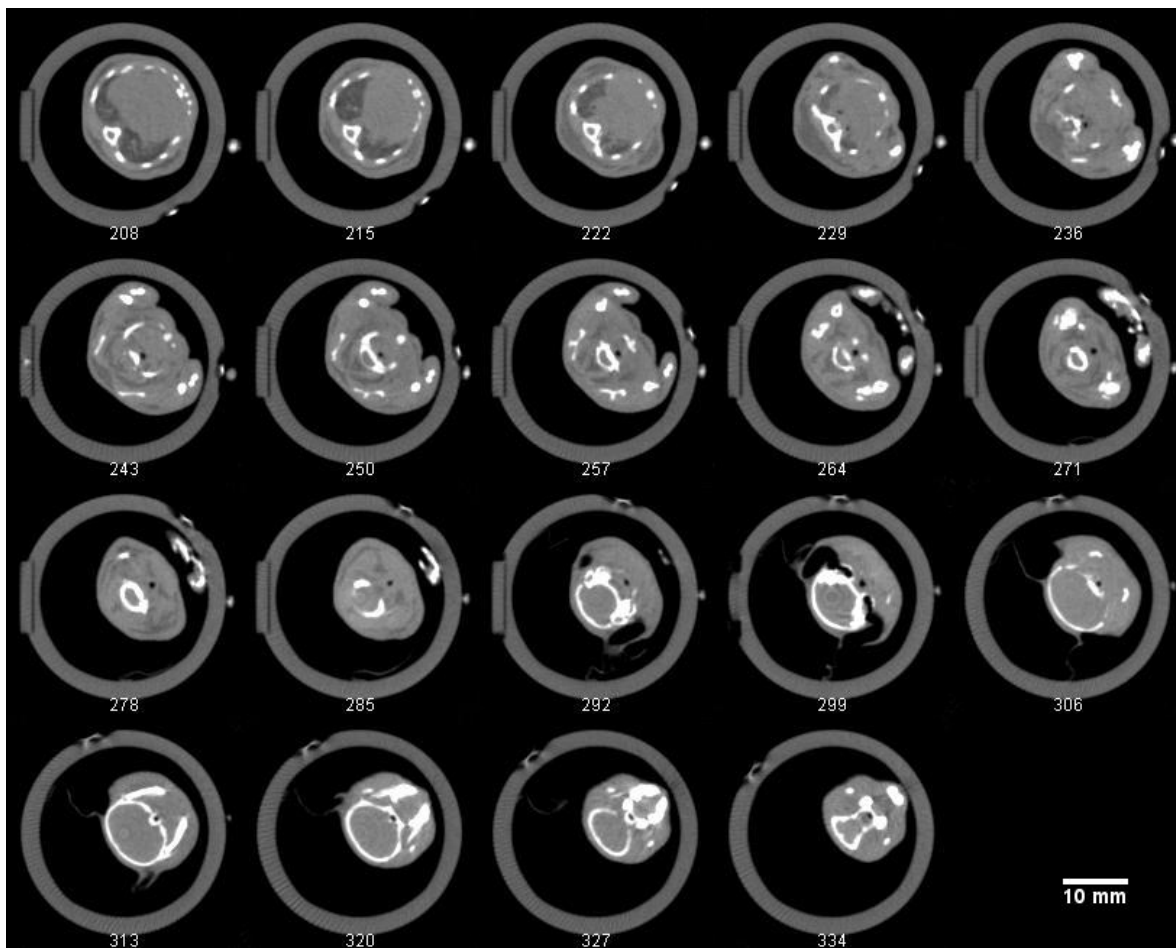


Figura 5.26. Cortes tomográficos axiales del ratón provenientes del microCT. Los números debajo de cada imagen indican el corte tomográfico

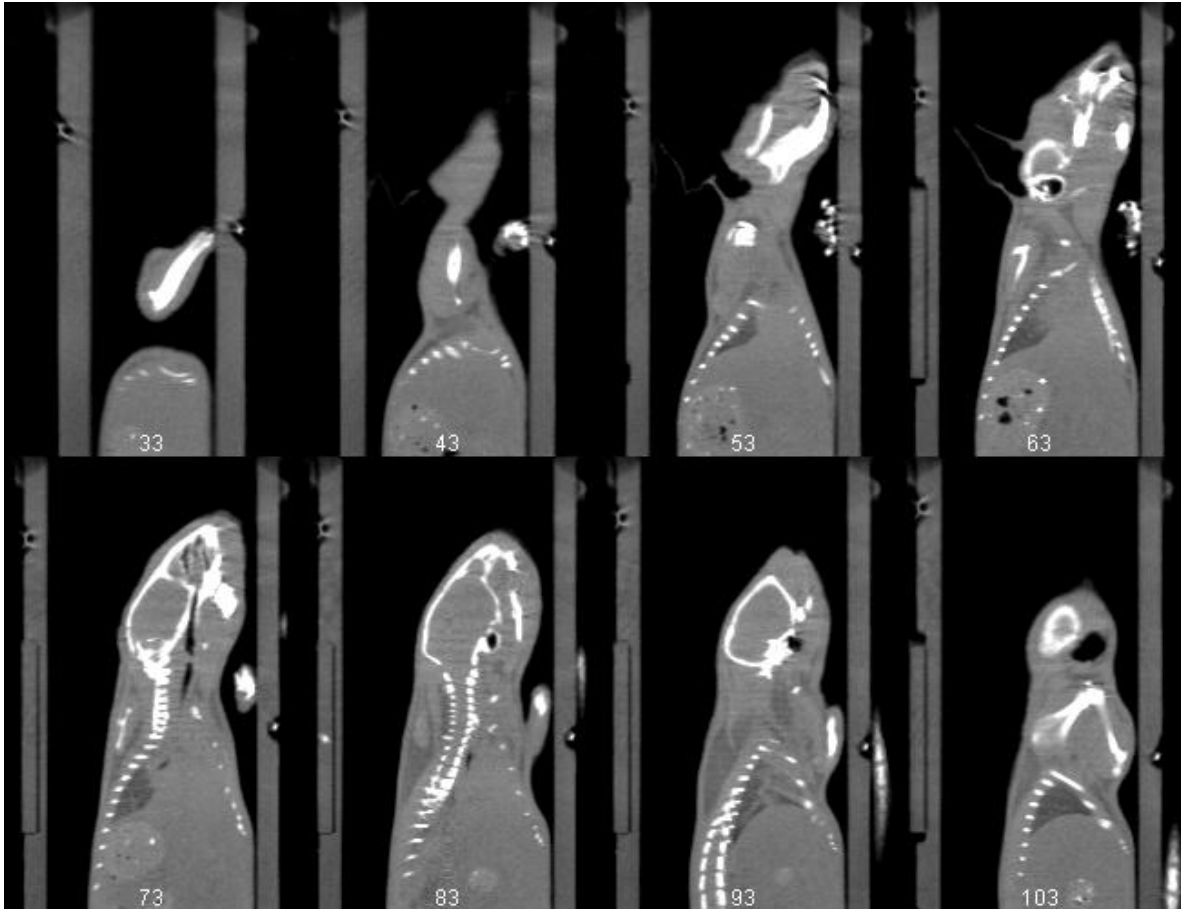


Figura 5.27. Cortes tomográficos sagitales del ratón en microCT. El número indica el número de corte tomográfico

