

Formación Continuada

Neuroimagen: Fundamentos técnicos y prácticos

J.M. Martí-Climent^{a,b,*}, E. Prieto^a, J. López Lafuente^c y J. Arbizu^{a,b}^a Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España^c Departamento de Imagen, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2010

Aceptado el 5 de mayo de 2010

On-line el 26 de junio de 2010

Palabras clave:

Neuroimagen

PET

SPECT

CT

RM

fusión

cuantificación

RESUMEN

Las pruebas de neuroimagen funcional y estructural como la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía computerizada (CT) y resonancia magnética (RM) aportan una información complementaria de gran importancia para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con trastornos del sistema nervioso central. Prueba de ello es su aplicación rutinaria en la práctica clínica y en la investigación biomédica. En los últimos años hemos asistido al desarrollo de equipos multimodalidad que permiten realizar un estudio PET o SPECT con una imagen estructural de CT, y más recientemente, equipos experimentales que combinan la técnica PET y la RM.

Adicionalmente se han perfeccionado aspectos tanto metodológicos que aportan una mayor calidad de imagen, como de técnicas de análisis para una cuantificación e interpretación objetiva. En este artículo se revisan los fundamentos técnicos de dichas modalidades de imagen; destacando los avances más significativos y recientes en el desarrollo de estos equipos.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Neuroimaging: technical aspects and practice

ABSTRACT

Neuroimaging using both functional and structural examinations like positron emission tomography (PET), single photon emission tomography (SPECT), computed tomography (CT) and magnetic nuclear imaging (MRI) provide supportive information of great importance for the diagnosis and treatment of patients with central nervous system disorders. Therefore, they have become commonplace in clinical practice and basic biomedical research. In recent years we have seen the development of multimodality equipment that enables PET or SPECT to be combined with a CT structural image. Moreover, experimental equipment combining PET and MRI has now been developed. Additionally, methodological features that provide a higher image quality, and analysis tools for objective quantification and interpretation have been refined. This article reviews the technical aspects of those imaging methods, highlighting the most significant and recent advances in the development of neuroimaging.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

Las pruebas de neuroimagen funcional y estructural como la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía axial computerizada (TAC) y resonancia magnética (RM) aportan una información complementaria de gran importancia para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con trastornos del sistema nervioso central (SNC). Prueba de ello es su aplicación rutinaria en la práctica clínica y en la investigación biomédica. Las técnicas funcionales como la SPECT y la PET representan un gran potencial para una especialidad como la neurología, en la que los trastornos de la función cerebral son más frecuentes que los trastornos estructurales causados por tumores o ictus. Aún en ausencia de alteraciones estructurales, las pruebas de neuroimagen funcional pueden aportar una importante información para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes neurológicos. Además, el carácter irreversible de muchos tipos de lesiones neurológicas hace

necesario identificar los cambios funcionales que preceden a las lesiones estructurales y que podrían ser reversibles con un tratamiento eficaz. Estos cambios son, con frecuencia, sutiles y, por tanto, todo un reto para las técnicas de neuroimagen funcional.

En los últimos años se ha producido un desarrollo importante en los tomógrafos PET. El cambio quizá más apreciable es la implantación de los equipos híbridos o multimodalidad PET/TAC, que ha ido acompañado de avances significativos en la componente PET que han implicado una mejora de la calidad de la imagen, de interés en los estudios de neurología. En particular destaca la implementación de *nuevos cristales detectores* con mejores prestaciones temporales que han permitido la adopción de la *técnica del tiempo de vuelo* en los equipos comerciales, la mejora de la sensibilidad de los equipos con el *uso rutinario o estándar de adquisición en modo 3D*, las sucesivas mejoras de los *métodos de corrección de atenuación* y el *desarrollo de algoritmos de reconstrucción iterativa*. El desarrollo de la SPECT pasa por las mejoras en el equipo detector, con nuevos materiales, y el uso de colimadores específicos para neurología con el fin de optimizar las prestaciones de sensibilidad y resolución. La incorporación de los equipos SPECT/TAC permitirá incorporar la corrección de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmmart@unav.es (J.M. Martí-Climent).

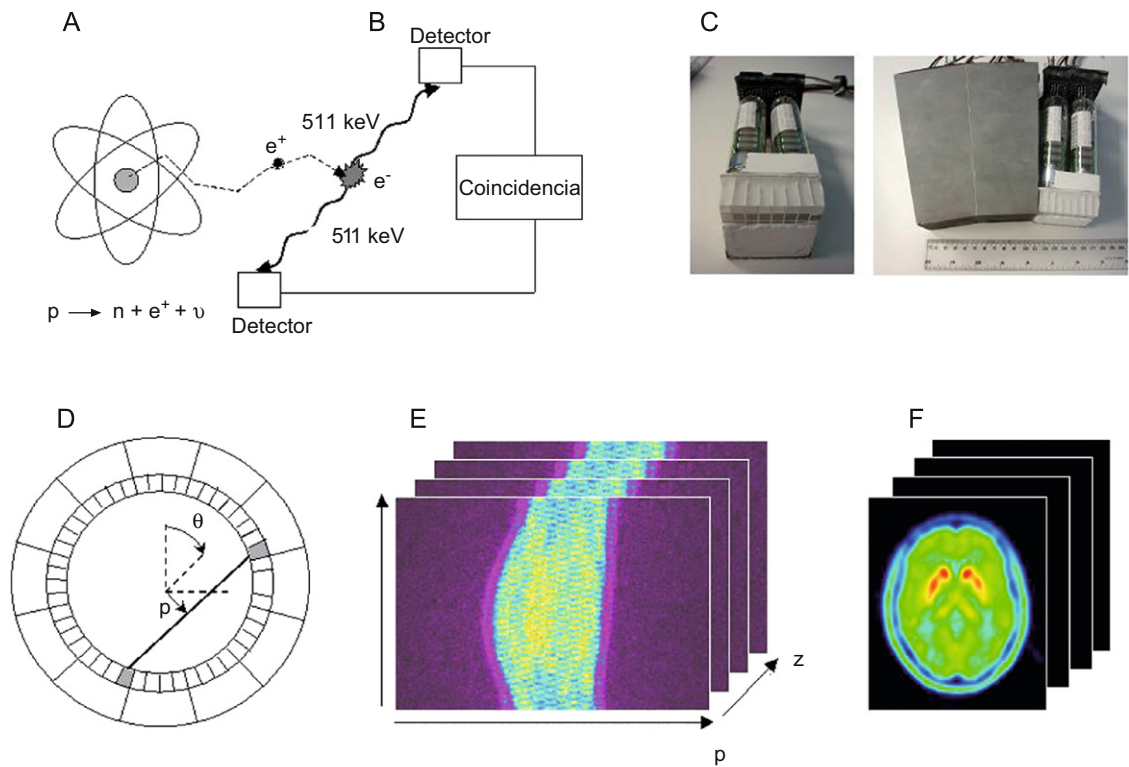


Figura 1. Principios de la imagen PET: (A) átomo emisor de positrones, (B) detección en coincidencia de los dos fotones de aniquilación, (C) bloque detector como matriz de pequeños cristales acoplados a tubos fotomultiplicadores, (D) asignación de las coordenadas polares a la línea de coincidencia, (E) formación del sinograma, para cada plano de detección, con el número de aniquilaciones detectadas y (F) cortes transversales de la distribución del radiofármaco marcado con el emisor de positrones.

atenuación medida para cada paciente en la reconstrucción tomográfica. El carácter funcional de la PET y la SPECT no sólo hace referencia a la capacidad de obtener una imagen sino a la posibilidad de medir parámetros fisiológicos. Este hecho es bien conocido por la comunidad científica de neurociencias, pero su aplicación en el ámbito clínico mediante valores de referencia y rangos de normalidad es todavía excepcional. En la práctica clínica, el análisis cualitativo de las imágenes es el método más empleado, y se basa en el conocimiento del patrón normal de distribución de cada radiofármaco y en las diferencias características que presentan las distintas patologías. La valoración visual es a menudo suficiente, pero la obtención de valores cuantitativos a partir de la imagen facilita un análisis independiente del observador.

Por otro lado, la TAC ha visto relegado su papel central para el estudio del SNC frente a la RM, aunque sigue manteniendo indicaciones fundamentales en este campo, como la evaluación de la patología craneal urgente no traumática o los traumatismos craneales o de la columna. La aparición de las sucesivas generaciones de equipos de TAC ha permitido incluso ampliar las posibilidades de esta técnica. Por su parte, la RM presenta una gran resolución de contraste, capacidad multiplanar y ausencia de radiación que la han convertido en la prueba de referencia del SNC. No obstante, y al igual que la TAC, la RM no se ha quedado limitada a sus aplicaciones iniciales, sino que ha protagonizado un gran desarrollo tecnológico, lo que ha permitido su utilización en campos antes desconocidos y cada vez más extendidos incluso en la clínica diaria.

Tomógrafo PET

Principios físicos del tomógrafo PET

Son diversas las publicaciones que versan sobre los principios generales de la PET¹⁻⁴ (fig. 1). Los radionúclidos emisores de

Tabla 1
Propiedades físicas de los positrones producidos por radionúclidos utilizados en la PET

Radionúclido	Probabilidad (%)	E _{máxima} (MeV)	Rango en agua (mm)	
			Máximo	Medio
Carbono-11	99,9	0,96	3,9	0,4
Nitrógeno-13	99,8	1,2	5,1	0,6
Oxígeno-15	99,9	1,7	8	0,9
Fluor-18	100	0,64	2,3	0,2
Cobre-62	97,6	2,9	15	1,6
Galio-68	87,9	1,9	9	1,2
Rubidio-82	94,9	3,4	18	2,6

positrones (tabla 1) tienen un déficit de neutrones en el núcleo y alcanzan la estabilidad por medio de una transformación nuclear de un protón a un neutrón. Este proceso implica la emisión de un positrón y de un neutrino. El positrón pierde su energía cinética interactuando con el medio que le rodea hasta aniquilarse con un electrón, estando tanto el positrón como el electrón prácticamente en reposo. El alcance del positrón dependerá de su energía inicial. Siguiendo las leyes de conservación de la masa y de la energía, los dos fotones de aniquilación (cada uno de 511 keV) viajan en la misma dirección y sentidos opuestos, y pueden ser detectados simultáneamente por detectores situados en oposición por medio de un circuito de coincidencia (fig. 1B), generándose un suceso «verdadero». Al volumen entre los dos detectores opuestos en coincidencia se le denomina volumen de coincidencia, y a la línea que les une línea de coincidencia (LC), que se define electrónicamente. Al no usarse colimadores, la sensibilidad de un equipo PET es mucho mayor (dos órdenes de magnitud) que la de una gammacámara. Cada detección de un fotón de aniquilación se denomina suceso

«sencillo»; produciéndose un suceso verdadero cuando dos detectores registran en coincidencia sendos sucesos sencillos causados por los dos fotones del mismo suceso de aniquilación, en un intervalo de tiempo llamado tiempo de coincidencia, típicamente de 6 a 12 ns. Además de las coincidencias verdaderas, se producen sucesos coincidentes «aleatorios» y «de dispersión». En las coincidencias aleatorias los dos fotones de 511 keV detectados dentro de la ventana de coincidencia son de distintos sucesos de aniquilación, mientras que en las coincidencias de dispersión uno de los dos fotones ha sufrido una interacción Compton, desviándose de su trayectoria pero manteniendo su energía dentro de la ventana energética alrededor de los 511 keV establecida para admitir las detecciones. En ambas situaciones se produce la asignación incorrecta de una LC que degrada tanto la calidad de la imagen final como su valor cuantitativo.

La unidad básica en los tomógrafos PET es el bloque de cristales detectores, desarrollado a mediados de los años 80⁵ (fig. 1C). El bloque centelleador está cortado en una matriz de cristales (de unos $5 \times 5 \text{ mm}^2$ de sección y de 2 a 3 cm de profundidad) que están acoplados a varios tubos fotomultiplicadores (TFM). La luz detectada por los TFM se utiliza para localizar el detector en el que ha interactuado el fotón incidente; siendo el principio de funcionamiento similar a la lógica de una gammacámara. La disposición de bloques detectores en un mismo plano configura los anillos detectores. Por otro lado, el aumento del número de bloques contiguos permite aumentar el número de anillos y el campo axial de visión hasta los 15 o 25 cm.

Cada línea de detección viene determinada por unas coordenadas de muestreo angular (ϵ) y radial (ρ) (fig. 1D). Esto permite almacenar los sucesos coincidentes en matrices o sinogramas (fig. 1E), uno para cada posición axial (Z), donde cada fila de la matriz representa la proyección paralela de la distribución de actividad en el paciente para un ángulo (ϵ). A partir de la información de los sinogramas y por medio de la reconstrucción tomográfica se puede obtener la distribución del elemento emisor de positrones, que se corresponderá a la distribución del radiofármaco estudiado (fig. 1F).

La tecnología PET ha avanzado significativamente en los últimos años^{6,7}, con implicaciones en los equipos PET/TAC, destacando el uso de nuevos cristales centelleadores con la incorporación de la técnica del tiempo de vuelo, la mejora en la resolución espacial y en la sensibilidad de los equipos y los algoritmos de reconstrucción tomográfica.

Cristales centelleadores

El cristal centelleador utilizado en el tomógrafo PET determina diferentes parámetros de funcionamiento del tomógrafo, incluyendo la sensibilidad que aumenta al aumentar el número atómico, la densidad y el espesor del cristal y las resoluciones espacial y temporal que mejoran con el centelleo luminoso y rápido. Los primeros tomógrafos PET utilizaban cristales de NaI(Tl), empleados en las gammacámaras de medicina nuclear pero presentaban una sensibilidad muy baja para los fotones de aniquilación de 511 keV. A finales de los años 70 se introdujo el germanato de bismuto ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) o BGO, con un coeficiente de atenuación mayor para los fotones de 511 keV (tabla 2); aunque como desventajas presenta unas características temporales que reducen tanto su resolución en energía como su resolución temporal; sin embargo el BGO fue el cristal utilizado en la mayoría de los tomógrafos PET.

A finales de los años 90 se desarrollaron nuevos cristales centelleadores con propiedades muy adecuadas para PET⁸, y que son utilizados en la última generación de tomógrafos. Así, el oxiortosilicato de lutecio ($\text{Lu}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$) o LSO tiene la segunda

Tabla 2

Propiedades físicas de los centelleadores PET

Material	ρ (g/cm ³)	Z_{eff}	μ (cm)	P (%)	T (nsec)	FWHM (%)
BGO	7,1	75	0,95	15	300	12
GSO	6,7	59	0,7	25	60	9
LSO	7,4	66	0,88	75	40	10
LYSO	7,1	64	0,83	120	40	10
NaI(Tl)	3,7	51	0,34	100	230	8

FWHM: resolución en energía; p: producción de luz relativa al NaI(Tl); ρ : densidad; T: tiempo de desvanecimiento del centelleo; μ : coeficiente de atenuación lineal; Z_{eff} : número atómico efectivo.

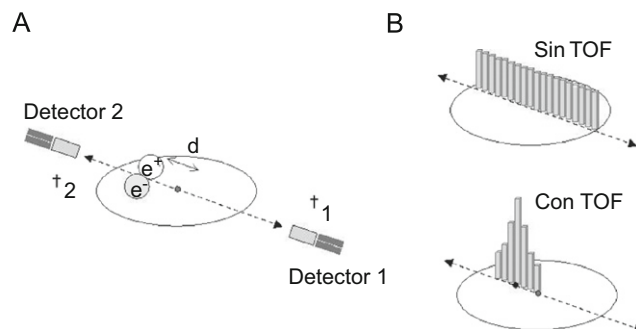


Figura 2. Técnica de tiempo de vuelo (TOF). En la adquisición de la imagen (A) se determinan los tiempos de detección de los fotones, permitiendo reconstruir la imagen (B) con una incertidumbre menor en la localización del suceso de aniquilación, al no distribuirse de un modo equiprobable a lo largo de la línea de coincidencia.

eficiencia más elevada y buenas propiedades mecánicas. Su elevado rendimiento de fotones reduce la incertidumbre en la medida de la energía, y su corto tiempo de desvanecimiento permite reducir la ventana de coincidencia de 12 a 6 ns, reduciéndose de manera importante las coincidencias aleatorias en modo de adquisición 3D. Otro material centelleador es el oxiortosilicato de gadolinio ($\text{Gd}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$) o GSO que, al igual que el LSO, presenta mejores características temporales (emisión de la luz más rápida) que el BGO reduciendo el tiempo muerto y mejorando las prestaciones del tomógrafo a elevadas tasas de sucesos detectados. Además, su mejor resolución en energía (9%) permite que el equipo rechace con más eficiencia los fotones dispersos. La introducción de otros materiales como el oxiortosilicato de lutecio-itrio (LYSO), con resolución temporal del orden de los 600 ps, permite utilizar la denominada técnica de «tiempo de vuelo». Las mejores prestaciones temporales de los cristales centelleadores han requerido la adaptación de una electrónica más rápida, posibilitando una mejora real de funcionamiento del tomógrafo⁹.

