

Quantificação absoluta em SPECT cerebral

Sofia Alexandra Diogo Chaves

Mestrado em Física médica
Departamento de Física e Astronomia
2014

Orientador

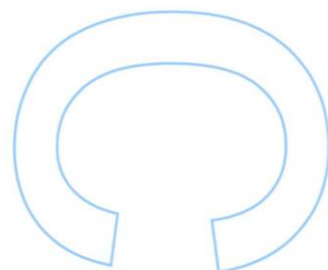
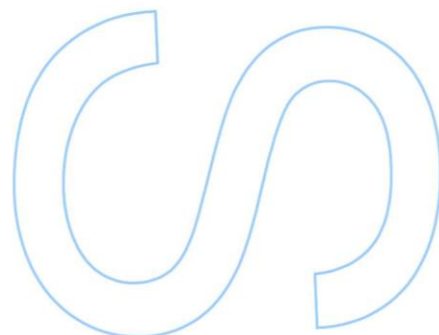
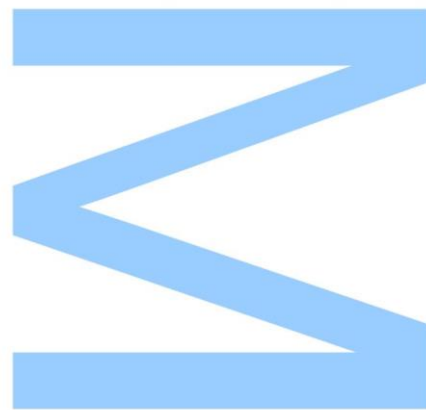
Nuno Ferreira

Professor Auxiliar, Instituto Biomédico de Investigação de
Luz e Imagem (IBILI – FMUC)

Coorientador

Francisco Caramelo

Professor Auxiliar, Instituto Biomédico de Investigação de
Luz e Imagem (IBILI – FMUC)





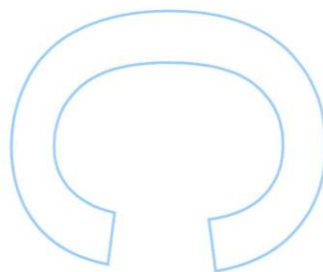
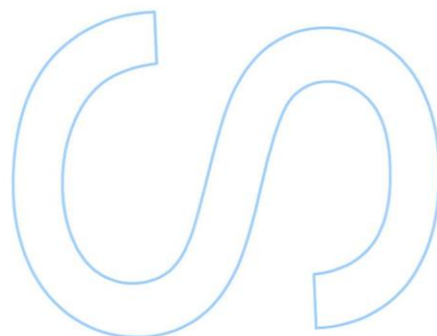
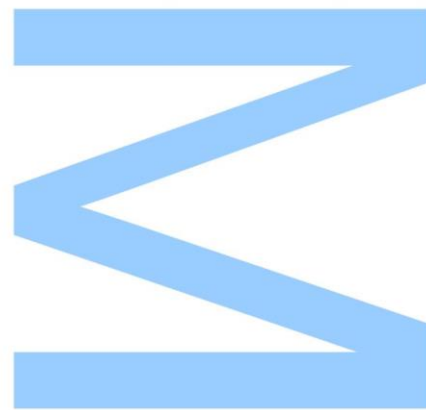
iBili



SÃO JOÃO

U. PORTO
FC FACULDADE DE CIÊNCIAS
UNIVERSIDADE DO PORTO

Todas as correções determinadas
pelo júri, e só essas, foram efetuadas.
O Presidente do Júri,
Porto, ____/____/____



Agradecimentos

Quero expressar os meus melhores agradecimentos e o meu profundo reconhecimento a todos aqueles que de alguma forma contribuíram, directa ou indirectamente, para a concretização deste trabalho:

Ao Doutor Nuno Ferreira e ao Doutor Francisco Caramelo agradeço a orientação científica, o incentivo, a confiança depositada, a disponibilidade e o apoio ao longo de todo o trabalho, desde a concepção do projeto, aos momentos de desânimo pelos resultados e, em especial, durante a escrita da tese e revisão final;

Ao Director do serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar de S. João, Dr. Jorge Pereira, um obrigada pela confiança e apoio sempre constante, que muito contribuíram para o resultado final que aqui apresento, bem como a disponibilização das instalações e de todos os recursos postos à disposição, durante a execução prática deste trabalho;

Ao Professor Doutor João José Pedroso de Lima agradeço pela orientação inicial disponibilizada no arranque deste trabalho;

A toda a equipa de profissionais do serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar de S. João agradeço a troca de ideias, a ajuda concreta e o apoio a vários níveis;

À General Eletric, GE®, na pessoa de Maria Rívero, pela disponibilidade do fantoma cerebral, que só assim foi possível realizar as experiências;

A todos os meus amigos, tenho a agradecer a amizade, carinho, apoio, incentivo e coragem que sempre me deram em todos os momentos;

Finalmente, agradeço à minha família, em especial aos meus Pais e Irmãos, pela presença sempre atenta, amor, carinho dedicado, compreensão, ajuda, apoio, incentivo e encorajamento que sempre me deram ao longo da minha vida.

A eles Muito Obrigada!

Resumo

A quantificação absoluta da concentração de atividade característica da biodistribuição tridimensional de um radiofármaco é um dos maiores desafios da Medicina Nuclear (MN). O surgimento de equipamentos multimodais aliado à evolução nos algoritmos de reconstrução, bem como o desenvolvimento de técnicas de correção dos diferentes fenômenos físicos que podem degradar as imagens de MN, tornou possível atingir de erros de quantificação absoluta de $\pm 10\%$.

A presente tese tem como objetivo avaliar e testar o efeito das várias correções disponíveis no serviço de MN do Centro Hospitalar de S. João, no processo de quantificação absoluta das imagens. Para tal, foi efetuada a correção de atenuação, pelo método de Chang e pelos mapas de atenuação gerados pelos dados do CT (*Computed Tomography*), e a correção de radiação dispersa, pelo método DEW (*Dual-Energy Window*). Foram realizadas aquisições com fantasmas que garantem uma situação conhecida e pré-determinada, nomeadamente o fantoma Jaszczak com uma esfera de volume $33,5 \text{ cm}^3$ e o fantoma cerebral dos núcleos estriados. O fator de calibração, que permite a conversão do valor das contagens em atividade, corresponde ao valor da sensibilidade da câmara gama.

Os resultados obtidos demonstram que é essencial a correção das imagens. A correção de atenuação com os mapas gerados dos dados do CT mostrou-se superior comparativamente à correção de atenuação pelo método de Chang.

Com a aplicação de todas as correções, para o fantoma Jaszczak a percentagem de erro relativo obtida foi de $-0,78\%$ a $+3,91\%$ para o ^{123}I e para -8% a $+8\%$ para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. A quantificação dos núcleos estriados do fantoma cerebral obteve erros superiores. Dado o volume destes órgãos é possível que sofram do efeito do volume parcial, o que se reflete nos valores obtidos.

Para garantir a exatidão na quantificação absoluta é necessário estudar os recursos disponíveis nos serviços para estabelecer um conjunto de procedimentos bem definidos e inseridos na rotina clínica, que permitam minimizar os erros associados.

A presente tese é um primeiro passo para estabelecer um protocolo que se demonstre adequado à realidade clínica tendo em conta os recursos atualmente disponíveis nos serviços de MN.