Una visualización de ambos conjuntos de datos se presenta en la Figura 5.28 en donde el conjunto de cortes se presentan en 3D. Se utilizaron diferentes intervalos de grises para desplegar la información. Se observa el esqueleto del ratón bien definido obtenido con el microCT, en cambio con el microPET sólo se observa la forma del cuerpo del ratón. En las imágenes del microPET se definen muy bien las articulaciones de los hombros y codos de las patas delanteras del ratón, además de la mandíbula.

Una gran cualidad de las imágenes del microCT es que permite ver todo el cilindro que compone el maniquí de Hélice, tiene una muy buena resolución espacial para distinguir claramente la fuente de referencia, además se observa el ratón dentro del maniquí.

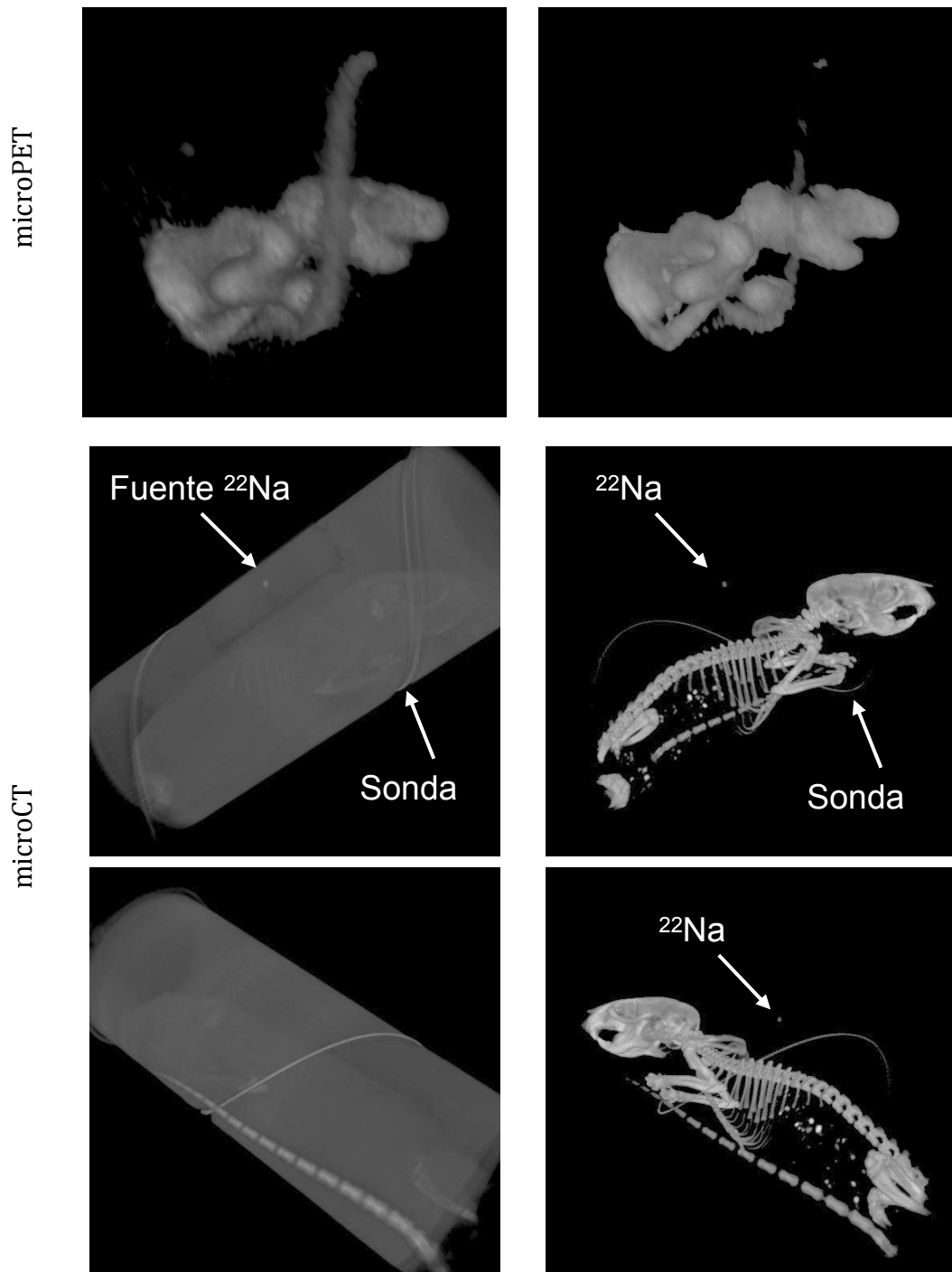


Figura 5.28. Vistas en 3D de las reconstrucciones del microPET y microCT utilizando diferentes umbrales de gris para el despliegue de las imágenes.

Para realizar la fusión se usaron como marcas fiduciales las generadas por la sonda colocada sobre la espiral del maniquí de Hélice. Para obtener las marcas y realizar el registro se hizo el mismo procedimiento que para el estudio con el maniquí

Fuentes Lineales-Hélice. El preprocesamiento de la imagen de microPET, se muestra en la Tabla 5.12.

	microPET	microCT
Tamaño original	84×84×128 voxeles	167×167×400 voxeles
Lado del voxel	0.52 mm	0.22 mm
Tamaño después del preprocesamiento	196×196×298 voxeles	197×197×400 voxeles
Lado del voxel	0.22 mm	0.22 mm

En la Figura 5.29 se muestra las posiciones de las marcas fiduciales que genera la sonda en el maniquí de Hélice ya colocadas en el mismo sistema de referencia. Se muestra en la Tabla 5.13 la transformación sólo del primer cálculo obtenida con el programa en MatLAB. En la Figura 5.29 también se muestra la alineación de las marcas fiduciales después de aplicarles la transformación obtenida.