Los nuevos cristales con sus prestaciones temporales han permitido el desarrollo de la técnica de tiempo de vuelo.

Tiempo de vuelo

En la técnica de tiempo de vuelo (*time of flight* [TOF]) se mide la diferencia temporal que hay entre la detección de los dos fotones de aniquilación. Para ello se precisan cristales centelleadores con una resolución temporal muy buena, como la del cristal LYSO (con una relación Lutecio:Itorio de 9:1) empleado en el tomógrafo Gemini Time-of-Flight de Philips¹⁰ y en el Discovery 690 de General Electric, o incluso el cristal LSO en el equipo Biograph mCT de Siemens. La aniquilación producida a una distancia (d) del centro del tomógrafo de radio R (fig. 2) supone, para los fotones

viajando a la velocidad de la luz (c), una diferencia temporal en la detección de ambos fotones de $2d/c$. Al disponer de cristales rápidos y de una electrónica adecuada esta diferencia temporal puede ser determinada. La medida de este tiempo permite conocer la distancia d con una cierta incertidumbre (Δd). Así, para tomógrafos con una resolución temporal de 600 ps, la incertidumbre en la localización de la aniquilación es de 9 cm. Al conocer dicha localización, en la reconstrucción tomográfica del tomógrafo TOF ya no se considera la posición de la aniquilación como una distribución uniforme de probabilidad para todos los puntos (los vóxeles) de la LC, sino la posición más probable (d) como el centro de una distribución de incertidumbre. Una consecuencia de reducir la incertidumbre en la localización del evento de aniquilación (de toda la línea de respuesta a una pequeña zona) es una mejora de la relación señal-ruido (*signal to noise ratio* [SNR]), que viene dada por $(L/\Delta d)^{1/2}$, siendo L el diámetro de la distribución de radiactividad¹¹.

Los beneficios de la incorporación de la técnica de TOF en los tomógrafos se pueden observar en diversas situaciones¹². Destacan aquellos estudios con un número reducido de cuentas debido al protocolo seleccionado, como es el caso de un estudio neurológico dinámico, donde la información de la TOF en la reconstrucción iterativa ayuda a converger al valor verdadero, y los estudios de gran resolución, debido al mejor comportamiento de la TOF en las adquisiciones de baja estadística.

La técnica del tiempo de vuelo aumenta la relación señal-ruido, mejorando la calidad de imagen de los estudios neurológicos con un reducido número de cuentas.

Resolución espacial y tamaño del cristal

Aunque en la práctica clínica la resolución tomográfica se ve afectada por factores como el algoritmo de reconstrucción tomográfica y los filtros que se empleen, la resolución espacial del tomógrafo es el resultado de la combinación o contribución de varios factores físicos o intrínsecos relacionados con la aniquilación del positrón y de otros factores instrumentales¹³:

1. La aniquilación del positrón se produce cuando se encuentra prácticamente en reposo, habiendo perdido su energía cinética cubriendo una distancia desde el punto de emisión, con un valor máximo igual al rango (tabla 1). En consecuencia, los estudios neurológicos con ^{18}F -FDG o ^{18}F -FDOPA tendrán una mejor resolución que los estudios del flujo sanguíneo con H_2^{15}O ; siendo los radiofármacos marcados con ^{11}C una situación intermedia.
2. Cuando se produce la aniquilación, el sistema constituido por el positrón y el electrón no está exactamente en reposo; por esta razón los dos fotones de aniquilación no son emitidos en oposición (colineales) sino con un ángulo pequeño (menor de $0,25^\circ$). Aquí el efecto depende del diámetro del anillo detector (D).
3. Uno de los parámetros que más degrada la resolución del tomógrafo es la limitada resolución espacial intrínseca del cristal centelleador, relacionada con el tamaño del cristal.
4. El diseño del equipo basado en un sistema de bloques detectores, en lugar del acoplamiento individual de cada cristal a un tubo fotomultiplicador, añade un factor adicional degradante de la resolución.

Habiendo pocas variaciones en el diámetro del anillo detector PET en un equipo dedicado a estudios de cuerpo entero, el tamaño del cristal es el factor determinante en la resolución tomográfica y en el coste del equipo PET; por ello, cada casa comercial ha

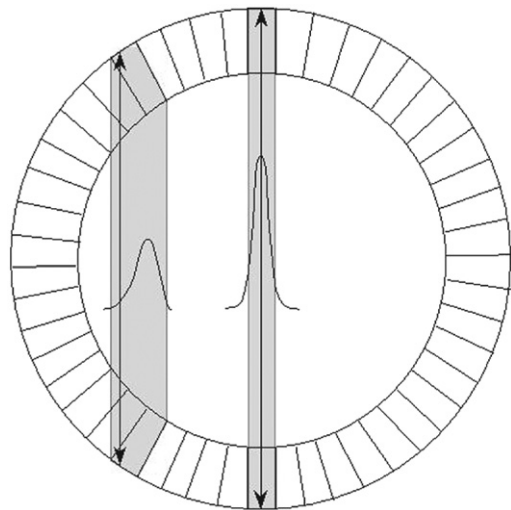


Figura 3. Error de paralaje que degrada la resolución topográfica en la dirección radial. Para fotones originados en el centro del tomógrafo la línea de coincidencia (LC) coincide en la dirección de la emisión de los fotones, mientras que para fotones originados en otra posición, la LC puede no corresponderse a la dirección de los fotones, dependiendo del cristal donde se produzca la detección, introduciendo una variación en la función de dispersión de punto.

ofrecido históricamente un par de modelos con un tamaño distinto de los cristales. Los equipos PET dedicados al estudio del cerebro se han diseñado con un diámetro y un tamaño del cristal más pequeño, como es el caso del equipo Ecat HRRT de Siemens, con un campo de visión transaxial de 31,2 cm y un tamaño de cristal de 2,1 mm de lado¹⁴, con una resolución de 2,3 mm en el centro.

La reducción del tamaño del cristal en el tomógrafo PET permite mejorar la resolución tomográfica.

Por otro lado, la resolución se degrada hacia el borde del campo de visión transversal porque la LC puede ser determinada erróneamente. Eso es debido a que la absorción del fotón (efecto fotoeléctrico) se puede producir en el cristal adyacente a aquel que primero intercepta la trayectoria del fotón (verdadera LC) (fig. 3). Este efecto se conoce como error de paralaje o como problema de profundidad de interacción, y aumenta (degrada la resolución radial) al reducir el diámetro del anillo detector y al disminuir el tamaño del cristal; situaciones propias de los equipos de PET dedicados al cerebro o a pequeños animales, aunque también de interés en los equipos clínicos PET/TAC de alta resolución. Como se verá más adelante, esta degradación de la resolución se corrige en la última generación de equipos PET durante la reconstrucción tomográfica modelando la respuesta del equipo, aunque también se ha resuelto en equipos neurodedicados como el Ecat HRRT, donde la profundidad de interacción se determina por medio del uso de una matriz con dos capas de cristales en el bloque detector, una de LSO y otra de LYSO, y midiendo el tiempo de emisión de luz producida que es diferente en los dos cristales.

Sensibilidad

Los tomógrafos PET han utilizado clásicamente unos anillos (denominados septales) colocados entre los cristales de distintos anillos detectores, desde estos hacia el centro del tomógrafo (fabricados de plomo o tungsteno y de unos 5 cm de longitud y 1 mm de espesor). Estos anillos (fig. 4A) limitaban las líneas de

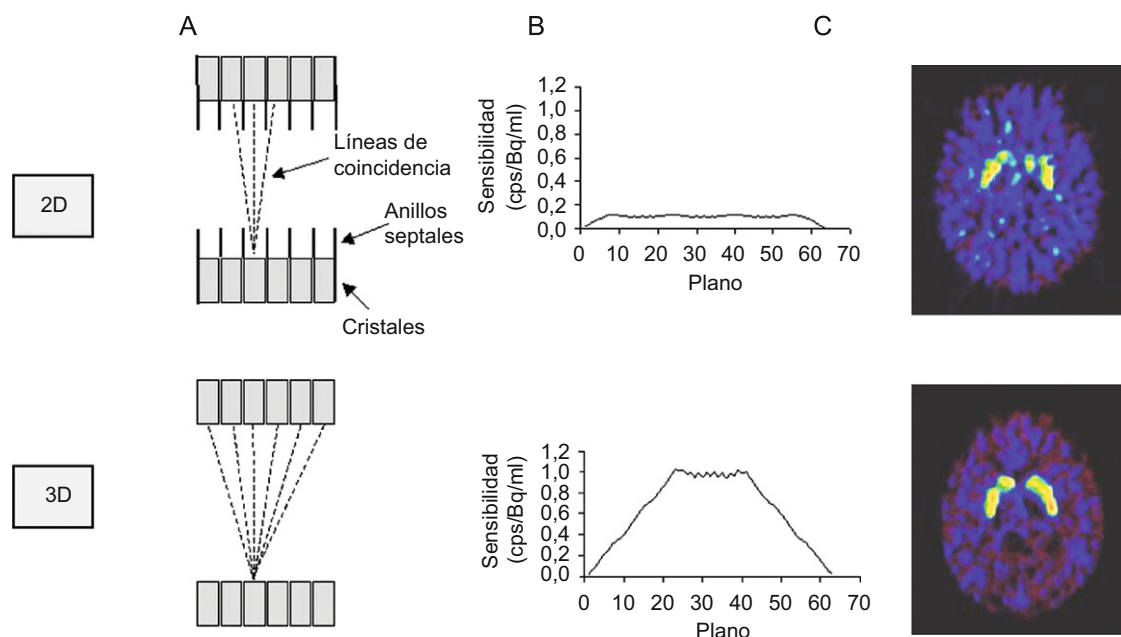


Figura 4. Adquisición en modo 2D y 3D. La utilización de los anillos septales, en modo 2D, reduce el número de líneas de coincidencia a las contenidas en el plano (A), mientras que al quitar los septos en modo 3D aumentan las líneas de coincidencia (B), implicando una variación de la sensibilidad (C) (medida con un maniquí cilíndrico en el tomógrafo HR+ de Siemens) y repercutiendo en la calidad de imagen (D) (imágenes adquiridas durante 5 min al final de un estudio con PET cerebral dinámico con FDOPA a los 90 min de la administración del radiofármaco).

coincidencia a las incluidas en el plano de cada anillo de cristales detectores, eliminando los fotones procedentes de otros planos y reduciendo, en consecuencia, las coincidencias aleatorias y de dispersión en las que un fotón procede de otro plano. A este modo de adquisición con coincidencias en 2 dimensiones se le denomina modo 2D. La eliminación de los anillos septales ha permitido la coincidencia entre todos los cristales del tomógrafo, adquiriéndose en modo 3D, siendo el modo normal de operar de la mayoría de los tomógrafos PET actuales. En el modo 3D, un equipo con 10.000 detectores proporciona unos 100 millones de líneas de coincidencia, y la sensibilidad aumenta aproximadamente en un factor 5, respecto a la adquisición en modo 2D (fig. 4B). Esto permite mejorar la calidad de la imagen (fig. 4C), de interés en los estudios neurológicos dinámicos en los que se incluyen imágenes de corta duración con un número reducido de sucesos. Sin embargo, en el modo 3D también aumentan las coincidencias aleatorias y de dispersión. Así, en los tomógrafos clínicos, la fracción de fotones dispersos en modo 2D es del 15–20%, aumentando al 30–40% en modo 3D. La incorporación de los nuevos cristales LSO y GSO ha permitido reducir la ventana temporal de coincidencia y emplear una ventana de energía más estrecha (con un umbral bajo de unos 400 keV en lugar de los 350 keV utilizado para el BGO). Por otro lado, el modo de adquisición 3D ha requerido también un desarrollo, o mejora, de los algoritmos de reconstrucción y de corrección de la radiación dispersa.

Una alternativa para mejorar la sensibilidad tomográfica es aumentar la cantidad de material detector. Así, cabría aumentar el espesor del cristal de LSO empleado en los tomógrafos en un 50%, pasando de los 2 cm actuales a 3 cm, lo cual supondría un aumento de la sensibilidad intrínseca del 40%. Sin embargo, es más eficiente emplear la inversión en material detector en un aumento de la longitud axial del tomógrafo, aunque como consecuencia de aumentar el número de anillos detectores aumente también el número de tubos fotomultiplicadores y la electrónica asociada. Esta mejora se ha incorporado a la serie de tomógrafos PET/TAC Biograph que se ofrece con 39 o 52 anillos

detectores (con un total de 24.336 o 32.448 cristales de $4,0 \times 4,0 \times 20 \text{ mm}^3$) cubriendo un campo axial de 16,2 y 21,6 cm, con un aumento de la sensibilidad en un 82%¹⁵.

Los estudios neurológicos adquiridos en modo 3D mejoran la sensibilidad de detección y la calidad de imagen.

Corrección de la atenuación

Los fotones de aniquilación interaccionan con el medio material a lo largo de su camino hacia los detectores, produciéndose una disminución del número de fotones detectados que se denomina atenuación. Este es el factor más importante que degrada de la imagen PET, produciendo un déficit de actividad en el centro del paciente (fig. 5A).

Clásicamente, la atenuación se ha determinado con un método de medida experimental, utilizando una fuente radiactiva externa al paciente, normalmente de ^{68}Ge (fig. 5B). Este método se basa en que la probabilidad de detectar los dos fotones en coincidencia depende del espesor total del paciente en cada LC, con independencia de la posición de la fuente. En consecuencia, se puede utilizar una fuente emisora de positrones (^{68}Ge) extendida a lo largo del campo de visión axial y hacerla girar en la parte exterior del campo de visión, obteniendo la adquisición de transmisión.

Una alternativa a realizar una medida experimental de transmisión es la determinación matemática de la atenuación siguiendo el método de Chang. Este modelo se basa en la determinación de la extensión del órgano o contorno del paciente a partir de los datos de emisión y aplicar dentro de este volumen un coeficiente de atenuación constante, suponiendo un órgano homogéneo, como es el caso del cerebro. Con este método se elimina la necesidad de la medida experimental y el error asociado (fig. 5C).

El método de segmentación es intermedio, efectuándose un estudio de transmisión corto, es decir, con una calidad estadística

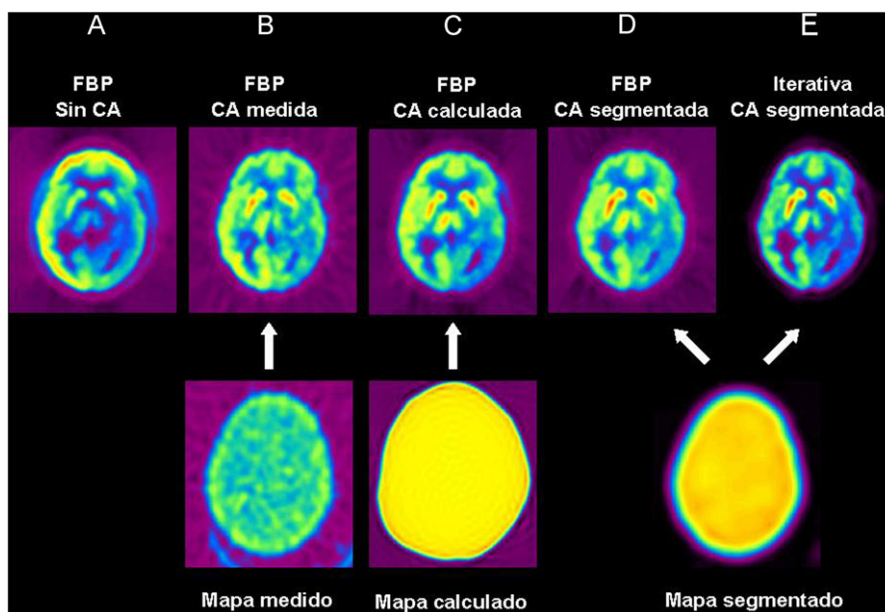


Figura 5. Repercusión en la imagen de un estudio con PET-FDG del método de reconstrucción y de la corrección de atenuación (CA). Reconstrucción por retroproyección filtrada (FBP) sin CA (A), con CA medida (B), con CA calculada (C), con CA segmentada (D) y reconstrucción iterativa (AW-OSEM) con CA segmentada (E). En la fila inferior se presentan las imágenes correspondientes a los distintos mapas de atenuación.

pobre. En primer lugar se reconstruye la imagen de transmisión, para posteriormente realizar una segmentación que determina los contornos (paciente, camilla y órganos), y finalmente se sustituyen dichos coeficientes de atenuación medidos por los coeficientes conocidos correspondientes a cada material, eliminándose el ruido estadístico (fig. 5). Con esta aproximación se reducen los artefactos introducidos por una imagen de transmisión de baja estadística (fig. 5D), se mantienen los detalles de las estructuras y el tiempo empleado en la transmisión es menor.