Abstract

One of the biggest challenges of Nuclear Medicine (NM) is the absolute quantification of the concentration of activity, characteristic of the three-dimensional biodistribution of a radiopharmaceutical.

The emergence of multi-modal equipment combined with the progress in the image reconstruction algorithms as well as the development of techniques for correcting different physical phenomena that can degrade NM images has made it possible to achieve absolute quantification errors of $\pm 10\%$.

This thesis aims to evaluate and test the effect of several adjustments available made in the image quantification process at the NM service of the Centro Hospitalar de S. João. The attenuation correction by the methods of Chang and CT (Computed Tomography), and the scattering correction by the DEW (Dual-Energy Window) method were used.

Acquisitions were taken with phantoms that ensure a known and predetermined status: the Jaszczak phantom with a sphere of 33.5 cm^3 volume and the anthropomorphic brain phantom with striated nuclei. The calibration factor, that allows the conversion of the value of counts into concentration of activity, corresponds to the value of the sensitivity of the gamma camera.

The results demonstrate that it is essential to apply data corrections to the images. The correction using attenuation maps generated from the CT data was superior the one obtained by the method of Chang.

With the application of all corrections to the Jaszczak phantom the relative error varied between -0.78% and $+ 3.91\%$ for ^{123}I and between -8% and $+ 8\%$ for $^{99\text{m}}\text{Tc}$. The quantification of striatal nuclei in the brain phantom achieved high errors, likely due to the small volume of the striatal nuclei, which produces high partial volume effect errors. For the accurate absolute quantification in clinical routine, it is necessary to study the resources available at the service in order to set up well-defined procedures aiming to minimize the associated errors.

This thesis is the first step to establish a suitable protocol to clinic reality, taking into account the recourses actually available in NM services.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de acrónimos e abreviaturas	xv
Capítulo 1	1
Introdução	1
1.1 Motivação e Objetivos	4
1.2 Estrutura da tese	4
Capítulo 2	7
Quantificação absoluta na Medicina Nuclear	7
2.1. Estado da arte da quantificação absoluta	10
2.2 Fatores que afetam a quantificação absoluta	13
2.2.1 Métodos de Reconstrução de imagem de SPECT	13
2.2.1.1 OSEM.....	17
2.2.2 Fenómenos físicos que interferem na quantificação absoluta	18
2.2.2.1-Atenuação fotónica.....	18
2.2.2.2 Correção de Atenuação.....	20
2.2.2.3 Radiação Dispersa	24
2.2.2.4 Correção da Radiação Dispersa (CRD).....	26
2.2.2.5 Efeito de Volume Parcial	28

2.3. Determinação do Fator de Calibração	29
Capítulo 3	32
Materiais e Métodos.....	32
3.1 Instrumentação.....	32
3.2 Fantomas	34
3.2.2 Fantoma cerebral dos núcleos estriados.....	35
3.3 Aquisição e Processamento das imagens	36
3.4 Determinação da sensibilidade da gama-câmara (Fator de Calibração).....	39
Capítulo 4	44
Resultados experimentais.....	44
4.1 Fator de Calibração - Sensibilidade da Gama Câmara	44
4.2 Resultados da quantificação absoluta.....	45
4.2.1 Fantoma Jaszczak com esfera de volume de 33,5 cm ³	46
4.2.1.1 Influência das diferentes combinações entre o número de iterações e <i>subsets</i> na reconstrução das imagens com o OSEM.	49
4.2.2 Fantoma cerebral dos núcleos estriados.....	51
Capítulo 5	58
Discussão dos resultados.....	58
5.1 Fator de calibração.....	59
5.2 Método de reconstrução OSEM – Número de iterações e <i>subsets</i>	60
5.3 Efeitos das correções dos fenômenos físicos.....	61
5.3.1 Influência da correção de atenuação	62
5.3.2 Influência da correção de radiação dispersa	63
5.3.3 Influência da definição das VOI/ROI e do Efeito do volume parcial	65
Capítulo 6	70
Conclusões e sugestões para trabalho futuro	70
6.1 Conclusões	70
6.2 Sugestões para trabalho futuro	71
Referências bibliográficas.....	74

Lista de Tabelas

Tabela 2.1: Potenciais indicações clínicas para a quantificação absoluta em SPECT (Tabela adaptada de Bailey <i>et al.</i> , 2013).....	9
Tabela 2.2: Quadro síntese dos principais estudos realizados sobre quantificação absoluta.....	12
Tabela 3.1: Resolução espacial da Gama-Câmara onde se efectuou a aquisição das imagens.....	33
Tabela 3.2: Concentração de atividades, em MBq cm ⁻³ , da esfera de 33,5 cm ³ de volume colocada no fantoma Jaszczak sem atividade de fundo para os diferentes ensaios (E) realizados para os dois isótopos em estudo.....	35
Tabela 3.3: Concentração de atividades, em MBq cm ⁻³ , dos núcleos estriados (N1, N2, N3, N4) e respetivo valor de fundo do fantoma para os diferentes ensaios (E).....	36
Tabela 3.4: Parâmetros de aquisição do SPECT e CT	36
Tabela 3.5: Valores dos picos de energia e respetiva janela de energia utilizados na aquisição das imagens.	37
Tabela 3.6: Combinações de iterações e <i>subsets</i> utilizados na reconstrução com OSEM das imagens da esfera do fantoma Jaszczak.	38
Tabela 4.1: Valores médios da sensibilidade e desvios padrão das experiências realizadas	45
Tabela 4.2: Comparação para os ensaios (E) com ¹²³ I entre a atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada através da tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa.....	47
Tabela 4.3: Comparação para os ensaios (E) com ^{99m} Tc entre a atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada pela tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa.....	47

Tabela 4.4: Comparação entre a concentração de atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada pela tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 *subsets*) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa para os 4 ensaios do fantoma cerebral com ^{123}I 53

Tabela 4.5: Comparação entre a concentração de atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada pela tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 *subsets*) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa para os 4 ensaios do fantoma cerebral com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 54

Tabela 5.1: Comparação do volume e dos erros de quantificação absoluta para as 6 esferas de diferentes volumes para as diferentes correções aplicadas para o ^{123}I 67

Tabela 5.2: Comparação do volume e dos erros de quantificação absoluta para as 6 esferas de diferentes volumes para as diferentes correções aplicadas para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. . 67

Lista de Figuras

Figura 2.1 – Princípio da aquisição tomográfica em SPECT e considerações geométricas. Em cada ângulo, a informação obtida é a projeção da distribuição da radioatividade no detetor. Embora se saiba qual a direção do fóton incidente, não é possível determinar a distância entre detetor e local de emissão do fóton (Bruyant, 2002).	14
Figura 2.2 – Esquema geral de um algoritmo de reconstrução iterativo. Tendo como partida uma determinada distribuição de radioatividade, projeções estimadas são construídas através da projeção. Estas são comparadas com as projeções medidas e uma matriz de correção é construída. A estimativa de reconstrução é então atualizada quer por soma quer por multiplicação e torna-se o ponto de partida para a próxima iteração (Zaidi, 2006).	15
Figura 2.3 – Efeito de atenuação e dispersão dos fótons. (Figura adaptada de IAEA, 2014)	19
Figura 2.4 – Geometria de uma retro-projeção atenuada definida para o raio que passa através do objeto em que o pixel j , tem uma concentração de radionuclídeo, f_j , e coeficiente de atenuação linear μ_j (Zaidi, 2006)	23
Figura 2.5 – Modelo bi-linear usado para converter HU para coeficientes de atenuação linear para o ^{99m}Tc . (Patton e Turkington, 2008).....	24
Figura 2.6 – Opções para correção da radiação dispersa. A – subtrair a radiação dispersa medida ou modelada às projeções antes da reconstrução; B – incorporar um modelo de dispersão numa etapa da reconstrução; C – incluir a dispersão modelada nas duas etapas da reconstrução; D – incluir a radiação dispersa modelada numa etapa da reconstrução como uma matriz dupla (Hutton <i>et al.</i> , 2011).	26
Figura 2.7 – A: Espectro de energia para o ^{99m}Tc com a contribuição da radiação dispersa (<i>scatter window</i>) e dos fótons primários (<i>photopeak window</i>). B: Janelas de energias definidas segundo o método de correção DEW.....	27