Maniquí de Hélice		
Rotación	Ángulo	Traslación [mm]
$\begin{pmatrix} \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.9997 & 0.0231 & 0 \\ -0.0231 & 0.9997 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	1.36°	$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.30 \\ -0.27 \\ 0 \end{pmatrix}$

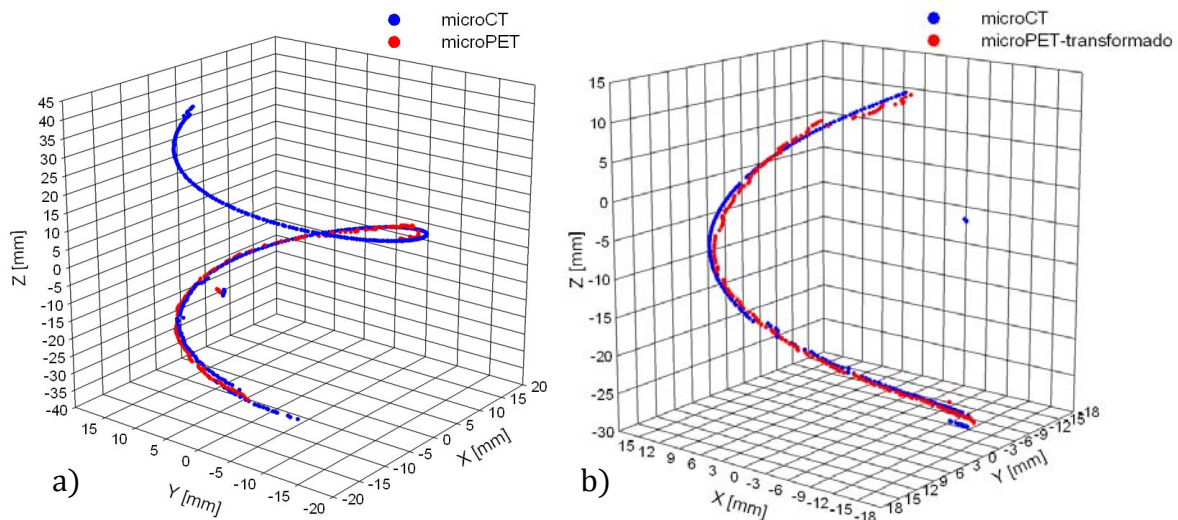


Figura 5.29. a) Marcas fiduciales en el sistema de referencia común. b) Marcas fiduciales alineadas.

Tabla 5.14. *Error del registro para el estudio óseo.*

Programa	Error
MatLAB	1.26 mm
AMIDE	0.20 mm/marca

Con el programa en MatLAB se obtuvo un error del registro mayor que 1 mm y un error 5 veces menor usando AMIDE (ver Tabla 5.14). Se esperaba que el error del registro obtenido con el programa en MatLAB fuera menor que el obtenido con AMIDE porque es lo que nos indicaba el resultado del registro usando el maniquí Fuentes Lineales-Hélices (ver Tabla 5.10 y Tabla 5.11). Pero en este caso, como en la reconstrucción del microPET la sonda no era muy clara (tal vez debido a sobrecorrecciones del programa de reconstrucción). Las posiciones de las marcas fluctuaban, algo que no ocurrió con el estudio del maniquí Fuentes Lineales-Hélice (ver sección 5.3.5), además se generaron muchos *outliers*.

La apreciación de la sonda en la reconstrucción del microPET era baja, aunque tenía aproximadamente el 10% de la actividad que se le inyectó al ratón. Por lo tanto se necesita definir muy bien la actividad que se le debe de colocar a la sonda. Para esto hay que realizar pruebas donde el maniquí asemeje la distribución espacial del cuerpo del ratón, de manera que se establezcan límites de actividad para no perder ni a la sonda ni a estructuras finas en el ratón.

Otro factor influyente en la apreciación de la sonda es que la ubicación del ratón era muy cercana a la pared del maniquí de Hélice. Esta zona del maniquí tenía una alta actividad, de manera que la intensidad de la imagen de la sonda en la reconstrucción era disminuida por la intensidad del cuerpo del ratón. Hay que evitar esta situación colocando al ratón en el centro del maniquí de Hélice.

Los cortes tomográficos de la fusión de imágenes de este estudio se muestran en las figuras siguientes. Podemos apreciar que, aunque el error es mayor que 1 mm, la fusión se visualiza bien y las estructuras anatómicas de los huesos coinciden. Se observa en la Figura 5.30 y en la Figura 5.31 que la fusión con el programa en MatLAB es muy similar a la realizada con AMIDE (ver Figura 5.32), a pesar que el error es 6 veces mayor. Esto se debe nuevamente a la resolución espacial que se alcanza con el microPET. Por lo tanto podemos concluir que la fusión se realizó satisfactoriamente.

La Figura 5.31 muestra vistas exteriores de la fusión usando el programa de MatLAB en diferentes orientaciones, se aprecia muy bien la fusión de los huesos, sobre todo las articulaciones y la columna vertebral. También se observa la fusión de la sonda.