Con el desarrollo de los tomógrafos PET/TAC, el mapa de atenuación puede obtenerse a partir de las imágenes generadas de la TAC. La utilización de la imagen de la TAC para corregir la atenuación de la PET presenta varias ventajas¹⁶: menor ruido estadístico, adquisición más rápida y realización del estudio de transmisión tras la inyección del radiofármaco sin contaminación de los fotones de 511 keV. Además no se precisa el reemplazo periódico de las fuentes de ^{68}Ge . La imagen con corrección a partir de la TAC tiene mejor calidad en cuanto a contraste y resolución en comparación con la obtenida con las fuentes de transmisión de ^{68}Ge . Al utilizar un tubo de rayos X como fuente de transmisión, con una energía media de unos 70 keV, los coeficientes de atenuación obtenidos deben ser convertidos para que correspondan a la energía de los fotones de aniquilación de 511 keV^{7,17}.

La corrección de atenuación es la más importante, siendo preferible realizarla por medio de métodos de segmentación o a partir de la imagen de la TAC en un equipo híbrido PET/TAC.

Algoritmos de reconstrucción

El primer algoritmo de reconstrucción utilizado fue la retroproyección filtrada (*filtered back projection* [FBP]) que proporciona una estimación de la distribución 2D del radiotrazador cuando las proyecciones no tienen ruido¹⁸. Los algoritmos iterativos se fundamentan en optimizar una función objetivo determinada por el algoritmo empleado mediante varios procesos analíticos denominados iteraciones. El algoritmo MLEM (*maximum-likelihood expectation maximization*) busca obtener la

reconstrucción de un corte tomográfico cuya proyección genere unos datos lo más parecidos a las proyecciones originales¹⁹. Para acelerar este proceso de convergencia el algoritmo OSEM (*ordered-subset expectation maximization*) agrupa las proyecciones en subgrupos que incluyen proyecciones uniformemente distribuidas alrededor del volumen del sujeto²⁰, siendo este algoritmo el más utilizado actualmente en los equipos de PET.

En una adquisición en modo 3D, la reconstrucción de la imagen precisa una adecuación, ya que las proyecciones adquiridas sufren de un muestreo incompleto debido al campo axial finito del tomógrafo. Así los algoritmos de 3D son complejos y requieren un gran espacio de memoria. Por ello es preferible reducir la información adquirida en 3D o reordenarla (*re-binning*), en sinogramas de 2D, y a continuación proceder a una reconstrucción de los datos con un algoritmo de 2D. Para la reordenación de la información de los sinogramas oblicuos se han propuesto diversos métodos, siendo el más utilizado el FORE (*Fourier re-binning*)²¹. La conjunción de la reconstrucción iterativa con una convergencia acelerada (OSEM) y el reordenamiento FORE han propiciado que la reconstrucción iterativa sea factible en las aplicaciones clínicas de la PET. Con los algoritmos iterativos mejora la calidad de imagen y, en particular, los artefactos de barras (*strikes*) que acompañan todas las reconstrucciones con FBP prácticamente desaparecen en las reconstrucciones iterativas, asegurando una mejor calidad en el número de cuentas en el interior de la zona de interés²².

Los algoritmos iterativos permiten incorporar información *a priori* para una reconstrucción de la imagen más precisa, como la información de la atenuación (*attenuation weighted* [AW-OSEM]) (fig. 5). Mejoras sucesivas de la imagen se han conseguido incorporando las correcciones de sucesos aleatorios y dispersos²³, modelizando la respuesta espacial de una fuente puntual (para eliminar el error de paralaje descrito anteriormente)²⁴, o incluyendo la información del tiempo de vuelo¹⁰. Estas mejoras están incluidas en los algoritmos de reconstrucción mejorados por los fabricantes de equipos PET obteniendo una mejor calidad de la imagen.

En los últimos años, los algoritmos iterativos han incorporado en la reconstrucción tomográfica información del sistema que permite mejorar la calidad de imagen.

Aspectos metodológicos

Los aspectos metodológicos concretos de cada procedimiento clínico con PET (o SPECT) van a depender del modelo de equipo o tomógrafo utilizado, así como de la aplicación concreta del estudio. A continuación se dan unas orientaciones generales que deberán adaptarse en cada centro y procedimiento clínico. Para una información más detallada sobre aspectos no solamente instrumentales el lector puede dirigirse a las distintas guías de procedimientos elaboradas por las sociedades científicas^{25–28}.

En los estudios con PET cerebrales la corrección de atenuación es imprescindible. El método utilizado dependerá de las posibilidades ofrecidas por el tomógrafo; sin embargo, deberá considerarse que procedimientos distintos de corrección producen diferencias sistemáticas en las imágenes obtenidas que pueden impedir su comparación directa.

El estudio de transmisión con fuentes de ^{68}Ge es preferible realizarlo antes de la administración del radiofármaco con una adquisición superior a los 100 millones de sucesos, de 10 a 20 min en un tomógrafo estándar de anillo de 16 cm de campo axial, que podrá ser más corta (5 min) si se aplica la segmentación.

En los estudios cerebrales de emisión con FDG, si el estudio es estático, el tiempo de adquisición podrá variar entre 10–15 y 15–30 min dependiendo de si se adquiere en modo 3D o 2D.

En los estudios con PET se aplicarán todas las correcciones disponibles, tales como tiempo muerto, sucesos aleatorios y radiación dispersa, que dependiendo del fabricante y de la versión del programa disponible se realizan antes o durante la reconstrucción tomográfica, siendo en este caso iterativa.

Las imágenes se reconstruirán al menos con una matriz de un tamaño de 128×128 píxeles, con un tamaño de píxel de 2 a 4 mm. Algunos equipos ofrecen la posibilidad de utilizar un modo

cerebro, en el que sólo se reconstruye la parte central del sinograma que corresponde a la localización de la cabeza, sin incluir los extremos donde los sucesos detectados son radiación dispersa y contribuyen al ruido en la imagen reconstruida.

Tomógrafo SPECT

Principios físicos del tomógrafo SPECT

En la SPECT se detecta un único fotón emitido por el átomo radiactivo (fig. 6)²⁹ que puede ser un fotón gamma resultante de la desexcitación nuclear o un rayo X procedente de reordenar los electrones orbitales cuando en el proceso nuclear se ha producido una vacante en una capa interna. El detector de la gammacámara, normalmente un cristal de NaI(Tl), tiene acoplado un colimador que permite obtener la imagen planar o la proyección de la radiactividad. La rotación del cabezal detector alrededor del paciente permite adquirir múltiples proyecciones y el uso del colimador sirve para determinar para cada localización en el detector una línea de respuesta (LOR) asociada en cuyo espacio se ha producido el fenómeno radiactivo. Así, en la SPECT se utiliza un colimador en lugar de la electrónica de coincidencia de la PET. En estas proyecciones adquiridas alrededor del paciente (fig. 6B), cada línea de datos es el perfil de cuentas correspondiente a la actividad de un corte. La distribución de radiactividad en dicho corte se obtendrá reconstruyendo (por retroproyección filtrada o con un algoritmo iterativo) la información de las distintas proyecciones³⁰. En la SPECT, al igual que en la PET, la definición de proyección (en el sentido de linealidad entre la actividad y el valor de la proyección) no se cumple debido a la atenuación de los fotones. Además, la calidad de la imagen reconstruida

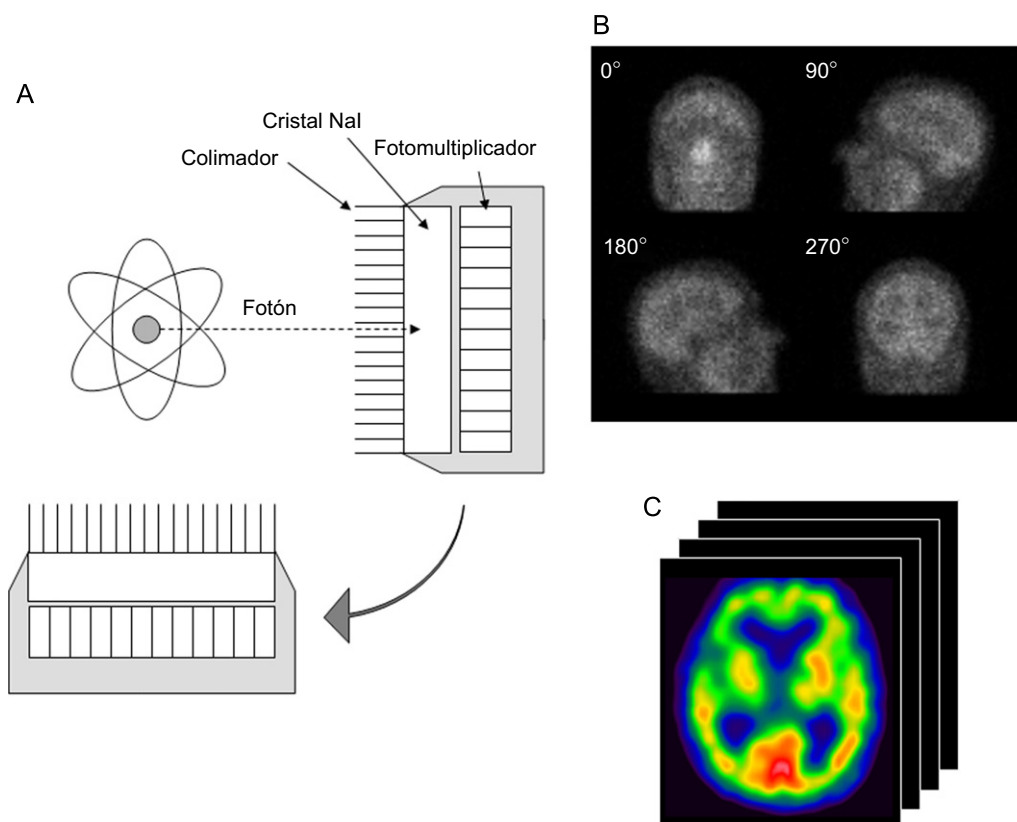


Figura 6. Principios de la imagen SPECT: (A) átomo emisor de fotones y detección en el cabezal de la gammacámara, que gira para obtener las distintas proyecciones (B) que se reconstruyen para obtener los cortes transversales de la distribución del radiofármaco (C).

depende de otros factores como la resolución espacial, la radiación dispersa y las fluctuaciones estadísticas.

En los últimos años se ha producido un avance tecnológico en la SPECT, siendo prometedor el uso de nuevos materiales detectores y la incorporación de la TAC en la corrección de atenuación. Los desarrollos metodológicos de corrección de atenuación y los algoritmos de reconstrucción tomográfica son similares a los desarrollados y descritos para la PET. Por otro lado, los parámetros de sensibilidad y resolución ligados al colimador tienen repercusión en la optimización de la imagen en los estudios neurológicos.

Detector

La calidad de las imágenes depende en gran medida de las propiedades de los detectores, destacando la eficiencia intrínseca, la resolución en energía y la resolución espacial intrínseca. Los cristales centelleadores de NaI(Tl) son los utilizados comúnmente en la construcción de los equipos de SPECT, en forma de cristales de gran tamaño y espesor de 6 a 10 mm, con una eficiencia intrínseca elevada para fotones con energía menor de 200 keV. Sin embargo, también se han desarrollado equipos con cristales pixelados con espesores de 25,4 mm, aumentando la eficiencia para fotones gamma de mayor energía. El uso de tubos fotomultiplicadores permite convertir la luz producida en el cristal en un pulso eléctrico. Con el fin de mejorar las prestaciones también se han diseñado equipos en los que se emplean fotomultiplicadores sensibles a la posición, así como APDs. Una alternativa a los cristales centelleadores es el uso de detectores de semiconductor, como el telurio de cadmio (CdTe) o el telurio de cadmio zinc (CZT). El CZT tiene una eficiencia intrínseca comparable a la del NaI(Tl) para espesores similares, una resolución energética del 2–5% para 140 keV, y en disposición pixelada la resolución espacial típica es de 2,4 mm; frente a una resolución energética del 9,5% y espacial de 3,8 mm del cristal NaI(Tl)³¹. Esta tecnología CZT, que se ha empleado en equipos gammagráficos³², se ha incorporado en diversos equipos dedicados de SPECT. Así, la tecnología Alcyone de GE Healthcare muestra una mejora de la resolución y la sensibilidad en unos factores 1,7–2,5 y 5–7 respectivamente, en comparación con un equipo de SPECT convencional de doble cabezal³³.

Se están desarrollando equipos de SPECT con tecnologías alternativas al cristal de NaI(Tl) y a los tubos fotomultiplicadores.

Colimadores, sensibilidad y resolución

La sensibilidad del cabezal de un equipo de SPECT depende del producto de la sensibilidad geométrica del colimador y de la sensibilidad intrínseca del detector. La sensibilidad del colimador depende del tipo de colimador utilizado: material, tamaño del agujero, espesor del septo entre agujeros, longitud de los agujeros y distancia del colimador a las fuentes. La sensibilidad intrínseca depende del material utilizado como detector (densidad y número atómico) así como de su espesor.

La sensibilidad de la SPECT es mucho más baja que la de la PET (dos o tres órdenes de magnitud) debido al uso del colimador, por lo que se han desarrollado colimadores especiales, como los de geometría en abanico, de especial interés en los estudios de neurología.

Los sistemas de SPECT modernos son equipos de 2 cabezales detectores, pudiéndose o bien adquirir la misma información en la mitad de tiempo o aumentar la sensibilidad de detección manteniendo el mismo tiempo de adquisición por proyección.

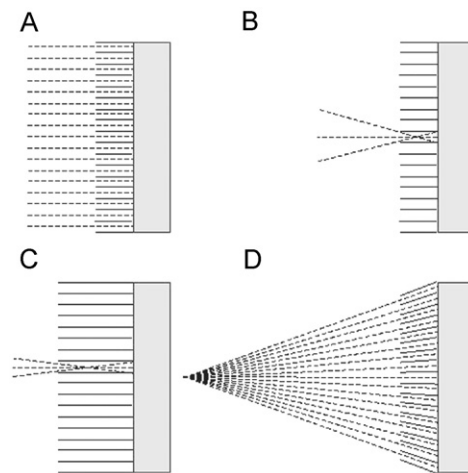


Figura 7. Líneas de respuesta (punteadas) en SPECT según el diseño del colimador. (A) Líneas paralelas ideales, (B) y (D) efecto de la longitud del agujero sobre las líneas de respuesta casi paralelas y (D) convergencia de las líneas en un colimador de geometría en abanico.

También se han desarrollado equipos con tres y cuatro cabezales, e incluso equipos de SPECT dedicados al cerebro³⁴.

La resolución en la SPECT es la convolución de la resolución del colimador y la resolución intrínseca del detector, estando limitada en general por el tamaño de los agujeros del colimador. Así, la resolución del colimador depende del tipo de colimador (geometría de los agujeros) y de sus propiedades (tamaño de los agujeros y su longitud) así como de la distancia de la fuente al colimador. Por otro lado, en un colimador de agujeros paralelos, la resolución empeora al alejarse el colimador del punto radiactivo.

En general, la sensibilidad de la SPECT es menor que la de la PET, en consecuencia la calidad estadística es peor; así, para un mismo tiempo de adquisición se requerirá en la reconstrucción un mayor suavizado de la imagen y la resolución final será peor.

Como se ha indicado, el colimador tiene un papel importante al estar relacionado tanto con la sensibilidad como con la resolución del equipo de SPECT. El colimador común es el de agujeros paralelos, en el que todas celdillas están alineadas perpendicularmente a la superficie del cristal detector. Debido al tamaño finito de los agujeros (de unos 25 mm de largo y 1,5 mm de ancho) líneas de respuesta casi paralelas coinciden en un mismo agujero (fig. 7B). Unos agujeros más largos y más estrechos limitarán este efecto (fig. 7C), produciendo una disminución de la sensibilidad (con un aumento del ruido) pero una mejor resolución espacial. Así, la elección del colimador supone un compromiso entre la sensibilidad y la resolución, habiéndose observado para equipos multicabezales que la elección de colimadores de alta resolución compensa la pérdida de sensibilidad al obtenerse una imagen de mejor calidad³⁵.

En los estudios de neurología se primará la elección de colimadores de alta resolución, especialmente si el equipo es multidetector.

Con el objetivo de obtener imágenes de mejor calidad se desarrollaron los colimadores convergentes, siendo diversas sus prestaciones³⁶. Estos colimadores convergentes producen una magnificación del objeto en la proyección (fig. 7D). Esta magnificación depende de la distancia del objeto al colimador y es máxima en el punto focal. La convergencia puede ser a una línea o a un punto, correspondiendo a los colimadores en geometría de abanico o cono respectivamente. La magnificación de la imagen implica que hay un mayor número de agujeros en

los que se obtienen líneas de respuesta, al «iluminar» el objeto radiactivo más agujeros, produciéndose un aumento de la sensibilidad. Por otro lado, también se produce una mejoría en la resolución, ya que la dimensión relativa de la resolución intrínseca es menor respecto al objeto magnificado por el colimador.

Los colimadores convergentes permiten optimizar la calidad de la imagen.

Corrección de atenuación

Existen diversos métodos para determinar la corrección de la atenuación. El método de Chang utiliza una corrección homogénea calculada a partir de la delimitación de los límites del órgano estudiado. El coeficiente de atenuación dependerá de si aplica corrección de la radiación dispersa³⁷.