Figura 2.8 – Ilustração do <i>spill-out</i> e <i>spill-in</i> do efeito de volume parcial. No fenómeno de <i>spill-out</i> ocorre uma sub-estimativa da atividade de uma região, enquanto que no fenómeno de <i>spill-in</i> dá-se um sobre- estimativa da atividade (IAEA, 2014).	29
Figura 3.1 - Fantoma cerebral dos núcleos estriados Alderson.	35
Figura 3.2 – Roí's dos núcleos estriados desenhadas (azul) nos cortes transversais das imagens de fusão de SPECT com o CT no AMIDE®.	38
Figura 3.3 - Exemplo da VOI (amarelo) da esfera de 33,5 cm ³ desenhada nas imagens de fusão de SPECT com o CT no AMIDE® – corte transversal, coronal e sagital.	39
Figura 3.4 - Exemplo da VOI (vermelho) desenhada nas imagens de fusão de SPECT e CT no AMIDE® para determinação da sensibilidade volumétrica – corte transversal, coronal e sagital.	40
Figura 3.5 – Esquema representativo da determinação da sensibilidade planar da câmara gama (Early e Sodee, 1995).	41
Figura 3.6 – Imagens da sensibilidade planar da fonte nas várias posições no detetor (centro, esquerda, direita, inferior e superior) com as respetivas ROI (a azul) e ROI de fundo (a verde), adquiridas na Infinia-Hawkeye 4.	41
Figura 4.1 – Linha de perfil das contagens correspondente às várias concentrações de atividade na esfera (corte transversal) nas imagens reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets) com correção de atenuação com CT e correção de radiação dispersa no AMIDE®.	46
Figura 4.2 – Erro relativo, em percentagem, na quantificação absoluta para o ^{99m} Tc na tomografia reconstruída pelo método de reconstrução OSEM (2 iterações e 10 subsets) para os diferentes esquemas de correção.	48
Figura 4.3 – Erro relativo, em percentagem, na quantificação absoluta para o ¹²³ I na tomografia reconstruída pelo método de reconstrução OSEM (2 iterações e 10 subsets) para os diferentes esquemas de correção.	48
Figura 4.4 – Valor do erro (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para as diferentes combinações de iterações (i) e subsets (s) utilizados na reconstrução com o método OSEM para as diferentes correções aplicadas na esfera inserida no fantoma Jaszczak para ¹²³ I.	49
Figura 4.5 – Valor do erro (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para as diferentes combinações de iterações (i) e subsets (s)	

utilizados na reconstrução com o método OSEM para as diferentes correções aplicadas na esfera inserida no fantoma Jaszczak para ^{99m}Tc	50
Figura 4.6 – Síntese dos erros de quantificação absoluta para as várias combinações de iterações (i) e <i>subsets</i> (s) utilizados na reconstrução com OSEM com correção de atenuação (CT) e CRD para ^{123}I e para ^{99m}Tc	50
Figura 4.7 – A: VOI dos núcleos estriados no corte transversal obtidas no AMIDE®;	51
Figura 4.8 – Linha de perfil, para os ensaios dos dois isótopos em estudo, da atividade nos núcleos estriados do fantoma cerebral num corte transversal para diferentes correções aplicadas nas imagens reconstruídas pelo método OSEM (2 iterações e 10 <i>subsets</i>).	52
Figura 4.9 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 1 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	54
Figura 4.10 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 2 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	55
Figura 4.11 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 3 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	55
Figura 4.12 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 4 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	55
Figura 4.13 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 5 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	56
Figura 4.14 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 6 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	56
Figura 4.15 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 7 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.	56

Figura 4.16 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 8 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.....	57
Figura 5.1 – Corte transversal das seis esferas de volumes diferentes e respectivas VOI's (a laranja) definidas no AMIDE® nas imagens de fusão de SPECT com o CT que foram reconstruídas pelo método OSEM (2 iterações e 10 <i>subsets</i>).	66
Figura 5.2 – Linha de tendência (curva a vermelho) entre o CR e o diâmetro das esferas (20mm , 26,5mm, 28mm, 38mm, 39mm e 47mm) com R^2 de 0,98 para ^{123}I e 0,99 para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (gráficos elaborados no <i>R project for Statiscal Computing</i> , vs 2.14.2).	66

Lista de acrónimos e abreviaturas

AMIDE	<i>A Medical Image Data Examiner</i>
ANNs	<i>Artificial Neural Networks</i>
CA	Correção de Atenuação
CEVP	Correção do Efeito do Volume Parcial
CFOV	<i>Center Field of View</i>
CR	Coeficiente de Recuperação
CRD	Correção de Radiação Dispersa
CT	Tomografia Computadorizada (do inglês, <i>Computed Tomography</i>)
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
DEW	Correção de Janela Dupla (do inglês, <i>Dual-Energy-Window</i>)
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EM	<i>Expectation Maximization Algorithm</i>
ESSE	Estimação Efectiva da Dispersão da Fonte (do inglês, <i>Effective Source Scatter Estimation</i>)
PVE	Efeito do volume parcial (do inglês, <i>Partial Volume Effect</i>)
FBP	Retroprojeção Filtrada (do inglês, <i>Filtered Back – Projection</i>)
FC	Fator de Calibração
FWHM	Largura Total a Meia Altura (do inglês, <i>Full-Width at Half Maximum</i>)
HU	<i>Hounsfield Units</i>
LEHR	<i>Low Energy Hight Resolution</i>
MLEM	<i>Maximum-Likelihood Expectation Maximization</i>
MN	Medicina Nuclear
NEMA	<i>National Electrical Manufacturer's Association</i>
OSEM	<i>Ordered Subsets Expectation Maximization</i>
PET	Tomografia por emissão de positrões (do inglês, <i>Positron Emission Tomography</i>)
RC	Coeficiente de recuperação (do inglês, <i>Recovery Coeficient</i>)

ROI	Região de Interesse (do inglês, <i>Region of Interest</i>)
sCorr	Sem correções
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
S _{vol}	Sensibilidade volumétrica
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
TEW	Correção de janela tripla (do inglês, <i>Triple-Energy Window</i>)
TDCS	<i>Transmission-Dependent Convolution Subtraction</i>
UFOV	<i>Useful Field of View</i>
VOI	Volume de Interesse (do inglês, <i>volume of interest</i>)

Capítulo 1

Introdução

O conhecimento da fisiologia humana teve um grande avanço com o aparecimento e desenvolvimento de técnicas de imagiologia que possibilitam documentar e aprofundar, desde o nível sistémico até ao nível molecular, os processos dinâmicos e funcionais que caracterizam e são essenciais no funcionamento do organismo humano.