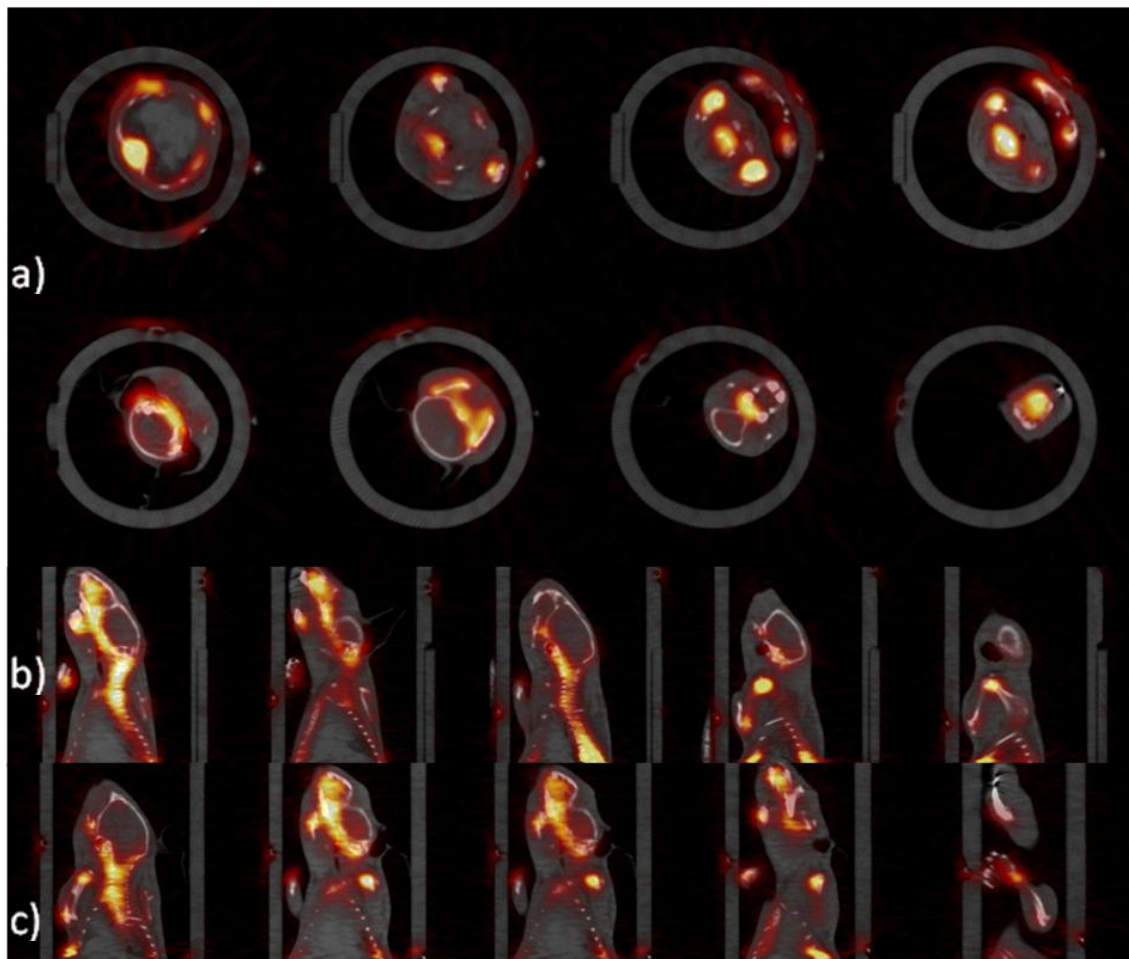


Figura 5.30. Fusión de imágenes del estudio óseo de un ratón usando MatLAB. Cortes tomográficos a) axiales, b) coronales y c) sagitales.

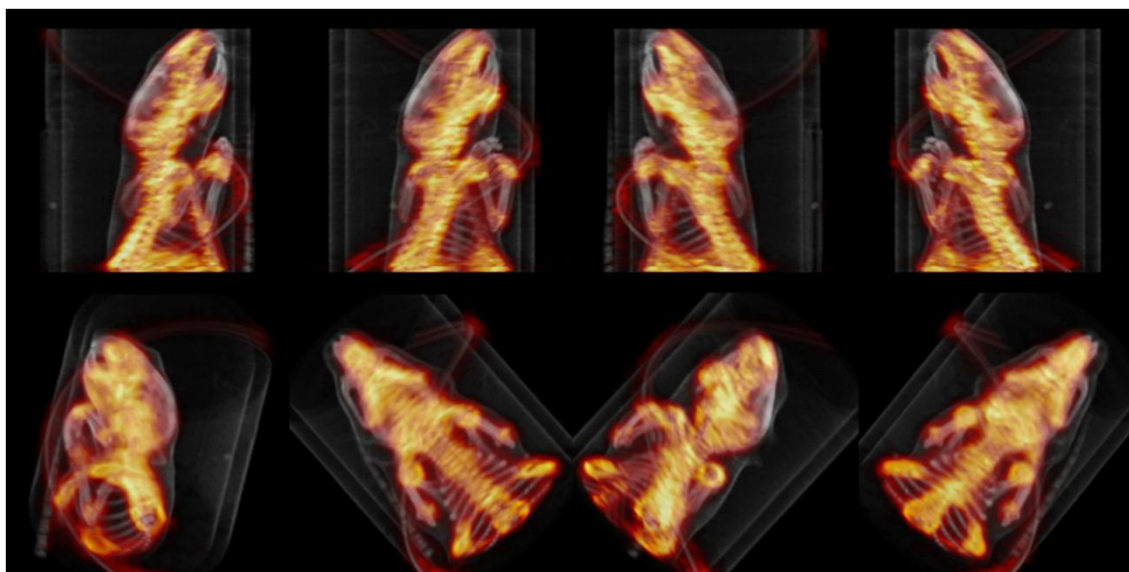


Figura 5.31. Fusión de imágenes del estudio óseo de un ratón realizando la alineación usando el programa en MatLAB. Vista exterior.