El primer equipo SPECT/TAC fue desarrollado en 1996 por Hasegawa y sus colaboradores³⁸ combinando una gammacámara SPECT en tándem con un equipo TAC de un corte, incorporando dos equipos ya existentes. Este grupo fue el primero en demostrar que la TAC podía ser usada para la corrección de la atenuación, permitiendo una mejor cuantificación de la captación del radiotrazador³⁹. Posteriormente, en 1999, GE Healthcare introdujo el primer equipo comercial SPECT/TAC, el modelo Hawkeye. Actualmente, los equipos SPECT/TAC permiten la adquisición secuencial de la SPECT y la TAC con un solo movimiento axial de la camilla entre las medidas. En general, estos modelos incorporan en la componente SPECT una gammacámara de doble cabezal con cristales NaI(Tl).

Al igual que en los equipos PET/TAC, la imagen de la TAC se utiliza para realizar la corrección de atenuación, ya que representa inherentemente un mapa del coeficiente de atenuación lineal. En este caso, el equipo debe ser calibrado para obtener el coeficiente de atenuación lineal para la energía del radionúclido que se esté utilizando. El proceso de conversión de unidades Hounsfield a coeficiente de atenuación del SPECT es análogo al utilizado para los equipos PET/TAC.

La corrección de atenuación medida con una TAC puede usarse en la rutina clínica cuando se comparan regiones de la misma sección del cuerpo. Sin embargo, si el objetivo es realizar una medida cuantitativa absoluta son necesarias correcciones de la radiación dispersa, del efecto parcial de volumen y de la respuesta del colimador⁴⁰. Dependiendo de la configuración del sistema, en las aplicaciones de las SPECT/TAC pueden surgir también distintos errores, como los debidos a la falta de corrección, a la dispersión de fotones y al endurecimiento del haz⁴¹.

Para la mejor cuantificación de las imágenes deberán aplicarse todas las correcciones de un modo consistente debido a su interrelación.

Aspectos metodológicos

Los sistemas utilizados en la SPECT cerebral serán preferiblemente equipos de múltiples cabezales detectores o incluso equipos dedicados al cerebro, ya que en general producen imágenes de mejor calidad que las obtenidas con un equipo de un solo cabezal detector. El tiempo debe ser suficiente para adquirir entre 3 y 5 millones de eventos, según sea el tipo de estudio.

El compromiso entre la resolución y la sensibilidad del colimador se resuelve adquiriendo un número menor de fotones pero con mejor resolución, ajustando posteriormente el suavizado de la imagen en la reconstrucción. Así, en los estudios de perfusión la elección es de un colimador de agujeros paralelos

de alta o ultra alta resolución (los denominados LEHR o LEUHR). Si se dispone de colimadores con geometría en abanico, son preferibles debido al mejor compromiso entre la sensibilidad y la resolución.

La rotación de los cabezales detectores alrededor de la cabeza del paciente se realizará con el menor radio de giro posible, con un muestreo angular igual o menor a 3° (al menos 120 proyecciones) en una órbita de 360° y con una matriz de adquisición de 128 × 128 píxeles o mayor. Puede ser necesaria la aplicación de un factor de zoom para que el tamaño de píxel sea entre un tercio y la mitad de la resolución espacial esperada.

La reconstrucción será por retroproyección filtrada o iterativa. El filtrado de los estudios será en las tres dimensiones, bien con un filtro en dos dimensiones aplicado a las proyecciones o con un filtrado tridimensional posterior a la reconstrucción. Se utilizan generalmente los filtros del tipo pasa-bajo, como el de Butterworth; si se usan filtros de recuperación de la resolución o con variación espacial debe hacerse con cuidado, ya que puede introducir artefactos.

La reconstrucción debe realizarse con la mejor resolución posible de píxel (espesor de píxel), de modo que si es preciso sumar planos esta operación deber realizarse después de la reconstrucción y de la reorientación del volumen.

Debería aplicarse la corrección de atenuación siempre. En el caso de utilizar el método de autocontorno debe asegurarse que se incluye el cerebro y también el cráneo, así como que el contorno es adecuado en todos los cortes. Los valores típicos del coeficiente de atenuación (μ) para el ^{123}I son 0,10–0,12 cm^{-1} y para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ son 0,12–0,14 cm^{-1} . Si es posible, es preferible utilizar la matriz corrección obtenida experimentalmente a partir de una fuente de transmisión o con una TAC. Por otro lado, la corrección de los fotones dispersos puede realizarse con el método de la doble ventana.

Tomografía computarizada

Los modernos equipos de detectores múltiples (ya los hay con 64 o más filas) y en general la mejoría de todos los componentes de los sistemas han permitido reducir notablemente los tiempos de adquisición de las imágenes, lo que se traduce en imágenes con mayor resolución, menor riesgo de movimiento y menor dosis de radiación⁴². La necesidad de un menor tiempo para la adquisición de imágenes ha tenido en el estudio del sistema nervioso dos aplicaciones fundamentales:

1. La posibilidad de obtener cortes de espesor muy pequeño (alrededor de 5 mm según los equipos) y con vóxeles isométricos (del mismo tamaño en todas las dimensiones) no sólo ha aumentado la resolución espacial sino que permite la realización de reformateos multiplanares y tridimensionales de una alta calidad (fig. 8). En el sistema nervioso esta posibilidad permite fundamentalmente reconstrucciones detalladas de la columna vertebral y de las estructuras vasculares, bien en la misma columna o intracraneales, como la detección de aneurismas intracraneales en pacientes con una hemorragia subaracnoidea no traumática.
2. La capacidad de realizar estudios dinámicos en diferentes fases tras la administración de contraste intravenoso, de manera análoga a lo realizado en otras zonas del cuerpo. La aplicación más llamativa sería la realización de estudios de perfusión intracraneal, en los que se puede calcular el volumen, el flujo y el tiempo de tránsito medio cerebral. Aunque estos estudios sufren algunas limitaciones respecto a exámenes análogos realizados con otras técnicas, fundamentalmente por suponer una mayor radiación y no cubrir en su totalidad el cráneo, algunos autores consideran incluso que la información que aportan, junto con el

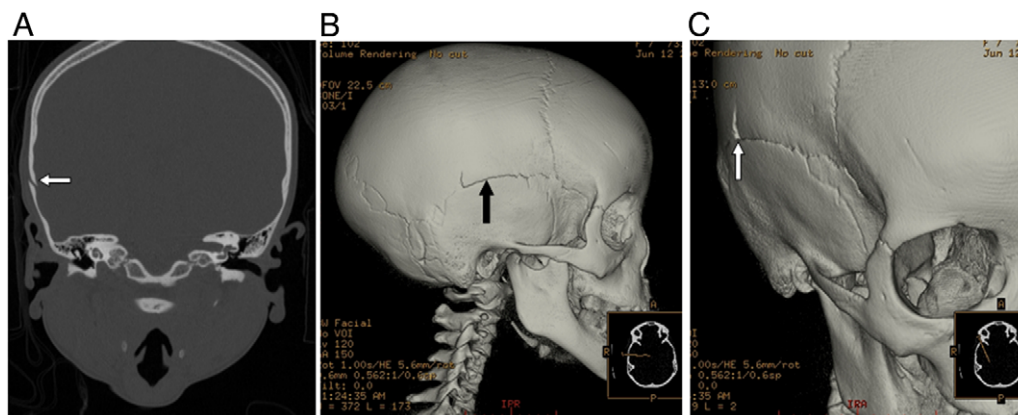


Figura 8. Reconstrucciones coronal con ventana ósea (A) y tridimensionales (B y C) de la TAC de una paciente de 7 años de edad que tras un traumatismo craneal presentaba una fractura ósea a lo largo de la sutura parietotemporal derecha (flechas) con una zona de ligera depresión. A partir de las imágenes adquiridas en un plano axial los equipos actuales de TAC permiten obtener imágenes multiplanares y tridimensionales de gran calidad que resultan muy útiles en la valoración de lesiones óseas (siempre es necesario visualizar además las imágenes con otras ventanas para valorar posibles lesiones parenquimatosas subyacentes).

estudio morfológico, es la necesaria en muchos casos cuando se plantea, por ejemplo, un tratamiento trombolítico en un paciente con sospecha de infarto cerebral agudo, evitando además retrasos innecesarios en el tratamiento (figs. 9A y 9B).

El desarrollo tecnológico reciente de la TAC ha supuesto un gran avance en el estudio del SNC, sobre todo por la mejoría en la capacidad de realizar estudios multiplanares y la posibilidad de realizar estudios dinámicos.

La TAC sigue siendo la modalidad de elección en el caso de traumatismos craneales y de evaluación de pacientes con sospecha de fracturas vertebrales (fig. 10), aunque carece de la resolución de la RM para la detección de patología infiltrativa de la médula ósea que aún no se acompañe de destrucción cortical. Tampoco permite una valoración de la médula espinal dentro del canal raquídeo más que de forma indirecta y muchas veces debiendo recurrirse a la introducción de contraste en el saco dural a través de una punción lumbar.

La TAC sigue siendo la modalidad inicial de elección en la mayoría de los casos de patología urgente tanto craneal como de la columna.

Resonancia magnética (RM)

Sin entrar en complicadas consideraciones técnicas, la RM se basa en las propiedades magnéticas que tienen los átomos de elementos con un número impar de partículas con carga en el núcleo. De ellos, se emplea en clínica por su abundancia el hidrógeno (un protón). Los átomos de hidrógeno, que forman parte de diferentes moléculas, al encontrarse dentro de un campo magnético (un paciente dentro del gran imán que es la RM) generan pequeños campos magnéticos que sumados en su totalidad dan lugar a un vector conjunto que representa a todo el cuerpo. A través de pulsos de radiofrecuencia externos se transmite energía a zonas seleccionadas del cuerpo (selección de uno o varios cortes en cualquier plano espacial), lo que altera el vector de magnetización de tal forma que se genera una señal con la que se construye la imagen. A la combinación de pulsos de radiofrecuencia que se aplica para modificar el vector representativo del cuerpo se le denomina secuencia. Los parámetros físicos de cada secuencia deben ser ajustados para acentuar la diferenciación entre distintos tejidos, a lo que se denomina potenciación o ponderación (por ejemplo, T1, T2 o densidad protónica), siendo

de alguna forma similar a la presentación de las imágenes por TAC con diferentes ventanas. Son habitualmente necesarias varias secuencias o ponderaciones para poder determinar qué tejido constituye cada vóxel⁴³.

La denominación de las secuencias resulta muy compleja por el gran número de que se dispone y por la diferente terminología utilizada por cada fabricante. En general, las secuencias más habituales se encuadran en varios grupos:

1. Espín-eco (SE): son las secuencias con las que generalmente se logra mejor resolución espacial en estudios morfológicos, pero tienen una mayor duración por lo que se ven limitadas en estudios que requieren rapidez.
2. Gradiente-eco (GRE): existen diferentes variaciones de esta secuencia. Se trata de secuencias de menos resolución que la SE, pero de mucha mayor rapidez, lo que las convierte en ideales para estudios dinámicos y en la base para las aplicaciones más avanzadas de la RM. Son más susceptibles a la heterogeneidad del campo magnético, por lo que producen artefactos cuando se emplean, por ejemplo, en presencia de materiales quirúrgicos.
3. Inversión recuperación (IR): son secuencias que aplican pulsos con parámetros ajustados para que se anule selectivamente algún tipo de tejido (por ejemplo, STIR para saturación de la grasa; FLAIR, para anulación de la señal del líquido).

Cada secuencia presenta ventajas e inconvenientes, siendo preciso emplear en cada estudio las que mejor permitan valorar la patología sospechada o presente en el paciente (por ejemplo, se utilizan las imágenes en GRE ponderadas en T2 para demostrar depósitos de hemosiderina por un sangrado antiguo).

Los estudios de RM incluyen una combinación de secuencias adaptadas a la patología que se esté valorando.

De las diferentes técnicas «avanzadas» que se han desarrollado con la RM merecen especial atención en el SNC la difusión, la perfusión, la espectroscopia y los estudios funcionales cerebrales.

Difusión

Los estudios de difusión se han extendido y actualmente en su forma más elemental se pueden considerar prácticamente rutinarias en determinados grupos de pacientes. La difusión valora el movimiento aleatorio de las moléculas de agua entre

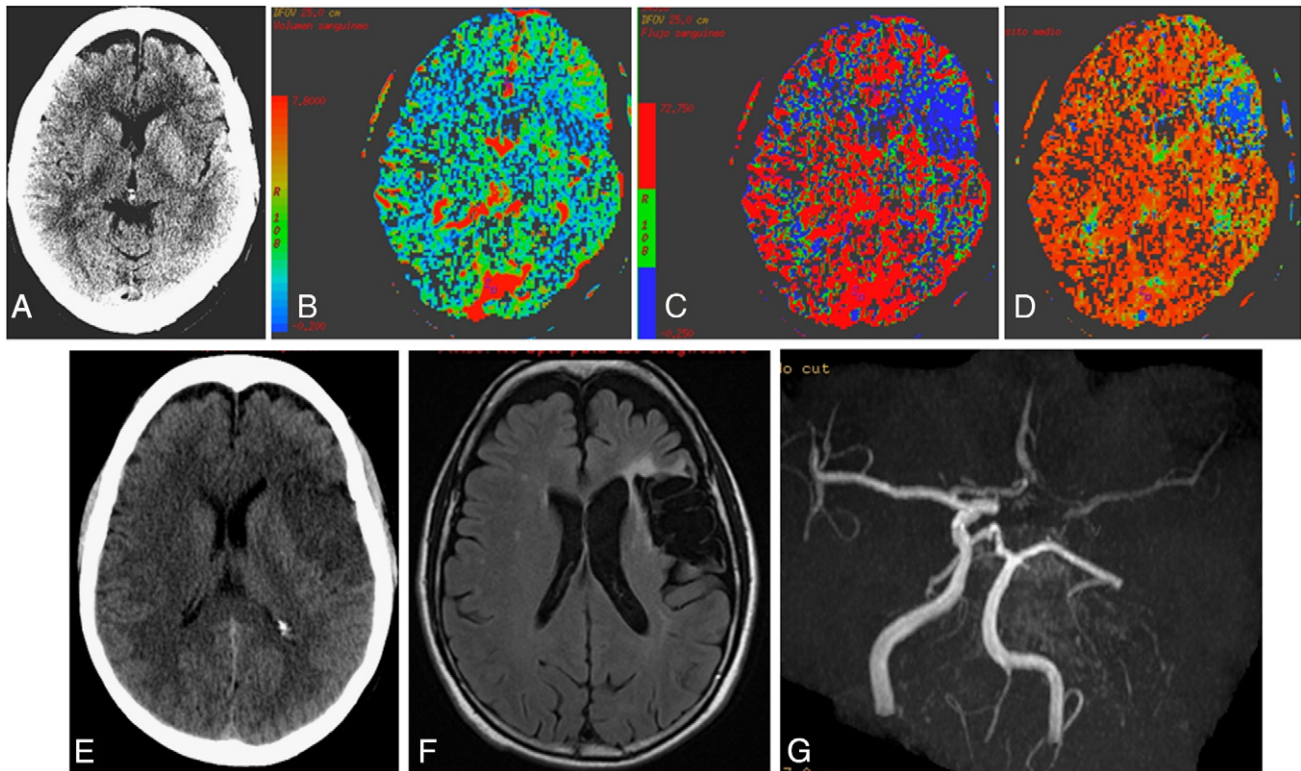


Figura 9. Paciente de 60 años con hemiplejía derecha de varias horas de evolución. (A) En la imagen de TAC de urgencias se puede ver un sutil borramiento de la diferenciación entre sustancias blanca y gris junto al asta frontal del ventrículo lateral izquierdo (flecha) correspondiente a isquemia aguda. (B, C y D) imágenes de mapas de perfusión por TAC, presentando los parámetros de volumen y flujo sanguíneos y tiempo de tránsito medio. En el área de isquemia hay disminución del flujo y un aumento del tránsito medio. Sutilmente también se puede ver que el tiempo de tránsito medio está aumentado en otras zonas del hemisferio izquierdo en comparación con el derecho (diferencia de colores en el mapa). (E) El estudio de la TAC a los pocos días muestra ya la zona infartada como un área malácica mejor definida. (F) Imagen axial de RM con secuencia FLAIR. El área malácica está bien definida y hay dilatación del ventrículo lateral adyacente, lo que indica que el infarto ya no se encuentra en fase aguda. (G) El estudio angiográfico demuestra una disminución del flujo en el territorio de la ACM izquierda.