A Medicina Nuclear (MN) assume, cada vez mais, um importante papel nesta área através da introdução de novas moléculas, que marcadas com um isótopo radiativo, são capazes de mimetizar os processos fisiológicos e fisio-patológicos permitindo diagnosticar mais precocemente e com maior rigor sem para isso alterar os processos em estudo.

A Organização Mundial de Saúde, no seu *Joint IAEA / WHO Expert Committee Report nº492 de 1972*, define a MN como “a especialidade que se ocupa do diagnóstico, tratamento e investigação médica mediante o uso de radioisótopos como fontes radioactivas”. O princípio fundamental da MN consiste em administrar um radiofármaco (composto químico formado por um isótopo radiativo acoplado a um fármaco que possui uma afinidade específica para determinado órgão) a um paciente, que vai emitir radiação e deste modo permite determinar a sua concentração e localização através da deteção com um detetor de radiação apropriado, por exemplo a Câmara Gama. As imagens da MN traduzem a biodistribuição do radiofármaco no

paciente e são caracterizadas por ter uma baixa resolução espacial mas alta sensibilidade quando comparadas com as imagens de outras modalidades imagiológicas.

Com a evolução computacional aliada ao desenvolvimento de novos sistemas de aquisição de imagens e instrumentação, surgiram os sistemas híbridos que integram na MN, nomeadamente no SPECT (do inglês, *single photon emission computed tomography*) e no PET (do inglês, *positron emission tomography*), outras modalidades de imagens médicas como a tomografia computadorizada (CT, do inglês, *computed tomography*), a ressonância magnética e mais recentemente a tomografia óptica por fluorescência. O número crescente de estudos, em diferentes áreas clínicas, demonstram o valor acrescentado dos sistemas híbridos em relação aos métodos de imagens individuais uma vez que aumentam a exatidão no diagnóstico (Buck *et al.*, 2008; IAEA, 2008). A combinação das modalidades de diagnóstico permite aliar a sensibilidade e a resolução espacial, fornecendo informação fisiológica e anatómica complementar, útil para caracterizar a biodistribuição dos radiofármacos. Os dados da CT podem também ser usados para a correção de atenuação e optimização das imagens de SPECT (Mariani *et al.*, 2010; Mankoff e Pryma, 2014).

O crescimento da especificidade no tratamento criou a necessidade da existência de métodos que caracterizem a gravidade da doença (prognóstico), prevejam a resposta ao tratamento (previsão) e monitorizem a eficácia do tratamento (resposta) (Mankoff e Pryma, 2014). Desta forma, o alvo da imagiologia funcional passou a abranger estes três aspetos através da caracterização do estado da doença ou previsão do seu comportamento, permitindo uma terapêutica cada vez mais individualizada. A capacidade da MN em quantificar *in vivo* a distribuição do radiofármaco é um grande avanço neste sentido. A quantificação da concentração de atividade, isto é, a quantidade de radioatividade do radiofármaco na MN pode ser realizada de duas formas: quantificação relativa e quantificação absoluta. Independentemente do método usado, a quantificação permite fornecer ao clínico informação adicional para a interpretação do exame tornando a análise mais objetiva e, portanto, aumenta a confiança e reprodutibilidade do relatório clínico (Fleming *et al.*, 2004; Tossici-Bolt *et al.*, 2006; Bailey e Willowson, 2013).

Na prática actual, a quantificação geralmente é baseada em índices simplificados que procuram reflectir os processos fisiológicos – quantificação relativa. A quantificação relativa consiste na comparação relativa de valores de captação (contagens) entre uma região de interesse (ROI, do inglês, *region of interest*) dos órgãos em estudo e uma região de captação do radiofármaco não específica (ROI do “fundo”) requerendo

menor quantidade de dados adquiridos, o que se traduz num processo mais rápido e simples.

Na prática clínica, a semi-quantificação que se efetua na cintigrafia dos núcleos da base com ^{123}I -Ioflupano ou com ^{123}I -Iodobenzamide é uma quantificação relativa, ou seja, é realizado o quociente entre o número de contagens da ROI delineada nos núcleos da base e uma ROI desenhada na região occipital que corresponde ao “fundo” (Darcourt *et al.*, 2009; Van Laere *et al.*, 2009). A definição das ROI's pode ser realizada por diferentes métodos, normalmente é obtida por um processo de segmentação baseado num *threshold*, sendo este aspeto explorado em vários estudos, de modo a ser independente do operador e introduzir menos erros nos resultados (Koch *et al.*, 2005; Zubal *et al.*, 2007, Söderlund *et al.*, 2013). O valor obtido é comparado com uma base de dados de exames normais, que deve ser específica para cada população, e assim é determinado se há diminuição da captação dos núcleos da base que pode ser indicativa de patologia. Contudo, segundo as *guidelines* da EANM (*European Association of Nuclear Medicine*) a interpretação deste exame deve basear-se na avaliação visual que é mais importante que os resultados da avaliação quantitativa (Darcourt *et al.*, 2009; Van Laere, K. *et al.*, 2009). Para os serviços de MN que utilizam diferentes sistemas de deteção com resoluções diferentes, protocolos de aquisição e métodos de reconstrução diferentes, os resultados quantitativos serão diferentes (Koch *et al.*, 2006; Tossici-Bolt *et al.*, 2011).

A capacidade de quantificar em termos absolutos permite determinar, ou melhor, estimar o valor de concentração de atividade real. Este é atualmente um dos grandes desafios da MN convencional e será um grande avanço quando for possível implementar, de forma rotineira, quantificações absolutas da concentração de atividade da biodistribuição do radiofármaco a partir das imagens adquiridas. Os avanços tecnológicos, quer na área da reconstrução da imagem quer dos equipamentos, como já referido anteriormente, assim como o desenvolvimento de técnicas de correção dos vários efeitos que degradam a imagem, tornou possível o surgimento dos primeiros estudos científicos que abordam este tema.

A realização da quantificação absoluta poderá permitir comparar estudos realizados em diferentes serviços de Medicina Nuclear desde que se efectue a calibração do sistema de aquisição e respetivas correções. Outra potencialidade deste método de quantificação é a comparação de exames realizados em tempos diferentes, o que possibilita um seguimento mais objetivo da eficácia do tratamento num determinado paciente. Em determinadas terapias com isótopos radiativos pode tornar possível o cálculo individual mais exato da atividade do isótopo a administrar (Ritt *et al.*, 2011).

No caso específico da cintigrafia dos núcleos da base, consoante o radiofármaco administrado, permitiria avaliar de forma directa e simples a captação dos receptores da dopamina pré ou pós-sinápticos nos núcleos caudado e putamen, inferindo a presença de doença de Parkinson ou a diferenciação com outras doenças que possuem sintomatologia semelhante. A quantificação absoluta oferece uma adjuvante não subjectiva para a interpretação visual e pode ser particularmente útil para avaliar reduções subtis dos núcleos da base, permitindo desta forma uma deteção precoce da doença e controlo da sua progressão. Contudo, este tipo de quantificação dos transportadores de dopamina implica modelação farmacocinética do radiofármaco, com colheitas de sangue arterial e aquisições SPECT dinâmicas, algo que pode não ser compatível com a rotina clínica de um normal serviço de MN (Tossici-Bolt *et al.*, 2011).