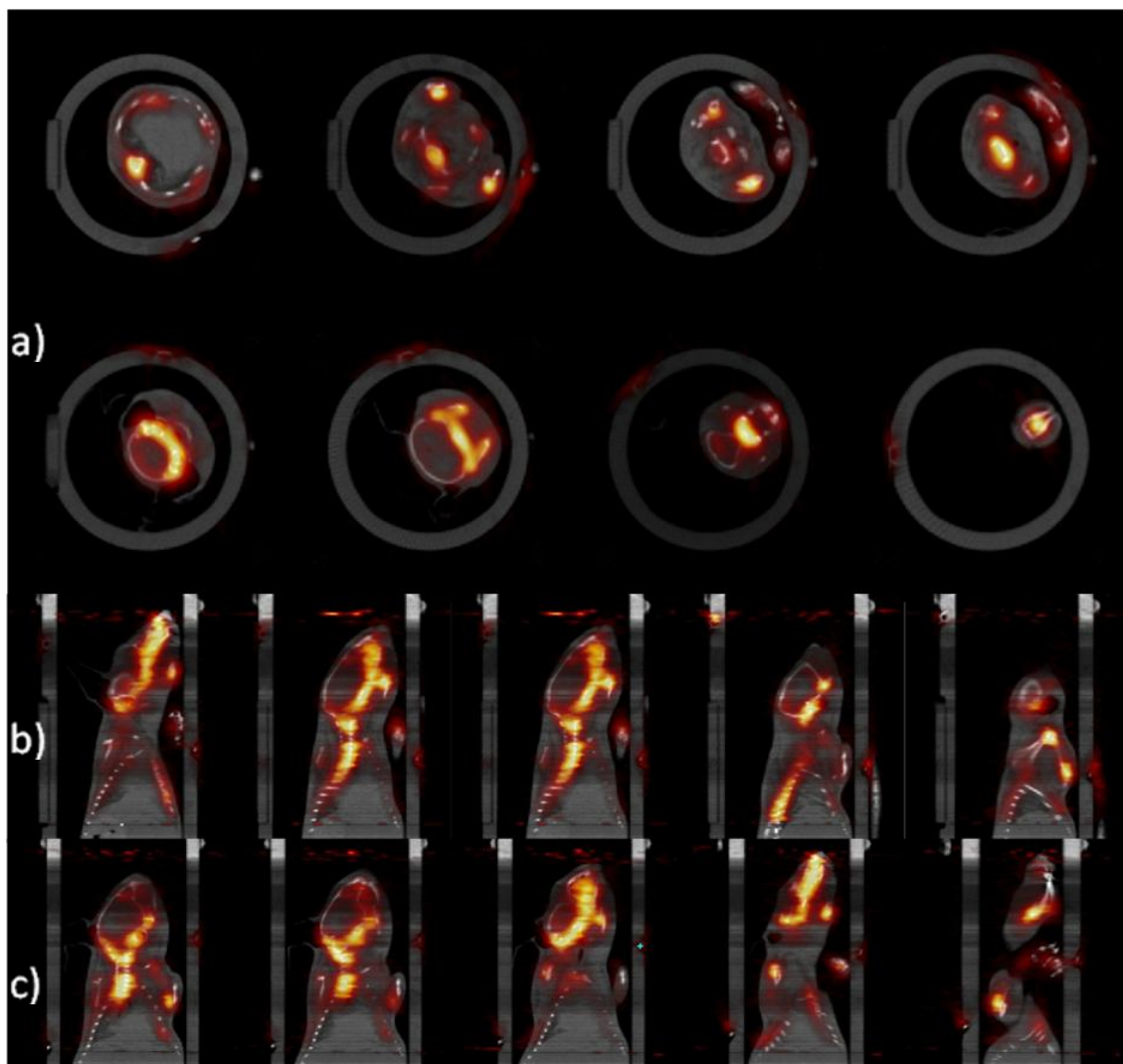


Figura 5.32. Fusión de imágenes del estudio óseo de un ratón usando AMIDE.
Cortes tomográficos a) axiales, b) coronales y c) sagitales.

Capítulo 6. Discusión y Conclusiones

En este trabajo de Tesis se implementó un primer protocolo que permite la fusión de imágenes tomográficas de animales pequeños. Las dos modalidades de imagen que se consideraron fueron la tomografía computarizada (microCT) y la tomografía por emisión de positrones (microPET). El procedimiento para realizar la fusión involucró su registro y su combinación en el área en la que se traslapaban. Para lograr esto, se escribió un programa en MatLAB R2007b para realizar el preprocesamiento de las imágenes tomográficas, calcular la transformación geométrica que permite su registro, aplicar la transformación a las imágenes, calcular los errores del registro y visualizar la fusión.

Los parámetros de la transformación geométrica se calcularon a partir de la selección de marcas fiduciales externas al objeto bajo estudio. Estas marcas fiduciales se colocaron sobre maniqués de tal manera que pudieran visualizarse con ambas modalidades de imagen y su posición podía calcularse fácilmente pues estaban definidas geoméricamente con alta precisión. Dentro de las ventajas de usar marcas fiduciales externas al sujeto se pueden mencionar las siguientes:

- Son fáciles de identificar en ambas modalidades de imagen,
- Se pueden transportar junto con el sujeto para realizar los estudios de manera independiente sin modificar su ubicación,
- La precisión con la que se conoce su posición en un estudio tomográfico depende de la resolución espacial del equipo.

Los maniqués que se diseñaron y construyeron contenían marcas fiduciales con las siguientes propiedades:

- Maniqué de Fuentes Lineales. Éste permite conocer las posiciones (x, y, z) de las marcas fiduciales en un intervalo espacial que cubre el campo de vista de ambas modalidades de imagen. Su uso permite el registro de cualquier otro objeto del cual se obtengan imágenes microPET/microCT, siempre y cuando las posiciones de los centros de rotación de ambos equipos no cambien.
- Maniqué de Hélice. Es un diseño original y permite conocer las posiciones (x, y, z) de las marcas fiduciales localizadas a lo largo de una hélice. Al colocar al sujeto dentro de este maniqué es posible identificar fácilmente las marcas fiduciales con ambas modalidades de imagen y realizar la fusión. Este maniqué tiene la ventaja de que no requiere que las posiciones de los centros de rotación de ambos equipos se mantengan constantes. La desventaja es que se requiere determinar la transformación geométrica para cada sujeto

Ambos maniqués se complementan, es decir, sirven como generadores de marcas fiduciales y al seleccionar alguno para realizar el registro, el otro sirve para comprobar el registro y visualizar la fusión.

El preprocesamiento de las imágenes antes de determinar la posición de las marcas fiduciales constituyó uno de los pasos importantes dentro del método de registro. Este preprocesamiento consistió en un re-escalamiento de las imágenes del microPET usando el método de interpolación lineal, para que el tamaño físico de sus píxeles sea el mismo que el de las imágenes del microCT las cuales se tomaron como referencia. Esto se realizó en cada uno de los ejes coordenados.

Se estableció un sistema de coordenadas común para las imágenes de las dos modalidades. Este sistema tiene el origen del eje Z determinado por una posición específica sobre una sección en el maniquí y por lo tanto depende del maniquí con el que se trabaje. Esto genera que el campo de vista de la imagen fusionada, en este eje coordenado, no sea el mismo para ambos maniqués.

Al calcular la transformación geométrica se encontró que a pesar de que los dos conjuntos de datos de las posiciones de las marcas fiduciales están formados por puntos en tres dimensiones, la transformación se redujo a rotaciones y traslaciones sólo en dos dimensiones. Esta reducción en la dimensión (de 3D a 2D) de la transformación se debe a tres factores:

1. El preprocesamiento de las imágenes,
2. La definición del sistema de coordenadas común,
3. La estructura rígida de los maniqués.

La reducción en la dimensión de la transformación se debe a que la posición de las marcas fiduciales en dirección Z no cambia para las dos imágenes, y se debe a que está definida por el número de corte. Por lo tanto, al tener un punto en común para empezar a contar, y como el grosor de corte es el mismo, la alineación en el eje Z es automática.

La alineación de las reconstrucciones del maniquí de Fuentes Lineales dentro del maniquí de Hélice se realizó tomando como base el algoritmo de alineación por mínimos cuadrados de Umeyama (1991). El algoritmo calcula la rotación y traslación para alinear las imágenes. Se realizaron dos alineaciones, la primera usando las marcas fiduciales del maniquí de Hélice y la segunda usando las marcas del maniquí de Fuentes Lineales. Adicionalmente se realizó la fusión de las imágenes usando el programa AMIDE (2009), el cual provee un error del registro.

Se calculó el Error de Registro de Blanco (TRE) con el programa de MatLAB. El TRE obtenido al usar el maniquí de Hélice resultó ser 2 veces menor usando el programa en MatLAB que usando AMIDE. Esto puede deberse a que AMIDE tiene una limitante que se presenta cuando se seleccionan manualmente las posiciones de las marcas fiduciales, ya que es necesario que las marcas estén determinadas con alta precisión.