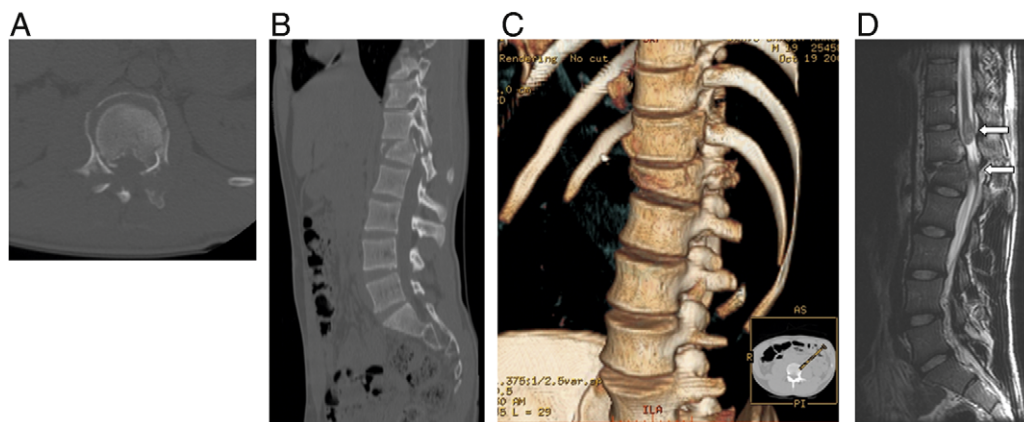


Figura 10. Paciente de 20 años de edad que había sufrido un accidente de tráfico y presentaba paraplejía aguda. (A y B) Corte axial de la TAC y reformateo en plano coronal obtenido a partir de las imágenes axiales, presentados con ventana ósea. Se puede apreciar una fractura estallido de L1 con acúñamiento del cuerpo vertebral, desplazamiento del muro posterior hacia el canal raquídeo y afectación de los elementos posteriores. Aunque el estudio de la TAC resulta excelente en cuanto a los detalles de la fractura ósea, no permite una valoración adecuada de la repercusión sobre la médula y los elementos nerviosos. (C) Reformateo tridimensional obtenido a partir de las imágenes de TAC en una estación de trabajo con programas adicionales. Con estos programas se puede visualizar la fractura desde diferentes perspectivas, lo que ayuda a la planificación de los posibles tratamientos. (D) Imagen sagital de RM ponderada en T2. Aunque el detalle de la fractura resulta menos evidente que en la TAC, la RM resulta esencial para valorar la repercusión sobre estructuras nerviosas; en este caso, se puede apreciar una sección medular completa a nivel del cono medular, identificándose los extremos medulares en el punto de la laceración (flechas).

las células y los haces de fibras de la sustancia blanca. Dicho movimiento es en condiciones normales libre, pero puede verse restringido en el caso de situaciones como el edema citotóxico que se produce, por ejemplo, en el contexto de un infarto agudo. La detección de la isquemia aguda y la diferenciación entre

abscesos y tumores cerebrales son sus aplicaciones actualmente más reconocidas, aunque se investiga su uso en otros campos, como por ejemplo la detección de recidivas tumorales⁴⁴.

Al no ser homogénea la distribución de células y haces de fibras en el cerebro, la difusión presenta vías preferentes para el

movimiento de las moléculas. Evaluando la difusión en diferentes direcciones y mediante análisis matemáticos posteriores resulta posible valorar las direcciones preferentes de difusión, lo que se conoce como el tensor de difusión o determinar la situación de algunos tractos de fibras realizando tractografía⁴⁵.

Perfusión

De forma similar la angiografía por TAC, se puede analizar la perfusión cerebral por RM. Las técnicas más habituales analizan el primer paso de un bolo de contraste a través de la circulación cerebral. Al ser los medios de contraste moléculas de gran tamaño, no atraviesan la barrera hematoencefálica y provocan una pérdida de la homogeneidad del campo magnético cuando discurren por los capilares sanguíneos. Esto se traduce en una pérdida de señal y en la obtención de unas curvas de concentración/tiempo a través de las cuales se pueden obtener los parámetros de volumen, flujo, tiempo de tránsito medio o tiempo de llegada del contraste⁴⁶.

Técnicas no tan extendidas analizan la perfusión cerebral a través del marcaje de espines arteriales y hay también disponibles secuencias con las que se trata de analizar la permeabilidad endotelial.

Los estudios de perfusión y difusión analizados en su conjunto resultan extremadamente útiles a la hora de evaluar a pacientes con patología isquémica aguda y sus posibilidades terapéuticas (figs. 11A y 11B). También se han aplicado al análisis de otras patologías cerebrales con resultados dispares.

Espectroscopia

La espectroscopia se utiliza para determinar las estructuras moleculares de compuestos o para detectar la presencia de algunos compuestos. En esencia los principios físicos de la espectroscopia por RM no difieren de la obtención normal de imágenes de RM: mientras la espectroscopia se centra en la señal

de algunas moléculas en células y tejidos, la RM «convencional» obtiene la señal de la resonancia de átomos de hidrógeno en el agua y en algunos lípidos intra y extracelulares. Las moléculas que se analizan en los estudios de espectroscopia por RM se encuentran en concentraciones muy inferiores a las del agua, por lo que se debe anular la señal de ésta para que no oculte los picos de menos concentración^{47,48}. La aplicación de los gradientes de la RM sirve para la localización espacial de los picos de los diferentes compuestos. De esta forma, se obtienen los espectros correspondientes a los vóxeles seleccionados, lo que permite analizar la «composición» tisular. Los compuestos que se analizan más habitualmente son NAA (N-acetil aspartato), colina, creatina, mioinositol y los lípidos-lactato (fig. 12). Cada uno de estos compuestos tiene relación con las estructuras cerebrales subyacentes, por lo que las alteraciones del espectro indicarían la posibilidad de una lesión. Diferentes estudios están tratando de analizar si las variaciones respecto al trazado espectral normal pueden ser indicativos de algún tipo concreto de patología y con qué grado de especificidad (por ejemplo, los tumores cerebrales primarios presentan habitualmente picos elevados de lípidos, lactato, colina y mioinositol y reducción de la señal del NAA)⁴⁹.

Resonancia magnética funcional

Esta técnica pretende la evaluación no invasiva del funcionamiento cerebral. Está basada en la detección de los pequeños cambios de señal que se producen en las imágenes de RM al producirse la activación neuronal. La activación de las neuronas en una región de la corteza estimula un aumento del flujo sanguíneo local para cubrir la demanda de oxígeno. Este aumento del flujo sanguíneo suele ser superior a lo necesario y se traduce en un aumento neto de la sangre arterial oxigenada respecto a la sangre venosa desoxigenada en los capilares. La disminución de la concentración de deoxihemoglobina, que es una sustancia paramagnética, disminuye respecto a la de oxihemoglobina, sustancia diamagnética, lo que altera la señal de la RM al

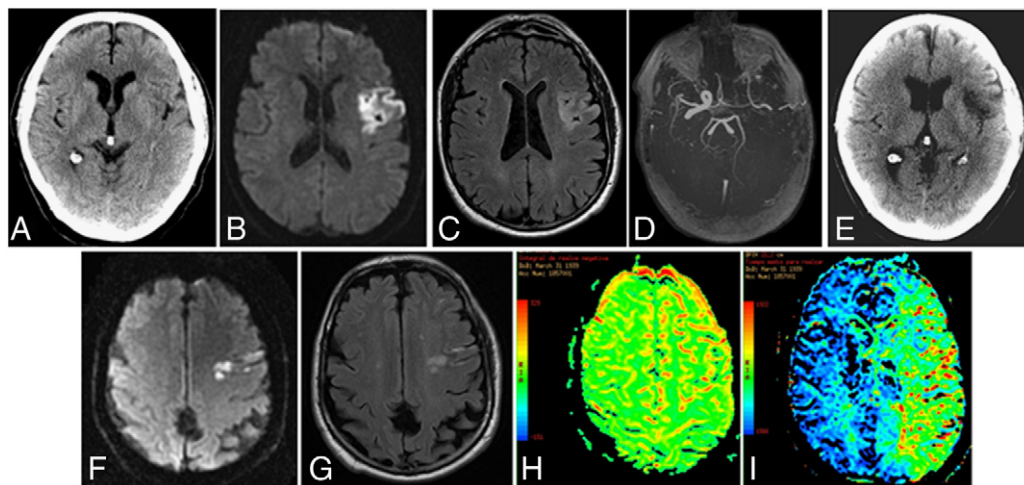


Figura 11. Paciente de 70 años de edad que de acude Urgencias con hemiplejía derecha de menos de 1 h de evolución. (A) La imagen de la TAC obtenida de urgencia no refleja aún alteraciones en el parénquima. (B) El estudio de difusión por RM muestra ya, sin embargo, zonas de restricción a la misma en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) izquierda correspondiente al área de isquemia aguda. (C) Imagen axial de RM con secuencia FLAIR que define la localización cortico-subcortical de la isquemia. (D) El estudio angiográfico intracraneal por RM (sin contraste) demuestra asimetría de flujo en las cerebrales medias y ausencia prácticamente completa de flujo en el territorio distal de la ACM derecha. Obsérvese que el territorio potencialmente en riesgo resulta mucho más extenso que la lesión isquémica apreciable por difusión (probable área de penumbra). (E) Días después, el paciente volvió a presentar síntomas y la TAC evidencia el área de infarto definitivo, pero no aparentes complicaciones. (F y G) El estudio de difusión y la imagen de secuencia FLAIR (análogos a B y C) demuestran nuevos focos de isquemia aguda dentro del territorio de la ACM izquierda. (H e I) Imágenes del estudio de perfusión con RM, presentándose los parámetros de integral de realce negativa (equivalente a volumen sanguíneo) y de tiempo para realzar. Se puede apreciar cómo en el territorio de la ACM izquierda hay un evidente retraso en la llegada del contraste, aunque finalmente el volumen que alcanza la zona no es muy diferente del hemisferio contralateral. Esto se justificaría por la llegada a través de rutas colaterales (la ACM izquierda se encontraba trombada) y explicaría que el infarto no afectara a todo el territorio de la arteria.

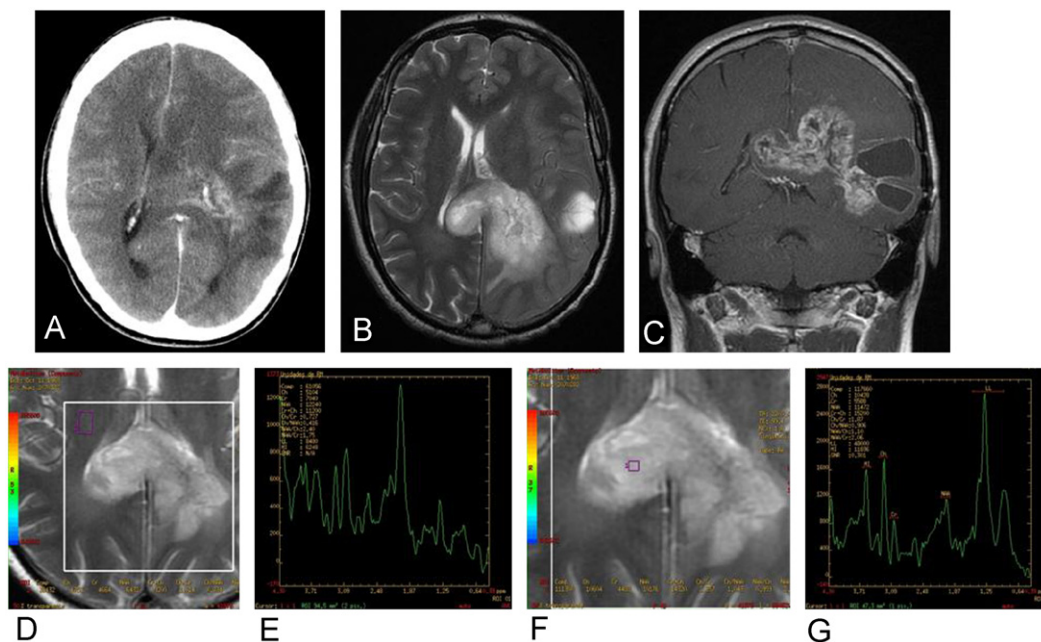


Figura 12. (A) Imagen axial de TAC con contraste de un paciente que presentaba una masa heterogénea en el hemisferio cerebral izquierdo. Se pueden apreciar zonas de realce con el contraste y áreas hipodensas de edema vasogénico, así como desplazamiento de la línea media, pero resulta muy difícil establecer con certeza los límites lesionales. (B y C) Imágenes de RM axial ponderada en T2 y coronal ponderada en T1 con contraste. Aunque los límites lesionales son imprecisos, resulta mucho más evidente lo heterogéneo de la masa y cómo atraviesa la línea media hacia la derecha a través del esplenio del cuerpo calloso. (D y E) Estudio de espectroscopia por RM con el cursor situado en una zona de parénquima con aspecto normal. (F y G) Dentro del mismo estudio el cursor se ha situado en una zona de realce con el contraste correspondiente al tumor. Comparando los espectros E y G se pueden evidenciar diferencias como el aumento de la colina y de los lípidos y el descenso del pico de NAA en el tejido tumoral. El análisis espectroscópico resulta de ayuda en la valoración de lesiones focales de diversas etiologías. En G puede verse superpuesto el espectro al que corresponden los principales picos existentes.

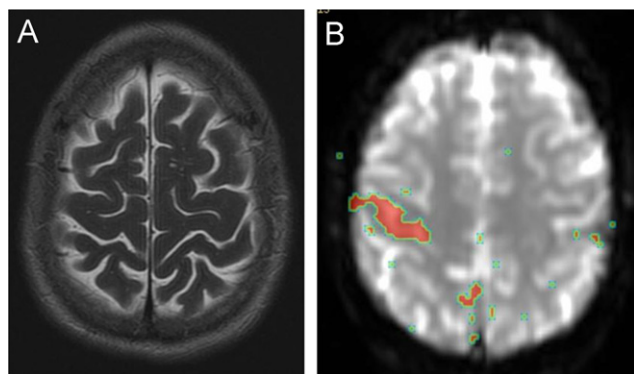


Figura 13. RM funcional. (A) Imagen axial de RM ponderada en T2 de un paciente normal. (B) A la misma altura se muestra la imagen procesada de un estudio de RM funcional obtenido para la valoración de la activación motora (movimientos con la mano izquierda). Superpuesta a una imagen anatómica de referencia se puede ver en color la circunvolución prerrolándica derecha activada por el estímulo. Aplicando cualquier estímulo se puede analizar cuál es la zona o zonas que se activan y que, por tanto, muestran mayor nivel de oxigenación en la sangre.

modificar el campo magnético local (fig. 13). A este mecanismo de contraste se le conoce como contraste dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (*blood oxygenation level dependent* [BOLD])⁵⁰.

Los estímulos que se pueden aplicar para la activación de una zona concreta de la corteza cerebral son variables: sonidos, imágenes, pequeños movimientos o tareas de mayor complejidad, como la comprensión de palabras. Suelen realizarse los estudios en forma de bloques con alternancia de los periodos de aplicación del estímulo y de relajación o retirada del mismo.

Gracias a los estudios funcionales se pueden localizar las zonas cerebrales responsables de tareas determinadas como la corteza

motora, permitiendo, por ejemplo, evitar áreas importantes durante una cirugía.

La RM también permite la realización de excelentes estudios de la anatomía vascular tanto intracraneal como cervical e incluso de la columna vertebral.

Las primeras técnicas de angiografía intracraneal como el TOF y el contraste de fase (*phase-contrast* [PC]) se basaban en la diferencia de comportamiento entre los espines en movimiento frente a los del tejido estacionario, cuya señal se anula y no requerían la administración de contraste intravenoso. Actualmente, sobre todo a nivel cervical, los estudios angiográficos suelen llevarse a cabo con contraste intravenoso y de forma volumétrica, lo que permite la realización de reconstrucciones multiplanares y tridimensionales.

Los estudios de difusión en RM analizan el movimiento de los átomos de hidrógeno en el agua libre intercelular, que se puede ver alterado en algunas patologías.

La espectroscopia es el análisis de algunos metabolitos contenidos en vóxeles tisulares seleccionados.

Los estudios funcionales valoran la activación de zonas cerebrales ante estímulos diversos, lo que se traduce en un aumento de la sangre oxigenada en las áreas activadas.

Análisis y cuantificación de la imagen funcional PET y SPECT

En la imagen tomográfica de medicina nuclear, los datos se expresan inicialmente en unidades arbitrarias. Esta imagen puede servir para cuantificar parámetros semicuantitativos, como índices de asimetría o índices de captación respecto a una zona de referencia. Sin embargo, dicha imagen no puede utilizarse para cuantificar de forma absoluta.

La cuantificación absoluta de un estudio de medicina nuclear es la traducción de la imagen a valores que miden un parámetro fisiológico representativo del metabolismo cerebral. Para ello, se requiere primero la conversión de la imagen de unidades arbitrarias a concentración de actividad del radiofármaco (Bq/cm^3). Para esta conversión es imprescindible corregir los efectos degradantes relacionados con la interacción radiación-materia (atenuación y dispersión), la respuesta del colimador en el caso del SPECT y calibrar el equipo para calcular el factor de conversión de cuentas/segundo a Bq/cm^3 . La corrección de estos efectos y la calibración se aplican habitualmente en la PET y, por tanto, la imagen de la PET está expresada directamente en unidades de concentración de radiofármaco (Bq/cm^3). Sin embargo, a pesar de los avances en el desarrollo de métodos de corrección y calibración, éstos no se aplican rutinariamente en la SPECT, lo que limita su cuantificación absoluta.