1.1 Motivação e Objetivos

A aquisição SPECT é extremamente útil e largamente usada na MN e atingirá a sua potencialidade máxima quando for implementada concomitantemente a quantificação absoluta. Para isso é preciso ter em conta os vários fatores que degradam a qualidade das imagens e procurar corrigi-los.

A presente tese tem como objetivo avaliar e testar o efeito das várias correções disponíveis, nomeadamente a correção de atenuação, por dois métodos distintos, e a correção de radiação dispersa, no processo de quantificação das imagens. Para isso foram feitas aquisições com fantasmas que garantem uma situação conhecida e pré-determinada.

1.2 Estrutura da tese

A presente Dissertação encontra-se estruturada em cinco capítulos. Assim, descreve-se de seguida, sucintamente, o tema central de cada um dos capítulos:

- Capítulo 1: introdução do tema de forma a contextualizar o leitor com o projeto, expondo os objetivos e a motivação bem como a importância do trabalho aqui apresentado;

- Capítulo 2: descrição dos conceitos teóricos que servem de suporte à Dissertação, nomeadamente métodos de reconstrução tomográfica e os fatores que afetam o processo de quantificação das imagens médicas. Neste capítulo faz-se também um levantamento do estado de arte mencionando os principais trabalhos desenvolvidos nesta área até ao momento presente.
- Capítulo 3: descrição dos métodos e materiais utilizados para a realização deste trabalho;
- Capítulo 4: apresentação dos resultados obtidos;
- Capítulo 5: discussão dos resultados;
- Capítulo 6: apresentação das conclusões obtidas com a realização deste trabalho e possíveis desenvolvimentos futuros.

Capítulo 2

Quantificação absoluta na Medicina Nuclear

A tomografia por emissão do fotão simples (SPECT) é uma técnica de diagnóstico por imagem que traduz a distribuição tri-dimensional (3D) de um radiofármaco num paciente.

A quantificação absoluta da distribuição 3D de um radiofármaco num paciente é atualmente um dos maiores desafios da medicina nuclear convencional.

Durante muito tempo não era reconhecida a capacidade de realizar quantificação absoluta nos estudos de SPECT daí que o progresso técnico nesta área tenha sido consideravelmente mais lento. Com o surgimento de gama-câmaras com CT, a evolução nos algoritmos de reconstrução e o desenvolvimento de técnicas de correção dos diferentes fenómenos físicos que podem degradar a imagem tornou possível falar-se de quantificação absoluta em SPECT e deixou de ser um domínio exclusivo da Tomografia por Emissão de Positrões (PET) (Bailey e Willowson, 2013). Seret *et al.* (2012) compararam a capacidade quantitativa das gamas-camaras disponíveis comercialmente e concluíram que para objetos cujas dimensões excedam várias vezes a resolução espacial dos aparelhos a quantificação parece ser possível dentro dos limites de erro de 10%. Contudo, o desafio de quantificar em SPECT mantém-se devido à dificuldade de compensar a imagem dos fatores degradantes, como a atenuação, a dispersão, a resolução espacial limitada e a baixa sensibilidade (Zaidi e El Fakhir, 2008).

A determinação absoluta da atividade do radiofármaco em bequerel por volume de interesse (MBq/cm^3) pode proporcionar vantagens significativas sobre as medições relativas, aumentando a precisão no diagnóstico nos estudos de SPECT. Com a quantificação absoluta é possível comparar dois estudos de SPECT em tempos diferentes (por exemplo a resposta ao tratamento no seguimento dos pacientes) e determinar quantitativamente a alteração na captação do radiofármaco. Outra indicação clínica que beneficia da quantificação absoluta é a dosimetria individualizada para planeamento e monitorização de terapias com radionuclídeos aplicados internamente como por exemplo, terapêutica hepática com microesferas de ^{90}Y , entre outras. Dewaraja *et al.* (2009) salientam a importância de SPECT na dosimetria para terapia com ^{131}I -tositumomab. Pereira *et al.* (2010) em diferentes fantomas – fantoma cardíaco, torso, Jaszczak com esferas de vários volumes – demonstraram a primazia da quantificação em SPECT sobre a quantificação em imagens planares.

Um dos grandes benefícios de imagens quantitativas é maior precisão quantitativa, a qualidade da imagem e/ou a capacidade de diagnóstico. A quantificação absoluta pode permitir melhorar decisões diagnósticas ou terapêuticas com base em estimativas, muito aproximadas da realidade, de concentrações de atividade em determinado objeto/órgão/lesão/tumor. Na Tabela 2.1 encontram-se sumarizadas as principais indicações clínicas que beneficiariam com a quantificação absoluta.

Para caracterizar a fiabilidade das estimativas é necessário ter em consideração dois critérios: exatidão e precisão. A exatidão refere-se ao desvio entre o valor estimado e o valor real, sendo normalmente expressa sob a forma de erro relativo. A precisão descreve a variabilidade de uma estimativa sobre a sua média e é descrita pelo desvio padrão ou pelo coeficiente de variação. Quer a exatidão quer a precisão da quantificação são afectadas por vários fatores como a dispersão fotónica, a atenuação e o efeito de volume parcial (Ritt *et al.*, 2011; Frey *et al.*, 2012). É importante e fundamental a correção destes fatores que degradam a imagem e introduzem fontes de erro para que estas possam traduzir unidades absolutas da distribuição de um radiofármaco, assim como proceder-se à calibração da instrumentação utilizada. A correção de atenuação (CA), a correção da radiação dispersa (CRD) e a correção do efeito do volume parcial (CEVP) são as correções que serão posteriormente aprofundadas dada a sua importância no processo de quantificação.

Tabela 2.1: Potenciais indicações clínicas para a quantificação absoluta em SPECT (Tabela adaptada de Bailey *et al.*, 2013).

Radiofármaco/Estudo	Aplicações Clínicas
Planeamento e tratamento (por exemplo, ^{111}In , ^{123}I , ^{177}Lu)	Nos teranósticos ¹ identificação do volume a tratar e planeamento da dose nos anticorpos monoclonais, péptidos, receptores, ou outras terapias de radionuclídeos (por exemplo, tositumomab, ibritumomab tiuxetan, and ^{177}Lu -octreotate)
Cintigrafia de perfusão do miocárdio com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Fluxo sanguíneo regional do miocárdio em $\text{mL}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot \text{min}^{-1}$ ou o SUV (do inglês, <i>standardized uptake value</i>) do miocárdio para deteção de doença arterial coronária; medição da reserva do fluxo coronário; no diagnóstico de doença uniforme dos três vasos.
Cintigrafia Pulmonar	Avaliação pré-operatória da função pulmonar a nível dos lobos para ressecção cirúrgica
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Macroagregados de Albumina	Planeamento do tratamento e medição quantitativa da captação pulmonar; radioembolização hepática para planeamento da terapêutica com ^{90}Y .
Cintigrafia óssea	Medição quantitativa da captação na doença óssea metabólica
Cintigrafia dos neuroreceptores da dopamina (^{123}I)	Quantificação da captação dos núcleos da base
Cintigrafia da tiróide com ^{123}I	Determinação de doses individualizadas para terapêutica com ^{131}I e monitorização da captação no seguimento.
Terapêutica da tiróide com ^{131}I	Determinação do SUV em metástases do cancro da tiróide e monitorização da resposta ao tratamento
SPECT em geral	Uso da quantificação para monitorizar exames seriados de modo a avaliar a progressão da doença ou a resposta ao tratamento (por exemplo, nos casos de infecção ^{67}Ga).
Medição da biodistribuição de um radionuclídeo e dosimetria	Avaliação mais precisa da biodistribuição 3D e da dosimetria para novos radiofármacos.