De la misma manera, se usó el maniquí de Fuentes Lineales como generador de las marcas fiduciales. En este caso, el error resultó ser 1.5 veces mayor con MatLAB que con AMIDE. En este caso el cambio se debió a que las marcas generadas con los capilares son perfectamente identificables en AMIDE y como la correspondencia de las marcas es manual su alineación fue buena. En cambio con MatLAB, la identificación de las marcas es muy buena, pero la correspondencia de los puntos falló debido a que hay más de un solo punto fiducial por corte tomográfico, a diferencia del maniquí de Hélice donde sólo hay un punto por corte.

Se realizó la fusión de las imágenes de los maniqués observando una buena correspondencia de las componentes de cada uno a pesar de que los errores obtenidos son mayores a medio milímetro. La coincidencia visual es buena porque los errores (< 1 mm), son menores que la resolución espacial del microPET (1.5-2.0 mm). Si las dos modalidades de imagen que usáramos tuvieran una resolución espacial como la del microCT (0.1 mm) y se tuviera errores similares, la fusión no tendría una buena coincidencia visual.

Se realizó un estudio óseo microPET/microCT de un ratón de 21 g de peso. La elección del estudio del esqueleto del ratón fue la correcta como primera prueba con animales, porque el microCT generó imágenes tomográficas con buena definición de los huesos por su alto coeficiente lineal de atenuación. Por otro lado, el microPET generó imágenes cuya distribución del radiofármaco está concentrada en zonas específicas del sistema esquelético, algo que no es tan evidente si se hubiera utilizado por ejemplo glucosa radiomarcada ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), cuya distribución es predominante en el tejido blando.

El ratón se colocó dentro del maniquí de Hélice, de donde se extrajeron las marcas fiduciales. Las imágenes tomográficas de ambas modalidades de imagen fueron analizadas siguiendo el mismo procedimiento que el establecido para los maniqués. El estudio microPET requirió de un cuidado especial con respecto a la selección de la actividad inyectada en la sonda para evitar interferir con el estudio óseo. Se decidió que la actividad fuera el 10% de la actividad que tenía el ratón al comienzo del estudio. Si fuese menor, la actividad del ratón opacaría a la de la sonda, por lo que la imagen de la sonda no se podría visualizar nítidamente en la imagen tomográfica.

La fusión del estudio óseo se realizó con MatLAB y AMIDE. Los resultados indican un error 6 veces más grande con MatLAB que con AMIDE. En este caso no fue tan sencillo determinar las marcas fiduciales para el programa en MatLAB y aparecieron muchos outliers en el estudio microPET. Aunque éstos se eliminaron en su mayoría, las posiciones de las marcas fiduciales relacionadas con la sonda radiopaca no quedaron bien definidas debido a que durante el estudio microPET el maniquí quedó desplazado del eje de rotación, y su posición quedó cerca del límite del campo de vista. Aún así, la fusión de las imágenes del estudio óseo con MatLAB presentó una buena coincidencia visual entre las estructuras óseas del ratón, en particular las articulaciones, los maxilares y la columna vertebral, en donde la concentración de radiofármaco fue mayor. Esta coincidencia visual se observó también claramente con AMIDE.

Como conclusión general de este trabajo de Tesis se puede mencionar que se diseñaron maniqués con marcas fiduciales externas al sujeto bajo estudio y se desarrolló y evaluó un programa que permite realizar la fusión de imágenes microPET/microCT del proyecto SIBI del IFUNAM. Aunque durante la fusión se obtuvieron errores cercanos a 1 mm, la coincidencia visual de las estructuras de los sujetos estudiados es buena, debido a la resolución espacial que presenta el microPET de entre 1.5 y 2.0 mm. Sin embargo, es necesario refinar el programa para obtener una mejor alineación de las reconstrucciones. El protocolo utilizado requiere de la selección de las marcas fiduciales por el usuario. Como trabajo a futuro sería conveniente que esta selección se hiciera de manera automática.

Referencias

Alva-Sánchez H., Martínez-Dávalos A., Moreno-Barbosa E., Hernández-Reyes B., Murrieta T., Ruiz-Trejo C., Brandan M.E., Rodríguez-Villafuerte M. *Energy calibration of individual crystals in a LYSO pixelated array for microPET detection module using Voronoi diagrams*. Nucl. Inst. Meth. Phys. Research A596, pp. 384–389 (2008)

Alva Sánchez H. *Diseño, construcción y estudio del desempeño de un tomógrafo por emisión de positrones para animales pequeños*. Tesis de Doctorado en Ciencias (Física). UNAM. México, D.F. 2009

A Medical Image Data Examiner, AMIDE. <http://amide.sourceforge.net/>, 2009

Arun, K.S., Huang, T.S., Blostein, S.D. *Least-squares fitting of two 3-D point sets*. IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell 9(5), pp. 698–700 (1987)

Attix F. H. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons Inc. (1986)

Baun K. G., Schmidt E., Rafferty K., Helguera M. *Investigation of PET/MRI Image Fusion Schemes for Enhanced Breast Cancer Diagnosis*. IEEE. Trans. Nucl. Sci. Symposium Conference Record. M19-123, (2007)

Baum K. G., Helguera M., Krol A.. *Fusion Viewer: A New Tool for Fusion and Visualization of Multimodal Medical Data Sets*. J. Dig. Imag., Vol 21-1, pp. S59-S68 (2008)

Besl P. J., and McKay N. D. *A Method for Registration of 3-D Shapes*. IEEE Trans. Patt. Anal. Machine Intell 14(2), pp. 239-256 (1992)

Bushberg J. T., Seibert J. A., Leidhotl E., Boone J. M. *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins (2002)

Chatziioannou A., *PET Scanners Dedicated to Molecular Imaging of Small Animal Models*. Mol. Imag. Biol. Vol. 4-1, pp. 47–63 (2002)

Diccionario de la Real Academia Española, <http://buscon.rae.es/draeI/>, 2009

Galván de la Cruz O. O. *Diseño y evaluación del desempeño de un microtomógrafo de rayos X*. Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). UNAM. México, D.F. 2008

Goshtasby, A. *2-D and 3-D image registration for medical, remote sensing, and industrial applications*. John Wiley & Sons (2005)

Hajnal J., Hill L. G., Hawkes D. J. *Medical Image Registration*. C.R.C. Press. 2001

Hernández Reyes B. *Diseño y construcción de módulos de detección para un sistema de microtomografía PET/SPECT*. Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). UNAM. México, D.F. (2008)

Hill L. G., Batchelor P. G., Holden M. and Hawkes D. J. *Medical image registration: Topical Review*. Phys. Med. Biol. 46, R1–R45 (2001)

Image Processing and Analysis in Java, ImageJ. <http://rsbweb.nih.gov/ij/>, (2009)