En los siguientes apartados, se explican los diferentes métodos de cuantificación de los parámetros funcionales sobre las imágenes de PET y SPECT. La obtención de parámetros fisiológicos, si bien es la forma más precisa de cuantificación, también es la más compleja. Por ello es frecuente utilizar técnicas de análisis basadas en parámetros semicuantitativos. En cualquier caso, bien sea a través de parámetros cuantitativos o semicuantitativos, es necesario realizar un análisis posterior de los datos para comparar a cada paciente con la normalidad, estudiar su evolución temporal o realizar otros estudios más complejos. Las técnicas de análisis al respecto se clasifican en función de si están basadas en regiones de interés o si se realizan vóxel a vóxel. En general, para cualquiera de estas técnicas de cuantificación PET o SPECT es muy útil, y muchas veces imprescindible, realizar algún tipo de corrección o fusión sobre las imágenes.

La cuantificación absoluta de parámetros fisiológicos requiere que la imagen exprese la concentración de actividad del radiofármaco (Bq/cm^3).

Fusión de imágenes

El objetivo de la fusión es combinar la información procedente de distintas imágenes, bien sea para comparar estudios de un mismo sujeto o de distintos sujetos. Lo que habitualmente se llama fusión de imágenes engloba dos procesos: a) el registro o corrección, en el que se calcula la transformación geométrica que hace concordar espacialmente las imágenes y b) la fusión, que es la visualización conjunta de las imágenes. La fusión de imágenes se puede clasificar según se combinen imágenes de la misma o de distinta modalidad, o incluso de distintos sujetos.

Fusión intrasujeto-intramodalidad (PET-PET, SPECT-SPECT)

Se utiliza para analizar imágenes de un paciente adquiridas en distintos instantes de tiempo y facilita la detección de pequeñas diferencias debidas a algún tratamiento, a una intervención quirúrgica o a la evolución de la propia patología. La fusión corrige la diferente posición de la cabeza del paciente en el tomógrafo en ambos estudios, aplicando transformaciones rígidas, es decir, traslaciones y rotaciones.

Fusión intrasujeto-intermodalidad

Se trata de fusionar la imagen PET/SPECT con una imagen anatómica, como la RM, para presentar de manera conjunta e integrada la información de distintas modalidades de imagen y simplificar su interpretación. En este caso, la fusión corrige el diferente posicionamiento del paciente en los dos equipos y aplica un escalado espacial para ajustar la matriz, el tamaño de píxel y el espesor de corte de ambas imágenes. Generalmente, se transforma espacialmente la imagen de medicina nuclear y se utiliza como imagen de referencia la RM, para no degradar su resolución espacial en la transformación. En la figura 14A se muestra la fusión de un estudio con PET con la imagen de RM del mismo paciente.

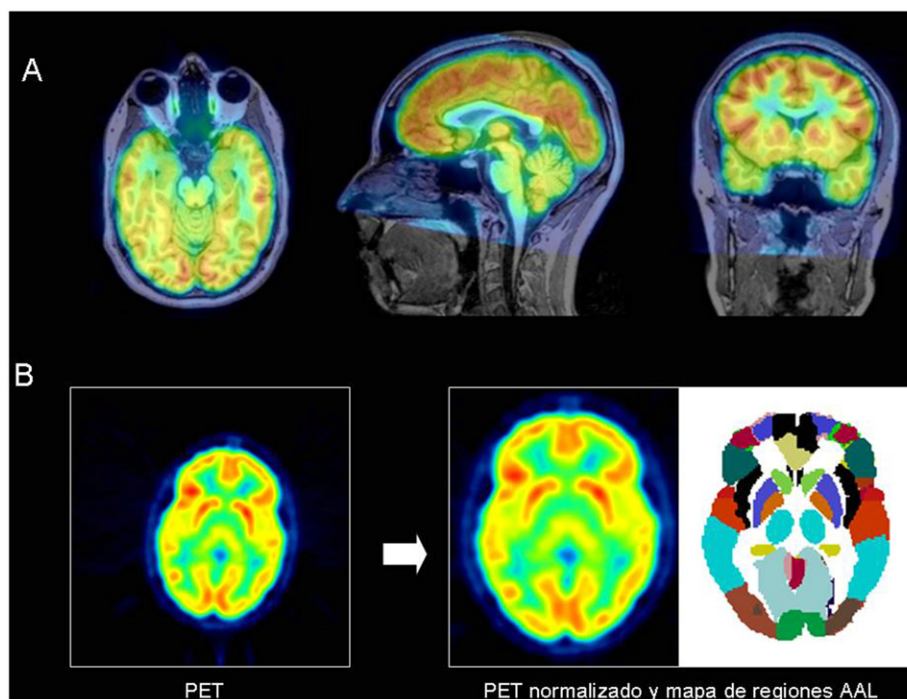


Figura 14. Fusión de imágenes: (A) Fusión de las imágenes PET y RM de un sujeto sano. (B) Estudio PET-FDG original y espacialmente normalizado. Se muestra además un mapa de regiones estándar (AAL) que puede aplicarse sobre la imagen normalizada.

Fusión intersujeto o normalización espacial

Sirve para comparar imágenes de distintos sujetos y encontrar diferencias entre ellos, tanto mediante la inspección visual como mediante atlas de regiones estandarizados o cualquier tipo de análisis estadístico. En la fusión se aplican traslaciones, rotaciones, escalado y deformaciones elásticas sobre la anatomía cerebral propia de cada sujeto. En este caso, no se realiza directamente el correregistro entre imágenes de distintos sujetos, sino que cada uno de ellos se corregrista con una imagen promedio, que se denomina plantilla o template. Esta plantilla normalmente está alineada con un espacio estereotático estándar, como el definido por el Instituto Neurológico de Montreal (MNI). La normalización espacial se realiza con softwares como SPM, PMOD, etc. que además tienen incorporadas plantillas de varias modalidades de imagen. Entre ellas, existe una plantilla de SPECT de HMPAO y una de PET de H_2^{18}O . Para cualquier otro radiofármaco es necesario recurrir a la literatura o crear una plantilla propia. En la figura 14B se muestra una imagen PET FDG antes y después de la normalización con una plantilla propia de FDG, junto con un mapa de regiones definido en el espacio normalizado MNI.

La fusión de imágenes se puede aplicar a imágenes de la misma o de distinta modalidad, y permite normalizar estudios de distintos sujetos a un espacio estereotático estándar.

Parámetros de cuantificación

Parámetros semicuantitativos

Los parámetros semicuantitativos que generalmente se emplean en PET y SPECT son valores relativos a datos extraídos a partir de la propia imagen (por ejemplo, valor medio de captación en una región de referencia) o relativos a variables que afectan a los valores de la imagen en su conjunto, como la dosis, el peso, etc.

El valor estándar de captación o SUV (*standard uptake value*) es el parámetro semicuantitativo más usado en la PET para medir la captación de una lesión. El SUV se define como:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentración de actividad (Bq/cm}^3\text{)}}{\text{Actividad administrada (Bq)/Masa (g)}}$$

Esta medida semicuantitativa normaliza la captación del radiofármaco respecto a la actividad inyectada y a la masa del paciente. El SUV se utiliza fundamentalmente para cuantificar la captación de lesiones tumorales con distintos trazadores como ^{18}F FDG, ^{11}C -Metionina, ^{18}F DOPA o ^{18}F -Fluoroetil-tirosina (FET). Sin embargo, el SUV está influenciado por numerosos factores como la farmacocinética del trazador, el tiempo de incorporación, etc. Por tanto, no debe considerarse como un valor absoluto y no es directamente comparable entre distintos estudios⁵¹. En el caso de la FDG, se han descrito modificaciones para el cálculo del SUV que tienen en cuenta algunas variables que afectan a su valor, como el índice de masa corporal. Sin embargo, estas modificaciones no se usan de forma general.

La forma más común de realizar análisis semicuantitativos en la SPECT es normalizar la actividad respecto a una zona cerebral de referencia, cuya captación se extrae a partir de la propia imagen. Se calculan índices de captación de la actividad local respecto a zonas especulares (índice de asimetría) o respecto a la captación máxima o media en regiones como el cerebelo, la protuberancia, la región occipital, etc. También en la PET se utilizan este tipo de medidas semicuantitativas, principalmente para la caracterización de lesiones tumorales. El parámetro más empleado en el índice tumor-corteza normal (T/N). Para calcularlo, se utilizan como áreas de referencia la sustancia blanca, la sustancia gris contralateral o un área especular contralateral. En estas áreas se cuantifica normalmente el valor de captación

promedio (SUV medio) y se utiliza un área volumétrica lo suficientemente grande para que dicho valor no esté afectado por pequeñas fluctuaciones y sea representativo de la captación del área de referencia.

Las medidas semicuantitativas son suficientes en muchos casos, pero al no tratarse de parámetros absolutos y presentar variabilidad entre estudios, su utilización exige una metodología rigurosa y la obtención de rangos de normalidad para cada protocolo de adquisición y de análisis.

Los parámetros como el SUV o los índices de captación permiten realizar una valoración semi-cuantitativa de la captación del radiofármaco.

Parámetros cuantitativos absolutos

Un aspecto característico de la neuroimagen funcional con PET y SPECT es que permiten cuantificar parámetros fisiológicos de gran interés para el diagnóstico. Este tipo de cuantificación presenta una mayor reproducibilidad y permite comparar directamente los valores entre diferentes estudios. A partir de ahora, nos referiremos solamente a la PET, aunque los fundamentos de cuantificación son extrapolables a la SPECT, siempre que, como ya se ha comentado anteriormente, se apliquen en la reconstrucción todas las calibraciones y correcciones necesarias.

En función del radiotrazador empleado se pueden obtener parámetros cinéticos de metabolismo o medidas cuantitativas de cantidad de neurorreceptores y neurotransmisores. En la tabla 3 se muestran algunos de los radiofármacos PET más comunes junto con los parámetros fisiológicos que permiten obtener.

Para calcular éstos parámetros absolutos a partir de la imagen de la PET, es necesario modelizar la farmacocinética del trazador. Los distintos modelos se clasifican en:

1. *Modelos compartimentales*. Son complejos matemáticamente y requieren un protocolo de adquisición PET dinámico y la extracción de muestras de sangre durante el procedimiento. Debido a la complejidad matemática y práctica de estos modelos, se han desarrollado simplificaciones válidas para algunos radiotrazadores concretos que hacen más sencillo el proceso de cuantificación.
2. *Modelos compartimentales simplificados*. Los modelos compartimentales de algunos trazadores son tan complejos que requieren simplificaciones para llegar a un sistema de ecuaciones que pueda resolverse matemáticamente con los datos experimentales.
3. *Modelos gráficos*. Simplificaciones que permiten el cálculo de parámetros fisiológicos a partir de una representación gráfica.
4. *Modelos con región de referencia*. No requieren explícitamente la información de concentración en sangre, simplificando el protocolo de adquisición. En su lugar se utiliza la evolución temporal de la concentración de trazador en una región cerebral de referencia.

Tabla 3

Lista de radiofármacos más empleados, junto con la función biológica que se evalúa y el parámetro que se puede cuantificar

Función biológica	Radiofármaco	Parámetro
Perfusión	H_2^{18}O	Flujo sanguíneo (ml/min/ml)
Metabolismo	^{18}F FDG	Tasa metabólica de Glucosa (mg/min/ml)
Neurotransmisión	^{18}F DOPA	Constante de decarboxilación
	^{11}C -Flumazenil	VD o BP de receptores benzodiazepínicos
	^{11}C -DTBZ	VD o BP de transportadores VMAT2
	^{11}C -Raclopride	VD o BP de receptores de dopamina D2

BP: potencial de unión; VD: volumen de distribución.

En la **tabla 4** se presenta una lista de radiofármacos con el modelo de cuantificación comúnmente utilizado para cada uno de ellos. Además, se especifica cuáles son los requisitos del protocolo de adquisición.

A pesar de la complejidad de los modelos matemáticos utilizados en la cuantificación con radiofármacos de los parámetros fisiológicos cerebrales, la realidad es que existen programas que realizan la cuantificación de forma automática, y el único requisito es adquirir los datos necesarios y seleccionar al modelo correcto para el radiofármaco específico que se pretenda utilizar.

Para que la cuantificación sea correcta es necesario un diseño adecuado del protocolo de adquisición que proporcione los datos requeridos por el modelo cuantitativo.

Modelos compartimentales. La farmacocinética de un trazador se suele describir con una serie de subsistemas denominados compartimentos, unidos por procesos cinéticos que promueven el intercambio del trazador entre ellos. Estos compartimentos no siempre hacen referencia a un espacio físico, sino a una situación fisiológica en la que el radiofármaco se encuentra en una forma química y farmacológica uniforme. Cada compartimento está conectado con otros compartimentos y puede intercambiar sustancias con ellos. Cada conexión está definida por una tasa de intercambio k_i que relaciona la cantidad de radiofármaco que sale de cada compartimento con la cantidad de radiofármaco en el mismo.

El modelo compartimental más sencillo corresponde a un trazador que se inyecta por vía intravenosa y se transporta al tejido, atravesando la barrera hematoencefálica. Este modelo fisiológico sencillo se representa como un sistema de dos compartimentos (plasma y tejido) y dos constantes de intercambio, k_1 y k_2 , que representan la tasa directa e inversa de transporte capilar al tejido (**fig. 15**). Para obtener las constantes de intercambio k_1 y k_2 es necesario conocer C_1 y C_2 , es decir, la evolución a lo largo del tiempo de la concentración de radiotrazador en sangre y en tejido cerebral respectivamente. La concentración en sangre C_1 se puede medir extrayendo muestras de sangre en cualquier arteria periférica durante la incorporación del radiotrazador. La

concentración en tejido se obtiene a partir de la imagen dinámica de la PET, que en este caso representa directamente C_2 .

El siguiente modelo compartimental que se presenta en la **figura 15** es un modelo de 3 compartimentos, que representan: a) radiofármaco disponible en plasma arterial, que puede incorporarse al tejido; b) radiofármaco libre en tejido, que puede metabolizarse o unirse a algún tipo de receptor o difundir de nuevo al torrente sanguíneo y c) radiofármaco en tejido unido a receptores o metabolizado.

En este caso, la concentración en sangre también se obtiene a partir de muestras arteriales extraídas al paciente, pero la concentración en la PET dinámica no representa ningún compartimento concreto sino la suma de las concentraciones en los compartimentos 2 y 3. Con estos datos (C_1 y $C_2 + C_3$), se deben calcular las constantes k_1 , k_2 , k_3 y k_4 .

Modelos compartimentales simplificados. Excepcionalmente la fisiología de un radiofármaco puede modelizarse en 2 o 3 compartimentos. En general, cuanto más realista es el modelo mayor es el número de compartimentos y el número de constantes a determinar, haciendo prácticamente imposible la resolución del problema. Además, los datos de la imagen PET dinámica tienen una calidad estadística limitada y cuando se trata de estimar una gran cantidad de parámetros con dichos datos se obtiene demasiada variabilidad para una interpretación adecuada.

Por tanto, los radiofármacos con fisiología más compleja se simplifican hasta obtener modelos sencillos de 2 o 3 compartimentos. La simplificación más habitual consiste en asumir que varios compartimentos alcanzan la condición de equilibrio y pueden considerarse como un único compartimento. Además, algunas transiciones entre compartimentos son poco probables ($k \approx 0$) y pueden despreciarse.

Por otro lado, algunas constantes de intercambio k presentan una mínima variabilidad en la población general y se pueden considerar constantes, reduciéndose el número de incógnitas. Este es el caso de uno de los modelos que se emplea habitualmente para cuantificar el consumo regional de glucosa a partir de los estudios de PET FDG, denominado modelo autorradiográfico. En dicho modelo, se puede cuantificar a partir de un estudio estático y de la curva de la concentración en sangre (**fig. 16**).

Modelos gráficos. Para algunos radiotrazadores, pueden utilizarse técnicas de análisis basadas en representar gráficamente una recta y calcular su pendiente. En dichas técnicas, la evolución temporal de las concentraciones de radiofármaco en tejido y en plasma se transforma matemáticamente y se representa de forma combinada en un único gráfico. En ciertas condiciones, este gráfico puede aproximarse a una recta cuya pendiente puede ser de gran interés diagnóstico. Su significado fisiológico se interpreta según el modelo compartimental subyacente. Estos modelos gráficos se han desarrollado para trazadores con metabolismo o unión irreversible, es decir, sin posibilidad de que el trazador sea liberado

Tabla 4

Lista de radiofármacos con los correspondientes modelos cuantitativos comúnmente utilizados. Se indican, además, los requisitos del protocolo de adquisición

Radiofármaco	Modelo	PET dinámico	Muestras de sangre
$H_2^{15}O$	Autorradiográfico ⁶⁰	No	Sí
^{18}F FDG	FDG Patlak ⁶¹	Sí	Sí
^{18}F FDG	FDG Autorad ⁶²	No	Sí
^{18}F DOPA	Patlak ⁵²	Sí	No
^{11}C -Flumazenil	Logan ⁵³	Sí	Sí
^{11}C -DTBZ	Ichise ⁵⁴	Sí	No
^{11}C -Raclopride	Ichise ⁵⁴	Sí	No

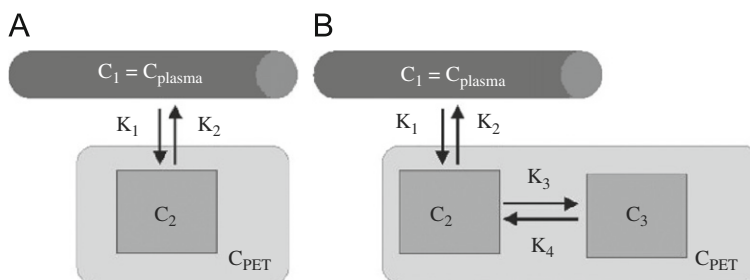


Figura 15. Modelos compartimentales. (A) Modelo de 2 compartimentos: trazador en sangre y en tejido cerebral. (B) Modelo de 3 compartimentos: trazador en sangre, trazador libre en tejido y trazador metabolizado en tejido.