¹ do inglês, *therapy and diagnostic* = *theranostic*, relação da terapia e do diagnóstico em escala nanométrica (Cabal *et al.*, 2013).

2.1. Estado da arte da quantificação absoluta

A quantificação absoluta da concentração de radioatividade com valores de exatidão aceitáveis tem sido demonstrada em vários estudos, sendo a sua maioria realizados em fantasmas e/ou estudos de simulação, existindo ainda poucos estudos realizados *in vivo*. Em geral, foram obtidos valores aproximados de $\pm 10\%$ do valor real *in vivo* ao longo de uma ampla variedade de condições de aquisição de imagem (Bailey e Willowson, 2013). Contudo, os diferentes valores de exatidão obtidos nos estudos não são possíveis de comparar directamente uma vez que se trata de condições diferentes no que respeita a concentrações de atividade, radionuclídeos, forma e tamanho da fonte a quantificar, métodos de reconstrução e processamento e diferentes esquemas de correção das imagens. Na Tabela 2.2 encontra-se uma síntese dos principais estudos científicos realizados no âmbito da quantificação absoluta em radionuclídeos usados essencialmente no âmbito do diagnóstico.

Os primeiros trabalhos que se realizaram nesta área foram em fantasmas de diferentes anatomias. Shcherbinin *et al.* (2008) demonstraram erros relativos de 3% a 5% para estimativas num fantoma do torso para vários isótopos usando a CA do CT, resposta do detetor, CRD e correção de penetração septal. Num fantoma cerebral dos núcleos estriados com ^{123}I Du *et al.* (2006) obtiveram 2% de exatidão usando CA, correção da resposta do detetor e CEVP. Soret *et al.* (2003) também testaram diferentes esquemas de correção na quantificação da concentração de atividade num fantoma cerebral dos núcleos estriados e obtiveram erros inferiores a 10%. Em fantoma das câmaras cardíacas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, Vandervoort *et al.* (2007) demonstraram uma exatidão de 4% na quantificação. Nestes últimos estudos as técnicas de correção foram baseadas em simulação computacional de Monte Carlo. Ainda em fantasmas cardíacos, Da Silva *et al.* (1999) apresentam um método de quantificação com correção de atenuação com CT e correção de volume parcial mas sem CRD e obtiveram 4-7% de exatidão na quantificação. Os mesmos autores aplicaram o mesmo método num estudo *in vivo* cardíaco em porcos obtendo 10% de erro (Da Silva *et al.*, 2001).

Os estudos *in vivo* em pacientes foram realizados mais recentemente. Willowson *et al.* (2008) realizaram um estudo de quantificação *in vivo* de perfusão pulmonar com macroagregados de albumina marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em 12 doentes e calcularam, a captação total do pulmão minimizando a variação de volumes atingindo uma exatidão média de -1% (valores obtidos no intervalo dos -7% a +4%). O mesmo grupo de investigação obteve um erro relativo médio de +1,3% (valores no intervalo de -6,3% a +4,9%) num estudo *in vivo* para a determinação da fracção de ejeção do ventrículo

esquerdo com eritrócitos marcados com ^{99m}Tc . A concentração de atividade de ^{99m}Tc numa amostra de sangue venoso periférico no momento da SPECT foi medida num contador e comparada com a concentração de atividade determinada nas imagens reconstruídas com correção de atenuação e correção de radiação dispersa (Willowson *et al.*, 2010).

Outro estudo *in vivo* que demonstrou que é possível obter resultados exatos na quantificação, independentemente do volume a quantificar, quando as devidas correções são aplicadas foi desenvolvido por Zeintl *et al.* (2008, 2010) no qual é proposto um método de quantificação validado em fantasmas e em doentes. O estudo *in vivo* consistiu em avaliar a atividade de ^{99m}Tc -disfosfonatos presente na bexiga de 16 pacientes. A atividade de referência foi determinada pela medição da concentração de atividade na urina imediatamente após SPECT e obtiveram um desvio médio de +1,1% entre a concentração de atividade obtidos em SPECT. No fantoma com esferas o desvio médio foi de -3,6%.

A precisão da quantificação em SPECT cerebral com ^{123}I foi avaliada por Kim *et al.* (2001, 2003), inicialmente em fantasmas, usando o método de *transmission-dependent convolution subtraction* (TDCS) para correção de radiação dispersa e correção de atenuação. Depois de validar a abordagem, o mesmo grupo aplicou a mesma técnica com ^{123}I -iodoamphetamine para a medição do fluxo sanguíneo cerebral regional num estudo multi-institucional e validou os resultados do fluxo sanguíneo cerebral regional obtido pelo SPECT com o obtido com ^{15}O - H_2O na PET (Iida *et al.*, 2010). E obtiveram uma variação de cerca de $\pm 5,1\%$ na precisão quantitativa em fantasmas entre as diferentes instituições envolvidas, com uma subestimação média de 12,5% na concentração. Os autores deste estudo encontraram uma ligeira subestimação do fluxo sanguíneo cerebral regional por SPECT com ^{123}I -amphetamine, em comparação com ^{15}O - H_2O em PET. Iida *et al.* (2010) referem que a metodologia desenvolvida para quantificação em SPECT cerebral foi aplicada, até ao momento, em mais de 25.000 pacientes em mais de 130 centros no Japão, o que demonstra a sua possível aplicação clínica de forma rotineira.

Tabela 2.2: Quadro síntese dos principais estudos realizados sobre quantificação absoluta

Estudo	Radionuclídeo	Sistema; Método de Reconstrução; Correções aplicadas	Exatidão da quantificação absoluta – Erro relativo (%)
Bailey e Willowson, 2013	^{99m}Tc	SPECT/CT; OSEM; CA; CRD	- 11% para esfera de 37mm de diâmetro inserida num fantoma; Obtiveram erros superiores em esferas de menor diâmetro.
Zeintl <i>et al.</i> , 2010	^{99m}Tc	SPECT/CT; OSEM-3D; CA; CRD; CEVP	-6,8% a +2,8% para 0.5-16 mL esferas (erro médio de -3,6%); -7,8% a +17% estudo <i>in vivo</i> (erro médio de +1,1%).
Willowson <i>et al.</i> , 2010	^{99m}Tc	SPECT/CT; OSEM; CA; CRD	-6,3% a +4,9% (erro médio de +1,3%) num estudo <i>in vivo</i> cardíaco.
Pereira <i>et al.</i> , 2010	^{99m}Tc ; ^{111}In ; ^{131}I	SPECT/CT; OSEM; CA; CRD	$\pm 10\%$ para esferas 6-11,5mL para o ^{99m}Tc e ^{131}I ; erros superiores para o ^{111}In ;
Dewaraja <i>et al.</i> , 2010	^{131}I	SPECT/CT; OSEM; CA; CRD; CEVP	< 17% para 8-95 mL esferas; 31% para esferas de 4mL.
Willowson <i>et al.</i> , 2008	^{99m}Tc	SPECT/CT; OSEM; CA; CRD	< 4% num fantoma antropomórfico (fígado e cardíaco); -1% (intervalo de $\pm 7\%$) num estudo <i>in vivo</i> pulmonar.
Shcherbinin <i>et al.</i> 2008	^{123}I , ^{131}I e ^{99m}Tc , ^{111}In	SPECT/CT; CA; CRD; Correção de penetração septal	3- 5% para 32mL de um fantoma (garrafas).
Vadervoort <i>et al.</i> , 2007	^{99m}Tc	SPECT/CT; CA; CRD; <i>correction collimator blurring</i>	4% para um fantoma cardíaco com 18mL
Du <i>et al.</i> , 2006	^{123}I	SPECT/CT OSEM; CA; CRD; CEVP	< 2,35% para um fantoma cerebral
Soret <i>et al.</i> , 2003	^{123}I	SPECT; OSEM; CA com fonte de transmissão; CRD CEVP	$\leq 10\%$
Da Silva <i>et al.</i> , 1999 Da Silva <i>et al.</i> , 2001	^{99m}Tc	SPECT/CT; MLEM; CA; CEVP	4 – 7% em fantomas 10% <i>in vivo</i> cardíaco em porcos
Wu <i>et al.</i> , 2011	^{99m}Tc	SPECT; OSEM; CA pelo método Chang; CRD	-1,7% num fantoma cilíndrico -6,3% a +4,3% fontes em ratos.