Jan M. L., Chuang K. S., Chen G. W., Ni Y. C., Chen S., Chang C. H., Wu J., Lee T. W., Fu Y. K. *A Three-Dimensional Registration Method for Automated Fusion of MicroPET-CT-SPECT Whole-Body Images*. IEEE Trans. Med. Imag. vol. 24-7, pp. 886-893 (2005)

Jan M. L., Ni Y. C., Chen K. W., Liang H. C., Chuang K. S., Fu Y. K. *A combined microPET/CT scanner for small animal imaging*. Nucl. Instr. Meth. Phys. Research A 569, pp. 314–318 (2006)

Liu H., Wang G., Xu F., Fajardo L. *Adaptive image interpolation for full-field digital x-ray mammography*. App. Optics 38-1, pp. 253-257 (1999)

Maintz J. B. A., Viergever M. A. *A Survey of Medical Image Registration*. Med. Imag. Anal. vol. 2, no. 1, pp. 1–37 (1998)

Murrieta Rodríguez T. *Diseño y construcción de una cadena resistiva para el tubo fotomultiplicador sensible a la posición Hamamatsu H8500*. Reporte Interno FE038. Departamento de Física Experimental. Instituto de Física. UNAM (2007)

Murrieta Rodriguez T., Moreno Barbosa E. *Diseño y construcción de un interruptor analógico para el sistema microPET*. Reporte Interno FE042. Departamento de Física Experimental. Instituto de Física. UNAM (2008)

Shannon C.E., *The mathematical theory of communication (parts 1 and 2)*. Bell Syst. Tech J. vol. 27, pp. 379–423 and 623–656 (1948)

Siegel S., Silverman R. W., Shao Y., Cherry S. R. *Simple Charge Division Readouts for Imaging Scintillator Arrays using a Multi-Channel PMT*. IEEE. Trans. Nucl. Sci. 43-3 pp. 1634-1641 (1996)

Siemens. Página de Siemens, <http://www.medical.siemens.com>. 2009

Soberanis Domínguez O. *Reconstrucción de imágenes de un microtomógrafo con geometría de haz de cono*. Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). UNAM. México, D.F. 2008

Umeyama S., *Least-Squares Estimation of Transformation Parameters Between Two Patterns*. IEEE Trans. Pat. Ana. Mach. Int. Vol. 13, no. 4 (1991)

Van den Elsen P. A., Pol E.-J. D., Viergever M. A. *Medical Image Matching. A Review with Classification*. IEEE Eng. Med. Biol. 0739-5175/ (1993)

Viola P., Wells W. M. *Alignment by Maximization of Mutual Information*. Int. J. Comp. Vis. 24(2) pp. 137–154 (1997)

Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Procrustes>, 16 de Noviembre de 2009

Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/Convex_combination, 28 de Enero de 2010

Yamamural Y., Kim H. y Yamamoto A. *A Method for Image Registration by Maximization of Mutual Information*. SICE-ICASE International Joint Conference Oct.18-21. Korea (2006)

Zitová B., Flusser J. *Image registration methods: a survey*. Image and Vision Computing 21, pp. 977-1000 (2003)

Índice de Figuras

Figura 2.1. Tubo de rayos X Oxford Instruments Apogee XTG5011.....	14
Figura 2.2. Detector de panel plano Shad-o-Box con pantalla centelladora.....	15
Figura 2.3. Sistema microCT. El detector, el objeto de estudio y el tubo de rayos X están alineados a lo largo del eje del haz de rayos X que, en esta figura, es horizontal..	15
Figura 2.4. Sistema microPET. Dos detectores registran los fotones de aniquilación provenientes del objeto el cual gira sobre una base motorizada.	18
Figura 2.5. Arreglo de 20×20 cristales de LYSO, cada elemento mide 2×2×10 mm ³ . La superficie que se acopla al PS-PMT es difusa.	19
Figura 2.6. Tubo fotomultiplicador sensible a la posición Hamamatsu H8500C.	19
Figura 2.7. Nomenclatura de las salidas de la cadena resistiva de los dos PS-PMT.....	20
Figura 2.8. Distribución espacial de cristales del a) PMT-1 y b) PMT-2 obtenida usando una fuente extendida llena de ¹⁸ F.	21
Figura 2.9. Restricción para geometría de haz paralelo de las líneas de respuesta.....	23
Figura 2.10. Fotografía de la fuente extendida utilizada para obtener la matriz de corrección por no uniformidad en el microPET.....	24
Figura 2.11. Proyecciones de la fuente extendida de cada PS-PMT corregidas por distorsión geométrica.....	24
Figura 2.12. a) Proyección formada al reducir los datos a geometría de haz paralelo, b) matriz de corrección por no uniformidad, c) perfil a lo largo de la línea punteada. La matriz tiene valores de corrección muy altos en sus orillas.	25
Figura 4.1. Maniquí de Hélice (unidades en mm). La sonda se coloca a lo largo de la hélice marcada con línea punteada, y la fuente de referencia en el nicho rectangular.....	35
Figura 4.2. a) Posición de la fuente de referencia en el maniquí de Hélice y b) foto de la fuente de ²² Na (unidades en mm)	36
Figura 4.3. Maniquí de Jan <i>et al.</i> , (2005).	37
Figura 4.4. Maniquí de Fuentes Lineales (unidades en mm). Se muestran dos orientaciones (a 90° una con respecto a la otra) y el maniquí ensamblado.	38
Figura 4.5. Maniquí de Hélice durante el estudio microPET.	39
Figura 4.6. Maniquí de Fuentes Lineales-Hélice durante el estudio microPET.	41
Figura 4.7. Maniquí de Fuentes Lineales-Hélice durante el estudio microCT.	41
Figura 4.8. Ratón balb/c antes de la inyección de [¹⁸ F]NaF.....	43