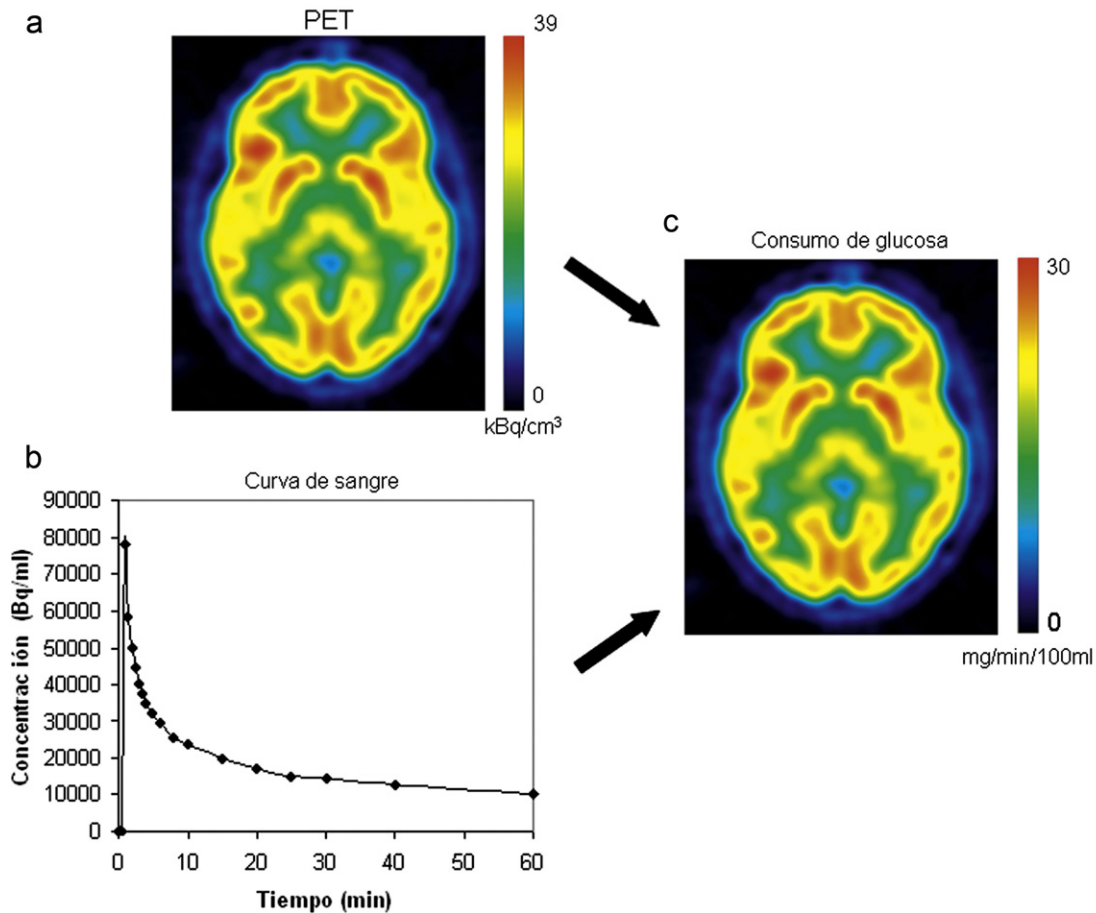


Figura 16. Utilización del modelo autorradiográfico para la cuantificación del consumo regional de glucosa. (A) Imagen PET original expresada como concentración de radiofármaco. (B) Curva actividad-tiempo en sangre durante la incorporación de la FDG. (C) Imagen paramétrica de tasa metabólica de glucosa (mg/min/100 ml tejido).

una vez producida la metabolización o unión a receptores ($k_4=0$, en un modelo de 3 compartimentos), y para trazadores con comportamiento reversible ($k_4 \neq 0$).

El gráfico de Patlak⁵² se usa para trazadores con atrapamiento irreversible, como ^{18}F FDG y ^{18}F FDOPA. La pendiente del gráfico de Patlak, llamada también tasa de captación (K_i), representa la cantidad de trazador acumulada en el tejido respecto a la cantidad que ha estado disponible en el plasma sanguíneo.

El gráfico de Logan⁵³ se usa para trazadores que se unen de forma reversible a receptores o transportadores, y permite estimar el volumen de distribución (VD) de los mismos, que se define como el cociente de la concentración de radiofármaco en tejido respecto a la concentración en plasma en condiciones de equilibrio.

Modelos con región de referencia. La extracción y el análisis de muestras de sangre arterial para el análisis cinético es un procedimiento invasivo y complejo metodológicamente. Por ello se han desarrollado métodos que eliminan la necesidad de realizar muestreo sanguíneo, sustituyendo los datos de concentración en la arteria por datos obtenidos a partir de la propia imagen de la PET dinámica, en alguna región de referencia con captación no específica del trazador. Estos modelos se denominan modelos de región de referencia y aunque no sirven para obtener todos los parámetros del modelo cinético completo, permiten obtener las variables de mayor interés diagnóstico. En la figura 17 se representa la cuantificación de un estudio PET dinámico de ^{18}F FDOPA utilizando Patlak con región de referencia. En ese caso, se utiliza

como región de referencia el lóbulo occipital, donde no hay metabolismo específico de ^{18}F FDOPA.

La mayor parte de los modelos con región de referencia están dedicados a marcadores de neuroreceptores que se unen de forma reversible. En estos casos, se debe encontrar un área cerebral de referencia desprovista de receptores, y se asume que el VD de trazador libre es igual en todos los tejidos. Con esta suposición, se puede calcular una medida de la concentración de receptores llamada potencial de unión (*binding potential* [BP]). Los distintos modelos de referencia de este tipo^{54,55} se diferencian en la aproximación matemática, y muestran diferencias sustanciales respecto a la sensibilidad al ruido estadístico de las imágenes y a la velocidad de procesamiento.

Los modelos compartimentales simplificados, modelos gráficos o con regiones de referencia corresponden a adaptaciones sencillas de los modelos compartimentales ideales.

Imagen paramétrica

El cálculo de estos parámetros vóxel a vóxel genera una imagen cuyos valores representan directamente el parámetro de interés, denominada imagen paramétrica. La imagen paramétrica puede hacer referencia tanto a parámetros semicuantitativos (SUV, T/N, etc.) como cuantitativos (MRGlu, K_i , BP, VD, etc.). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la imagen paramétrica de variables absolutas es de gran interés para el diagnóstico, porque representa directamente un parámetro fisiológico y permite cuantificar directamente sobre la imagen sin ningún tipo de normalización.

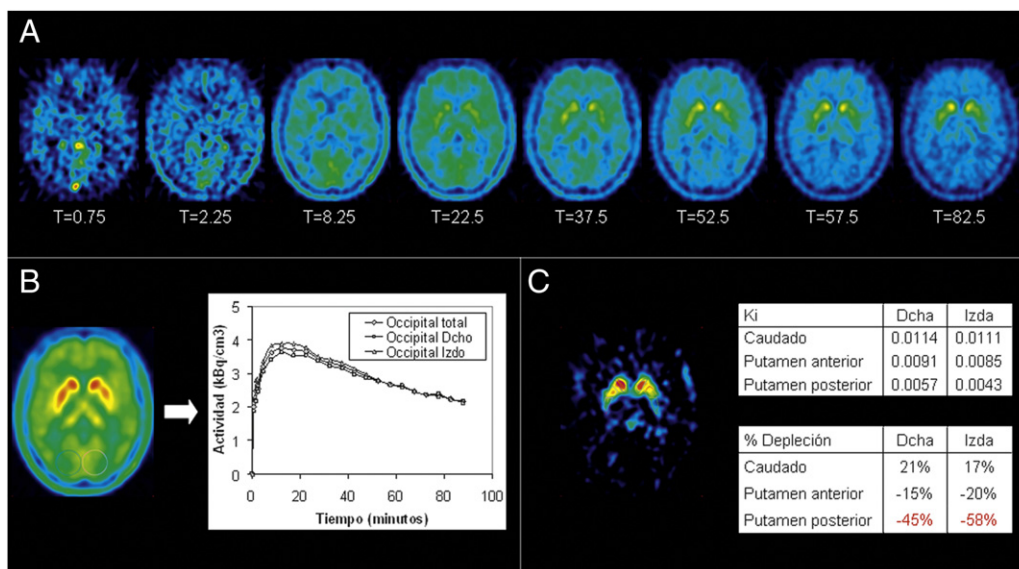


Figura 17. Cuantificación de PET-FDOPA mediante Patlak con región de referencia. (A) Varias imágenes temporales del PET dinámico (tiempo en minutos). (B) Volumen de interés en área no específica y curva actividad-tiempo. (C) Imagen paramétrica del parámetro Ki obtenida.

Tipos de análisis

Una vez trasformada la imagen PET en una imagen paramétrica, es necesario analizarla para inferir el diagnóstico. El análisis se puede realizar con regiones de interés o a través de análisis basado en vóxeles. El análisis basado en regiones de interés se utiliza generalmente para patologías que producen lesiones en zonas muy localizadas del cerebro, y que por tanto son fáciles de delimitar. También se puede hacer un análisis de regiones, sobre todo el volumen cerebral, pero el resultado dependerá de la delimitación de los mismos. Por tanto, si se quiere realizar un análisis global sobre todo el cerebro, los análisis basados en vóxeles resultan más interesantes.

Análisis por regiones de interés

La aproximación más directa para determinar la existencia o no de algún tipo de anomalía hiper o hipometabólica en la imagen con PET o SPECT se basa en la definición de las regiones de interés sobre cada imagen.

Análisis de patologías con afectación focal. Cuando la lesión está muy focalizada es sencillo dibujar una región de interés (ROI) manualmente, usando las herramientas para delinear a mano alzada, con isocontornos o con formas geométricas específicas (círculos, esferas, etc.) que proporcionan la mayoría de los programas de análisis PET/SPECT. En cualquier caso, y para abarcar la lesión en su totalidad, interesa siempre dibujar la región en varios planos, es decir, delimitar una región volumétrica o volumen de interés (VOI). La delimitación puede abordarse directamente sobre la imagen con PET o SPECT o sobre una imagen anatómica (RM) previamente coregistrada. Esta opción es especialmente útil cuando la estructura cerebral presenta hipometabolismo y no se contrasta bien en la imagen funcional.

Este tipo de análisis es fundamental para la cuantificación de estudios tumorales. Por lo general, se delimita un volumen de interés directamente sobre la imagen PET/SPECT y se calcula el parámetro SUV o T/N dentro del VOI. Se suele utilizar el valor de máxima captación como valor representativo del tumor, ya que el valor máximo es independiente del tamaño del VOI dibujado, y solo depende del correcto posicionamiento del volumen de interés.

El análisis de las imágenes mediante VOI manuales también es aplicable para patologías relacionadas con el sistema dopaminérgico, donde se trata de evaluar el comportamiento de los ganglios basales. En este caso, se deben delimitar volúmenes de interés entorno al estriado en cada estudio. Si la lesión presenta un hipometabolismo muy acusado, será necesario basarse en una imagen anatómica previamente coregistrada, pudiendo utilizarse la RM o la TAC como imagen estructural de referencia.

Análisis de patologías con afectación difusa. En otras patologías que producen afectación en áreas más extensas del cerebro, la delimitación de VOI de forma manual es trabajosa e inexacta. Además, es necesario tener una hipótesis previa sobre las regiones en las que se espera encontrar diferencias. Una buena alternativa es la utilización de mapas de VOI estandarizados como el mapa de regiones llamado *Automated Anatomical Labeling (AAL)*⁵⁶ delimitado sobre el espacio MNI (fig. 14), disponible con el software gratuito MRICro (disponible en: www.cabiatl.com/mricro/). Para poder utilizar estas regiones es necesario realizar un pre-procesado sobre las imágenes. En concreto las imágenes deben normalizarse espacialmente, como se ha explicado anteriormente, utilizando programas como SPM.

Otra opción interesante es utilizar el software PVElab⁵⁷, que utiliza la RM del propio paciente para ajustar una plantilla de regiones a la anatomía característica del sujeto.

Análisis de los datos. Una vez obtenidos los parámetros específicos (SUV, T/N, DV, Ki, etc.) en los volúmenes de interés definidos, los datos deben analizarse para extraer conclusiones diagnósticas. Para los parámetros fisiológicos absolutos existen umbrales de normalidad establecidos, de forma que basta comparar el valor del parámetro con dicho umbral. En el caso de usar SUV, T/N u otros índices semicuantitativos, el umbral dependerá del protocolo de adquisición, reconstrucción y análisis de cada centro.

Por otro lado, los datos de distintos sujetos se pueden analizar estadísticamente con paquetes estadísticos como SPSS para determinar la existencia o ausencia de diferencias significativas en las áreas delimitadas por los VOI.

El análisis por regiones de interés cerebrales es sencillo en el caso de patologías focales y requiere mapas de regiones estandarizados para realizar un análisis más completo.

Análisis basado en vóxeles: SPM

El análisis basado en vóxeles permite abordar el análisis de las imágenes sobre el volumen cerebral completo, sin necesidad de establecer una hipótesis espacial previa. De esta forma, se amplía considerablemente el rango de exploración de las imágenes, dando lugar en muchos casos a resultados no esperados que revelan información sutil contenida en las imágenes, muy difícil de detectar mediante VOI. SPM⁵⁸ (*Statistical Parametric Mapping*, disponible en: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) es el programa más utilizado para este tipo de técnicas, dada su potencia, amplia disponibilidad y aparente facilidad de uso. El objetivo básico del método es la construcción de mapas estadísticos que evalúan hipótesis científicas a partir de neuroimágenes. Sin embargo, SPM realiza análisis estadísticos de gran complejidad y la interpretación de los resultados puede ser muy problemática.

Un estudio de imagen funcional mediante SPM requiere un tratamiento previo de las imágenes para que sean comparables vóxel a vóxel. Entonces, las imágenes están en disposición de incluirse en el estudio estadístico, que está estructurado en dos fases: análisis estadístico e inferencia estadística.

La metodología del análisis basado en vóxeles consiste en la construcción de mapas estadísticos que evalúan hipótesis científicas a partir de la imagen.

Procesamiento previo. El procesamiento previo incluye:

1. **Registro de imágenes.** Este paso sólo es necesario cuando se dispone de varias imágenes del mismo sujeto, ya sean de la misma o de distinta modalidad. Se puede realizar con distintos programas como SPM, PMOD, AIR, Analyze, etc.
2. **Normalización espacial.** En esta etapa se modifica la anatomía en los estudios PET/SPECT, para que coincida con un espacio estereotáctico (MNI) al tiempo que se conservan las características funcionales (actividad) de cada región cerebral (SPM, PMOD, etc.).
3. **Normalización del valor numérico.** Elimina la posible variabilidad global de captación entre las imágenes debida a factores que no son de interés en el estudio, como puede ser la dosis o el peso del sujeto (Analyze, PMOD, etc.).
4. **Filtrado.** Se aplica un suavizado gaussiano por el cual los vóxeles se promedian con sus vecinos, produciendo un suavizado de las imágenes más o menos pronunciado en función de un parámetro denominado FWHM. Como guía se suele utilizar la regla de que el FWHM sea al menos tres veces mayor que el tamaño del vóxel. En la práctica, se opta por valores del FWHM del filtro entre 8 y 12 milímetros (SPM).

De estos cuatro pasos, el más crítico es la normalización del valor numérico. Como es muy difícil controlar la cantidad de actividad que llega al cerebro tras la administración del radiofármaco, las imágenes de distintos sujetos pueden presentar diferencias entre sí asociadas a la actividad global. Dado que el SPM es un método para extraer efectos regionales, no globales, es necesario eliminar dicha variabilidad empleando valores de actividad relativos a una región de referencia, es decir, transformando la imagen en una imagen paramétrica semicuantitativa. El SPM ofrece varias opciones para normalizar respecto a la actividad global de todo el cerebro: AnCova y escalado proporcional (*proportional scaling*). El primero es un procedimiento aditivo y se emplea cuando las diferencias globales son pequeñas, mientras que el escalado proporcional es un método multiplicativo y se emplea cuando las diferencias globales pueden ser grandes, como es el caso de la PET o la SPECT. Para utilizar este tipo de normalizaciones respecto a la captación global, la lesión no debe afectar a zonas tan extensas como para que el valor medio de la

PET/SPECT se vea alterado. En ese caso, se debe normalizar respecto a una estructura cerebral no afectada por la patología estudiada, como el cerebelo o la protuberancia.