2.2 Fatores que afetam a quantificação absoluta

A capacidade global para realizar a quantificação exata depende da quantidade e qualidade dos dados que constituem a imagem. A formação da imagem está relacionada com a detecção dos fótons. A quantidade de fótons depende de fatores relacionados com o paciente, fatores físicos (atenuação e dispersão), fatores técnicos (instrumentação) e fatores relativos à aquisição e processamento das imagens. Uma vez que os dados brutos são obtidos por uma aquisição SPECT, em seguida, a imagem final será resultante do tratamento, reconstrução e métodos de compensação selecionados, que vão seguramente afectar sua a qualidade e precisão quantitativa. Finalmente, a quantificação final de estruturas dentro da imagem será obtida a partir de um processamento específico (Rosenthal *et al.*, 1995).

Alguns destes fatores que influenciam a quantificação absoluta serão aprofundados de seguida.

2.2.1 Métodos de Reconstrução de imagem de SPECT

O conjunto de dados 3D da distribuição do radiofármaco em SPECT, obtêm-se pela reconstrução das várias projeções (2D - bidimensional) adquiridas em diferentes ângulos em torno do paciente ou objeto. A Figura 2.1 corresponde a aquisição de uma projeção, onde é definido $g(s, \theta)$ como o número de cintilações detetadas no detetor, quando este se encontra na posição angular θ num determinado intervalo de tempo Δt e $f(x, y)$ como a estimativa do número de fótons emitidos em qualquer ponto (x, y) da fatia transversal no campo de visão. A função g é a projeção de f no cristal, após colimação (o colimador determina o tipo de projeção e a direção do fóton incidente sobre o cristal). No final da aquisição, em cada ponto do detetor contém o número de cintilações ou contagens detetadas para cada posição angular. Estes dados são geralmente armazenados sobre a forma de sinograma (Bruyant, 2002). O sinograma é um histograma bidimensional em que o eixo horizontal representa a localização dos eventos detetados no detetor e o eixo vertical corresponde à posição angular do detetor, fornecendo uma maneira conveniente de representar o conjunto de dados adquiridos e pode ser útil na detecção de artefactos, para posteriormente serem reconstruídos (Cherry *et al.*, 2003).

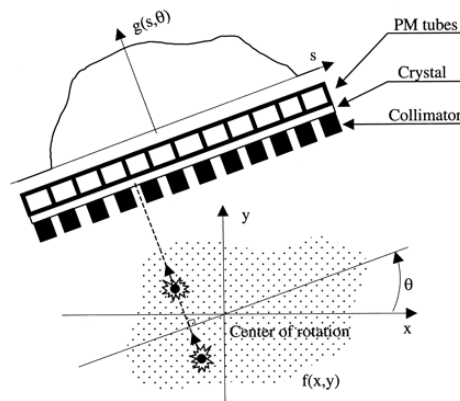


Figura 2.1 – Princípio da aquisição tomográfica em SPECT e considerações geométricas. Em cada ângulo, a informação obtida é a projeção da distribuição da radioatividade no detetor. Embora se saiba qual a direção do fóton incidente, não é possível determinar a distância entre detetor e local de emissão do fóton (Bruyant, 2002).

A escolha do método de reconstrução tomográfica dos dados adquiridos pode, de certa forma, influenciar o processo de quantificação das imagens, na medida em que possibilita ou não a implementação de correções e métodos de modelagem do sistema no processo de reconstrução.

Existem duas técnicas fundamentais de reconstrução de imagem dos estudos de SPECT: os métodos analíticos e os métodos iterativos. Os métodos analíticos baseiam-se no Teorema da Secção Central, enquanto que os métodos iterativos procuram soluções numéricas para resolver as equações das projeções (Groch e Erwin, 2000).

Durante muitos anos, a reconstrução analítica foi o tipo de reconstrução mais usado devido aos baixos tempos de computação requeridos e à facilidade de implementação (Lyra e Ploussi, 2011). Contudo, neste tipo de reconstrução não são tidos em conta fenómenos físicos como a atenuação e dispersão, bem com o tempo de semi-vida do radiofármaco e o ruído.

Um método analítico de reconstrução tomográfica clássico e largamente usado na prática clínica é a retroprojeção filtrada (FBP, do inglês *Filtered Back - Projection*), que é baseada na transformada inversa de Radon. O princípio da FBP consiste primeiramente no cálculo da transformada de Fourier das várias projeções segundo um dado ângulo; seguida da multiplicação, no espaço das frequências, por um filtro rampa; e por fim a aplicação da transformada inversa de Fourier a cada perfil filtrado de modo a obter as novas projeções filtradas que originam uma imagem aproximada da distribuição real da radioatividade (Cherry e *al.*, 2003; Pedroso Lima, 2005).

Uma desvantagem das imagens em MN reconstruídas com o algoritmo FBP, para além das já referidas anteriormente, é a amplificação do ruído estatístico inerente às imagens (componente de alta frequência), que pode ser minimizado pela aplicação

adicional de filtros passa-baixo. Contudo, tais filtros conduzem tipicamente a imagens mais desfocadas e com pior resolução espacial.

Devido aos aspetos menos positivos dos métodos analíticos e com a evolução tecnológica que caracterizou a últimas décadas, (re)surgiram os métodos de reconstrução iterativa. Estes são caracterizados pelas sucessivas aproximações, ou estimativas, com o intuito de se aproximarem da distribuição real, f_j . Muitas vezes a estimativa inicial é muito simples como por exemplo uma imagem uniforme, ou seja, é atribuído um valor constante a cada voxel. O passo seguinte é calcular a projeção que seria medida para a imagem estimada através do processo inverso da retroprojeção. O conjunto de projeções geradas a partir da imagem estimada é comparado com as projeções que foram realmente adquiridas, sendo que as diferenças entre as duas formam uma matriz de erros usada para reajustar a imagem estimada, de modo a obter um resultado mais satisfatório (Cherry *et al.*, 2003). Assim, cada estimativa produzida numa dada iteração deverá ser uma estimativa melhorada da distribuição de atividade real.