Figura 4.9. Ratón anestesiado después de la inyección. Se observa la sonda en la cola a través de la cual se inyectó el radiofármaco y la mascarilla por la que se le suministraba el gas de anestesia.....	43
Figura 4.10. Ratón en el maniquí de Hélice.....	44
Figura 5.1. Diferencia entre los datos adquiridos con los sistemas de microtomografía. Se muestra una de las proyecciones y un sinograma. Notar que la escala es muy diferente en ambas modalidades.	45
Figura 5.2. Cortes tomográficos axiales del maniquí de Fuentes Lineales.	46
Figura 5.3. Suma de los cortes tomográficos axiales de cada grupo escogido.....	46
Figura 5.4. Corte 65 a) vista normal y b) con umbral para seleccionar el área de interés. La flecha indica la fuente de referencia de ^{22}Na	47
Figura 5.5. Centroides de la reconstrucción del maniquí de Hélice en el plano XY (vista transversal)	48
Figura 5.6. Marcas fiduciales generadas por el maniquí de Hélice obtenidas por los equipos microPET y microCT. Se observan los <i>outliers</i> fuera de la región geométrica definida por la sonda.....	51
Figura 5.7. Marcas fiduciales generadas por el maniquí de Fuentes Lineales obtenidas por los equipos microPET y microCT. Se observan muy pocos <i>outliers</i>	52
Figura 5.8. Cortes axiales de a) microCT y b) microPET del maniquí de Fuentes Lineales. Se observa el triángulo formado por los capilares que determina la altura del maniquí.....	52
Figura 5.9. Ajuste lineal de las posiciones de los capilares en distintos cortes para determinar el cero del eje Z del maniquí de Fuentes Lineales en el microCT.	53
Figura 5.10. Ajuste lineal de las posiciones de los capilares en distintos cortes para determinar el cero del eje Z del maniquí de Fuentes Lineales en el microPET.	54
Figura 5.11. Marcas fiduciales generadas por los capilares en el sistema de referencia común para los estudios microPET y microCT.....	55
Figura 5.12. Determinación del origen a lo largo del eje Z del microCT y microPET	56
Figura 5.13. Marcas fiduciales generadas por la sonda en el sistema de referencia común.	58
Figura 5.14. Marcas fiduciales del estudio microCT/microPET generadas por los capilares, ya alineadas.....	60
Figura 5.15. Marcas fiduciales del estudio microCT/microPET generadas por la sonda, ya alineadas.	60
Figura 5.16. Cortes a) axiales, b) coronales y c) sagitales de la fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con MatLAB usando la sonda para establecer las marcas fiduciales.....	63

Figura 5.17. Cortes a) axiales, b) coronales y c) sagitales del fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con MatLAB usando las fuentes lineales para establecer las marcas fiduciales.	64
Figura 5.18. Vista exterior de la fusión de las imágenes del maniquí Fuentes Lineales-Hélice usando Matlab y la sonda como generadora de marcas fiduciales.	65
Figura 5.19. Vista exterior de la fusión de las imágenes del maniquí Fuentes Lineales-Hélice usando MatLAB y las fuentes lineales como generadoras de marcas fiduciales.....	65
Figura 5.20. Cortes a) axiales, b) coronales y c) sagitales de la fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con AMIDE usando los capilares para establecer las marcas fiduciales.	67
Figura 5.21. Cortes axiales, coronales y sagitales de la fusión del maniquí Fuentes Lineales-Hélice con AMIDE usando la sonda para establecer las marcas fiduciales.	68
Figura 5.22. Ratón antes de los estudios.....	69
Figura 5.23. Proyecciones a 90° una con respecto a la otra, a) microPET con tamaño de pixel de 0.52 mm, b) microCT con tamaño de pixel de 0.22 mm. La sonda radiopaca se puede apreciar perfectamente en el estudio microCT.....	70
Figura 5.24. Cortes tomográficos axiales del ratón provenientes del microPET. El número indica el corte tomográfico.....	71
Figura 5.25. Cortes tomográficos sagitales del ratón provenientes del microPET. El número indica el corte tomográfico.....	71
Figura 5.26. Cortes tomográficos axiales del ratón provenientes del microCT. Los números debajo de cada imagen indican el corte tomográfico.....	72
Figura 5.27. Cortes tomográficos sagitales del ratón en microCT. El número indica el número de corte tomográfico.....	73
Figura 5.28. Vistas en 3D de las reconstrucciones del microPET y microCT utilizando diferentes umbrales de gris para el despliegue de las imágenes.....	74
Figura 5.29. a) Marcas fiduciales en el sistema de referencia común. b) Marcas fiduciales alineadas.....	75
Figura 5.30. Fusión de imágenes del estudio óseo de un ratón usando MatLAB.	77
Figura 5.31. Fusión de imágenes del estudio óseo de un ratón realizando la alineación usando el programa en MatLAB. Vista exterior.....	77
Figura 5.32. Fusión de imágenes del estudio óseo de un ratón usando AMIDE.	78

Índice de Tablas

Tabla 2.1. <i>Características del tubo de rayos X Oxford Instruments XTG5011.</i>	13
Tabla 2.2. <i>Propiedades físicas del cristal centellador LYSO.</i>	18
Tabla 4.1. <i>Parámetros utilizados en la adquisición y reconstrucción del estudio microPET del maniquí de Hélice.</i>	40
Tabla 4.2. <i>Parámetros utilizados en la adquisición y reconstrucción de los estudios microPET y microCT del maniquí de Fuentes Lineales-Hélice. En ambos casos el intervalo angular total fue de 360°</i>	42
Tabla 4.3. <i>Parámetros utilizados en la adquisición y reconstrucción del estudio óseo microPET y microCT de ratón. En ambos casos el intervalo angular total cubierto fue de 360°. La actividad en el ratón al inicio del estudio microPET fue de 0.286 mCi.</i>	44
Tabla 5.1. <i>Diámetro del maniquí de Hélice en el estudio microPET. Primer método.</i> ..	47
Tabla 5.2. <i>Puntos usados para el cálculo del diámetro del maniquí en la reconstrucción</i>	48
Tabla 5.3. <i>Diámetro del maniquí de Hélice en el estudio microPET. Segundo método.</i>	49
Tabla 5.4. <i>Dimensiones de las reconstrucciones del maniquí Fuentes Lineales-Hélice.</i>	49
Tabla 5.5. <i>Preprocesamiento de las reconstrucciones del maniquí Fuentes Lineales-Hélice antes y después del preprocesamiento.</i>	50
Tabla 5.6. <i>Selección del origen del eje Z del maniquí de Fuentes Lineales.</i>	54
Tabla 5.7. <i>Selección del origen del eje Z del maniquí de Hélice del estudio microCT.</i> ..	57
Tabla 5.8. <i>Selección del origen del eje Z del maniquí de Hélice del estudio microPET.</i>	57
Tabla 5.9. <i>Transformación matemática obtenida para el estudio con el maniquí Fuentes Lineales-Hélice.</i>	59
Tabla 5.10. <i>Errores de registro para el estudio con el maniquí Fuentes Lineales-Hélice dependiendo del número de iteraciones realizadas.</i>	61
Tabla 5.11. <i>Error de Referencia Fiducial obtenido con AMIDE.</i>	67
Tabla 5.12. <i>Tamaño de las reconstrucciones del estudio óseo antes y después de preprocesamiento.</i>	75
Tabla 5.13. <i>Transformación matemática obtenida para el estudio óseo.</i>	75
Tabla 5.14. <i>Error del registro para el estudio óseo.</i>	76