Sin embargo, si la imagen adquirida ha sido cuantificada previamente para obtener un parámetro fisiológico absoluto no es necesario aplicar este tipo de normalización.

Análisis e inferencia estadística: SPM. Para hacer un análisis con SPM, es fundamental tener clara la hipótesis de partida. La primera parte del análisis SPM consiste en trasladar esa hipótesis al programa, definiendo lo que en SPM se denomina matriz de diseño. Para ello, se seleccionan las imágenes del estudio y se definen todas las variables de interés.

Los estudios estadísticos que pueden efectuarse mediante SPM se dividen fundamentalmente en dos tipos: categóricos y factoriales.

Los estudios categóricos se utilizan para poner de manifiesto diferencias entre grupos, definidos por variables categóricas. Se trata de averiguar si la clasificación en grupos es la causa que provoca el comportamiento observado en las imágenes de la PET. El análisis que se debe seleccionar es un t-test si se trata de 2 grupos o un ANOVA si hay más de 2 grupos. El análisis más clásico es comparar un grupo control de individuos sanos con un segundo grupo de enfermos con una patología común. Un caso especial del ejemplo anterior es el de comparar un paciente concreto con un grupo de individuos sanos, lo cual constituye el problema típico que se presenta en la práctica clínica. En la *figura 18A* se presenta un t-test de 2 grupos, un paciente con Parkinson unilateral (el mismo paciente cuya imagen paramétrica se muestra en la *fig. 17*) comparado con sujetos sanos.

Si además de la variable categórica se incluyen otras covariables, es decir, variables cuantitativas que no son objeto del estudio pero que pueden influir en la función analizada, se debe seleccionar la opción «AnCova». Al introducir este tipo de datos como covariables, controlamos su posible efecto distorsionante. El ejemplo típico es la variable edad, ya que está demostrado que el metabolismo cerebral está afectado por la edad del sujeto. En la *figura 18B* se muestra un «AnCova» de 3 grupos (sujetos sanos, paciente con deterioro cognitivo ligero y pacientes con enfermedad de Alzheimer) con la edad considerada como covariable.

El segundo tipo básico de estudios SPM se denomina paramétrico o factorial. Estudian la relación entre las imágenes PET/SPECT y una variable clínica, como una escala de síntomas o el resultado de un test cognitivo. El mapa resultante mostrará aquellas regiones del cerebro cuya función correlaciona con la variable de interés. En este caso, se debe seleccionar un análisis de regresión lineal.

El SPM ofrece una gran cantidad de posibilidades de análisis, desde las pruebas estadísticas básicas ya mencionados (t-test, ANOVA, regresión lineal, etc.) hasta análisis complejos que combinan varias de ellas. Todos los tipos de análisis pueden ser englobados en un modelo general (el modelo lineal general o GLM), que es el utilizado por SPM para efectuar los cálculos matemáticos. Es este modelo se trata de expresar la imagen como una combinación lineal de variables explicatorias (las consideradas en el diseño) y un término de error.

Una vez estimado el modelo, SPM permite analizar de forma automática la contribución de cada efecto de forma separada, mediante la definición de un contraste. Este paso se denomina inferencia estadística. El resultado es una imagen cuyo valor en cada vóxel es el resultado del test estadístico y es un valor probabilístico, que representa la probabilidad de efectos significativos. A esta imagen se le denomina mapa paramétrico estadístico. El investigador debe establecer un umbral de p-valor, de manera que sólo se muestren en el mapa final los vóxeles con

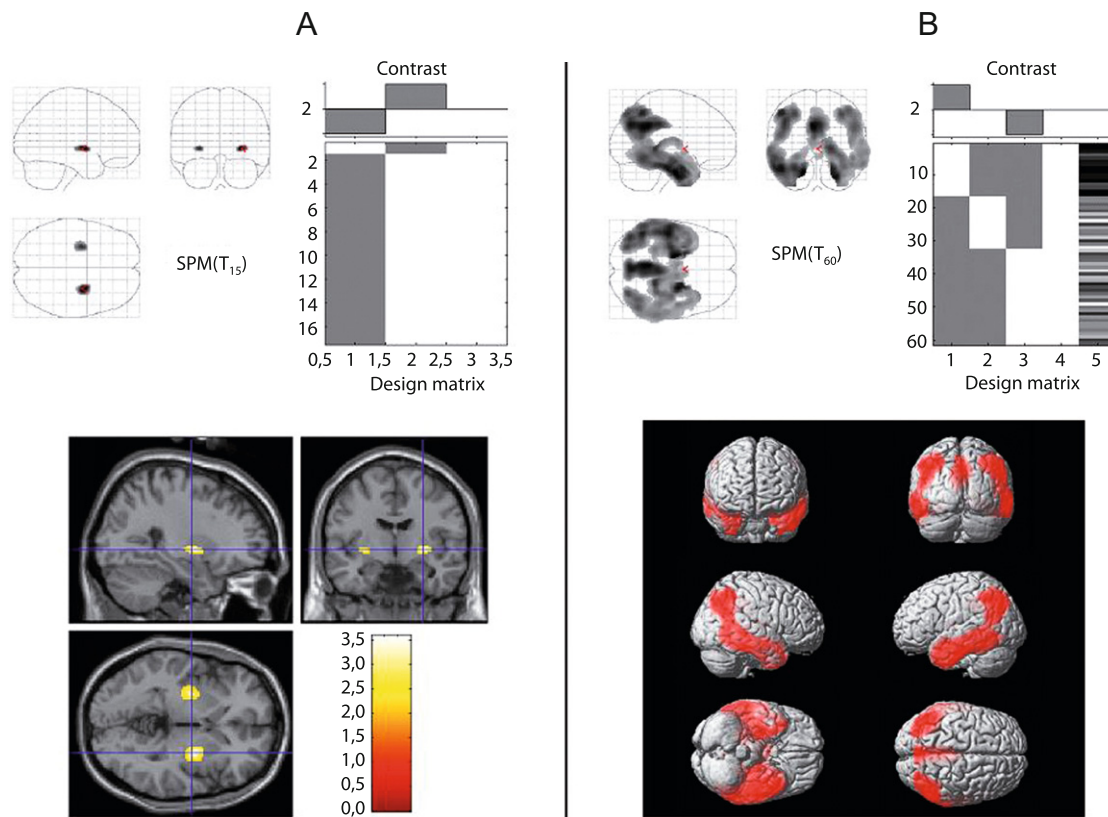


Figura 18. Análisis SPM. (A) SPM de imágenes paramétricas de Ki de PET-FDOPA: t-test Parkinson unilateral frente a sujetos sanos. B) SPM de FDG de 3 grupos: AnCova entre controles, DCL y Alzheimer considerando la edad como covariable. El contraste mostrado en la imagen es controles frente a Alzheimer.

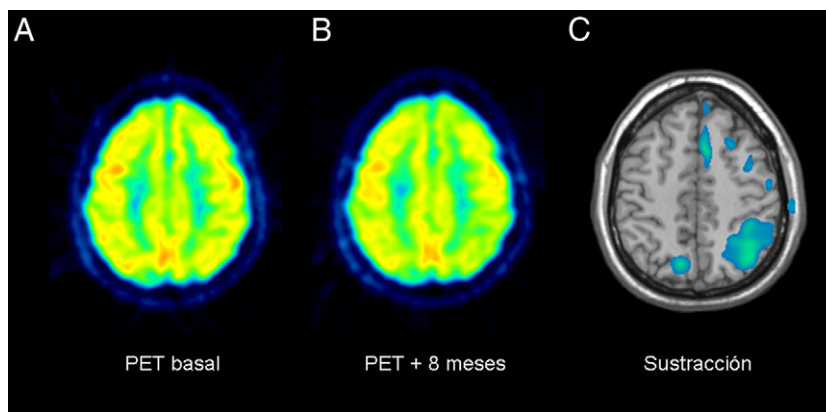


Figura 19. Análisis de sustracción de 2 estudios PET-FDG de un paciente con deterioro cognitivo ligero. La imagen de sustracción (C) muestra una disminución significativa ($> 2\sigma$) del metabolismo entre el estudio inicial (A) y el realizado 8 meses después (B).

un nivel de significación inferior al umbral. También se puede seleccionar un umbral de extensión espacial, de tal forma que grupos formados por un número de vóxeles contiguos menor que dicho umbral no aparezcan en el mapa estadístico final.

El SPM permite efectuar estudios categóricos para detectar diferencias regionales entre grupos, o factoriales para mostrar las regiones del cerebro cuya función correlaciona con una variable clínica.

Análisis basado en vóxeles: sustracción de imágenes

El SPM realiza estadística paramétrica y por lo tanto requiere un número de sujetos mayor de 2 y si se pretende obtener resultados con buena significación se necesita una $N > 10$. En

ocasiones, puede ser interesante comparar directamente dos imágenes del mismo sujeto, bien porque han sido adquiridas en distintas condiciones de incorporación (estudios de activación) o porque se ha repetido un estudio tras cierto tiempo en el que la patología del sujeto ha podido evolucionar por su propia naturaleza o remitir por la aplicación de cualquier tipo de terapia. En este caso, se puede hacer un análisis de sustracción. Se trata de restar las imágenes vóxel a vóxel y mostrar aquellas áreas que presenten diferencias estadísticamente significativas. Si se quiere refinar el procedimiento, se deberá comprobar si la variable de las diferencias sigue una distribución normal para considerar la significación a partir de media $\pm 2\sigma$ para distribuciones normales o a partir del percentil 95 para distribuciones que no siguen una distribución normal. En la figura 19 se muestra la sustracción de

2 estudios con PET de un paciente con deterioro cognitivo, adquiridos con varios meses de diferencia. Aunque las imágenes con PET parecen similares, al hacer la sustracción se aprecian diferencias a nivel parietal.

Esta sustracción está implementada en el método SISCOM⁵⁹ que permite localizar focos epileptógenos mediante el registro de dos estudios de SPECT (ictal e interictal) con la imagen de RM. La resonancia aporta la información estructural para la localización anatómica del foco.

La sustracción de imágenes permite estimar vóxel a vóxel las diferencias entre dos imágenes del mismo sujeto.

Bibliografía

- Zanzonico P. Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems. *Semin Nucl Med.* 2004;34:87–111.
- Fahey FH. Data acquisition in PET imaging. *J Nucl Med Technol.* 2002;30:39–49.
- Turkington TG. Introduction to PET instrumentation. *J Nucl Med Technol.* 2001;29:4–11.
- Humm JL, Rosenfeld A, del Guerra A. From PET detectors to PET scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1574–97.
- Casey ME, Nutt R. A multicristal, two-dimensional BGO detector system for positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1986;33:460–3.
- Muehllehner G, Karp JS. Positron emission tomography. *Phys Med Biol.* 2006;51:R117.
- Townsend DW. Positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008;38:152–66.
- Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med.* 2000;41:1051–5.
- Martínez MJ, Bercier Y, Schwaiger M, Ziegler SI. PET/CT Biograph Sensation 16. Performance improvement using faster electronics. *Nuklearmedizin.* 2006;45:126–33.
- Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med.* 2007;48:471–80.
- Budinger TF. Time-of-flight positron emission tomography: status relative to conventional PET. *J Nucl Med.* 1983;24:73–8.
- Conti M. State of the art and challenges of time-of-flight PET. *Phys Med.* 2009;25:1–11.
- Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med.* 1998;28:247–67.
- de Jong HW, van Velden FH, Kloet RW, Buijs FL, Boellaard R, Lammertsma AA. Performance evaluation of the ECAT HRRT: an LSO-LYSO double layer high resolution, high sensitivity scanner. *Phys Med Biol.* 2007;52:1505–1526.
- Jakoby B, Long M, Carr C, Townsend D. Physical performance of a new combined PET/CT scanner [Abstract]. *J Nucl Med.* 2007;48:46P.
- Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med.* 2003;33:166–79.
- Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys.* 1998;25:2046–53.
- Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med.* 2003;44:756–69.
- Miller TR, Wallis JW. Fast maximum-likelihood reconstruction. *J Nucl Med.* 1992;33:1710–1.
- Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging.* 1994;13:601–9.
- Defrise M, Kinahan PE, Townsend DW, Michel C, Sibomana M, Newport DF. Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. *IEEE Trans Med Imaging.* 1997;16:145–58.
- Puchal R. Reconstrucción tomográfica por métodos iterativos. *Rev Esp Med Nucl.* 2008;27:460–7.
- Comtat C, Kinahan PE, Defrise M, Michel C, Townsend DW. Fast reconstruction of 3D PET data with accurate statistical modeling. *IEEE Transactions on Nuclear Science.* 1998;45:1083–9.
- Panin VY, Kehren F, Michel C, Casey M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging.* 2006;25:907–21.
- Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booi J, Nobili F, Nägren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [(18)F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:2103–10.
- Van Laere K, Varrone A, Booi J, Vander Borgh T, Nobili F, Kapucu OL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:434–42.
- Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borgh T, Nägren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using (99m)Tc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:2093–2102.
- Darcourt J, Booi J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borgh T, Kapucu OL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:443–50.
- Levin CS. Primer on molecular imaging technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(Suppl 2):S325–45.
- Groch MW, Erwin WD. SPECT in the year 2000: basic principles. *J Nucl Med Technol.* 2000;28:233–44.
- Madsen MT. Recent advances in SPECT imaging. *J Nucl Med.* 2007;48:661–673.
- Mueller B, O'Connor MK, Blevis I, Rhodes DJ, Smith R, Collins DA, et al. Evaluation of a small cadmium zinc telluride detector for scintimammography. *J Nucl Med.* 2003;44:602–9.
- Garcia EV, Tsukerman L, Keidar Z. A new solid state, ultra fast cardiac multi-detector SPECT system. *J Nucl Card.* 2008;14:53.
- Lim CB, Chang LT, Jaszcak RJ. Performance analysis of three camera configurations for single photon emission computed tomography. *IEEE Trans on Nucl Sci.* 1980;27:559–68.
- Fahey FH, Harkness BA, Keyes Jr JW, Madsen MT, Battisti C, Zito V. Sensitivity, resolution and image quality with a multi-head SPECT camera. *J Nucl Med.* 1992;33:1859–63.
- Li J, Jaszcak RJ, Turkington TG, Metz CE, Gilland DR, Greer KL, et al. An evaluation of lesion detectability with cone-beam, fanbeam and parallel-beam collimation in SPECT by continuous ROC study. *J Nucl Med.* 1994;35:135–40.
- Hayashi M, Deguchi J, Utsunomiya K, Yamada M, Komori T, Takeuchi M, et al. Comparison of methods of attenuation and scatter correction in brain perfusion SPECT. *J Nucl Med Technol.* 2005;33:224–9.
- Blankespoor SC, Wu X, Kalki K, et al. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emission-transmission CT system: myocardial perfusion assessment. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1996;43:2263–74.
- Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008;49:1305–19.
- Patton JA, Turkington TG. SPECT/CT physical principles and attenuation correction. *J Nucl Med Technol.* 2008;36:1–10.
- O'Connor MK, Kemp BJ. Single-photon emission computed tomography/computed tomography: basic instrumentation and innovations. *Semin Nucl Med.* 2006;36:258–66.
- Halpin SFS. Brain imaging using multislice CT: a personal perspective. *Br J Radiology.* 2004;77:S20–6.
- Bammer R, Skare S, Newbould R, Liu C, Thijs V, Ropele S, et al. Foundations of advanced magnetic resonance imaging. *NeuroRx.* 2005;2:167–96.
- Schaefer PW, Grant PE, Gilberto R. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000;217:331–45.
- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics.* 2006;26:S205–23.
- Fayed-Miguel N, Castillo-Blandino J, Medrano-Lin J. Perfusión por resonancia magnética: bases físicas y aplicación clínica. *Rev Neurol.* 2010;50:23–32.
- Cousins JP. Clinical MR spectroscopy: fundamentals, current applications and future potential. *AJR.* 1995;164:1337–47.
- Burstcher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:560–7.
- Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics.* 2006;26:S173–89.
- Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest.* 2003;112:4–9.
- Keyes Jr JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nuclear Med.* 1995;36:1836–9.
- Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5:584–90.
- Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cerebral Blood Flow Metabolism.* 1996;16:834–40.
- Ichise M, Ballinger JR, Golan H, Vines D, Luong A, Tsai S, et al. Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J Nuclear Med.* 1996;37:513.
- Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage.* 1996;4:153–8.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15:273–89.
- Rask T, Svarer C, Dyrby T, Comerchi M, Berkouk K, Baron J, et al. PVELab: Software for correction of functional images for partial volume errors.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1994;2:189–210.

59. O'Brien T, So E, Mullan B. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*. 1998;50:445.
60. Herscovitch P, Markham J, Raichle M. Brain blood flow measured with intravenous H₂¹⁵O.: I. theory and error analysis. *J Nuclear Medicine*. 1983; 24:782.
61. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983;3:1–7.
62. Huang S, Phelps M, Hoffman E, Sideris K, Selin C, Kuhl D. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism*. 1980;238:E69.