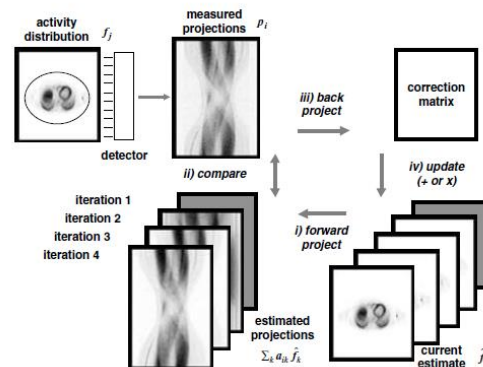


Figura 2.2 – Esquema geral de um algoritmo de reconstrução iterativo. Tendo como partida uma determinada distribuição de radioatividade, projeções estimadas são construídas através da projeção. Estas são comparadas com as projeções medidas e uma matriz de correção é construída. A estimativa de reconstrução é então atualizada quer por soma quer por multiplicação e torna-se o ponto de partida para a próxima iteração (Zaidi, 2006).

Na Figura 2.2, está representado o processo geral de reconstrução dos métodos de iterativos. Considera-se que o conjunto de projeções $p(s, \theta)$, onde s representa a distância ao longo de uma projeção e θ representa o ângulo de aquisição, são originadas a partir de uma distribuição de atividade num objeto dada por $f(x, y)$. É conveniente considerar o conjunto discreto equivalente dos valores dos pixéis, p_i , das projeções para contagens provenientes de concentrações de atividades, f_j , dos voxels do objeto. O processo de estimativa das projeções a partir de uma distribuição de atividade conhecida (ou estimada) requer um modelo físico capaz de descrever

adequadamente os processos de emissão e deteção. Uma vez que estes definem a probabilidade de deteção de um fóton emitido numa dada localização, j , numa determinada posição no detetor, i , o que vai depender de muitos fatores, como a geometria do detetor, fenómenos de atenuação e resolução. Esta relação é descrita por uma matriz - a_{ij} – geralmente designada por matriz sistema. A matriz sistema é o elemento da reconstrução de imagem que permite modelar o sistema de emissão, sendo também nela que se aplicam as correções aos fenómenos físicos que possam deformar a imagem.

Os métodos iterativos baseiam-se na seguinte equação, que descreve o processo inverso da retroprojeção (Zaidi *et al.*, 2006):

$$p_i = \sum_j a_{ij} f_j \quad \text{Equação 2.1}$$

Pode-se considerar dois componentes básicos dos algoritmos de reconstrução iterativa: 1) um método de comparação das projeções estimadas e das projeções medidas do objeto, utilizando uma função de custo (do inglês, *cost function*); 2) um método em que a imagem é atualizada com base na comparação efetuada previamente utilizando uma função de pesquisa ou de actualização (do inglês, *search or update function*) (Cherry *et al.*, 2003).

Os diferentes algoritmos iterativos que existem diferem na forma como as projeções medidas e estimadas são comparadas e do tipo de correção aplicado à estimativa actual. Uns algoritmos são baseados em metodologias da álgebra linear e outros em aproximações estatísticas. Um dos algoritmos mais utilizados é o *Maximum-Likelihood Expectation Maximization* (MLEM) que usa a técnica da maximização da verosimilhança da imagem para maximizar o valor da estimativa, ou seja, procura encontrar o melhor valor médio tendo em conta as flutuações estatísticas envolvidas (Rosenthal *et al.*, 1995). O MLEM assume que todo o processo de emissão fotónica detém uma distribuição de Poisson e baseia-se no algoritmo EM (*Expectation Maximization Algorithm*) para estimar uma nova imagem $f(x,y)$ formada por m elementos $f_j (j = 1, \dots, m)$, que são atualizados a cada iteração utilizando a seguinte equação (Pedroso Lima, 2005):

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_{i=1}^n a_{ij}} \sum_{i=1}^n a_{ij} \frac{p_j}{\sum_{j'=1}^m a_{ij'} f_{j'}^k} \quad \text{Equação 2.2}$$

Onde k é a ordem de iteração, p_j corresponde aos elementos das projeções e a_{ij} são os elementos da matriz do sistema.

A grande vantagem associada a este algoritmo reside na baixa amplificação do ruído sem que se verifique perda de resolução espacial. Por outro lado, o grande volume de dados de projeção e o facto de serem utilizados simultaneamente faz aumentar consideravelmente a matriz do sistema, o que se traduz em elevados tempos de processamento.

2.2.1.1 OSEM

O algoritmo OSEM (do inglês, *Ordered Subsets Expectation Maximization*) surgiu de uma abordagem para ultrapassar o problema da lenta taxa de convergência apontada ao MLEM desenvolvida por Hudson e Larkin (1994).

Será dado particular destaque ao algoritmo iterativo OSEM, por ter sido o escolhido para o desenvolvimento deste trabalho.

Este método processa a informação obtida em blocos, ou subgrupos, daí o nome o nome *subset*, dentro de cada iteração de forma a aumentarem a rapidez de convergência por um fator proporcional ao número de blocos. A sua expressão matemática, Equação 2.3, é semelhante à do MLEM mas difere no sentido em que as atualizações do OSEM não ocorrem no final de todas as projeções mas sim no final de cada *subset*, S_n , onde $n \in N$, corresponde ao número total de projeções dividida pelo número de projeções por *subset* (Zaidi et al., 2006):

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_{i \in S_n} a_{ij}} \sum_{i \in S_n} a_{ij} \frac{p_j}{\sum_{j'} a_{ij'} f_{j'}^k} \quad \text{Equação 2.3}$$

O tempo de computação para cada sub-iteração é aproximadamente igual ao tempo para uma iteração MLEM convencional dividido por n - número de *subsets* - devido ao número reduzido de operações de avanço e retrocesso de projeção no subconjunto.

Contudo, há ainda algumas preocupações teóricas sobre o OSEM uma vez que com um aumento do número de iterações a imagem pode começar a divergir após já ter chegado à estimativa de imagem mais próxima da realidade (Zaidi, 2006). A principal desvantagem do OSEM, para além de não estar garantida teoricamente a convergência como acontece com o MLEM, consiste no facto de o ruído da imagem ser superior ao do MLEM.

Depois desta abordagem aos métodos de reconstrução tomográfica pode-se destacar a importância da utilização dos algoritmos iterativos porque permitem incorporar no processo de reconstrução modelos de correção de atenuação e da radiação dispersa, correções de movimento e modelos de resposta do detetor. Alguns destes fenómenos físicos prejudicam a qualidade final da reconstrução e serão discutidos de seguida.

2.2.2 Fenómenos físicos que interferem na quantificação absoluta

A maioria dos radioisótopos utilizados em medicina nuclear, em diagnóstico, são emissores de radiação gama. Os fótons gama são emitidos dos núcleos dos átomos instáveis ficando sujeitos a várias interações com o meio envolvente. A interação com a matéria pode fazer com que se desviem da sua trajetória inicial, com ou sem perda de energia, ou até que nunca cheguem a interagir com o cristal e contribuam para a formação da imagem. Dada a energia dos fótons emitidos pelos radiofármacos usados na medicina nuclear convencional (entre 50 keV e 360 keV), os mecanismos de interação da radiação com a matéria mais prováveis são o efeito fotoelétrico e a dispersão de Compton (Bateman e Cullom, 2005).

Nos pontos seguintes serão abordadas brevemente a natureza destas interações e as correções que podem ser implementadas. A realização da quantificação precisa e exata em estudos de SPECT é comprometida por vários fatores físicos incluindo a dispersão e a atenuação dos fótons assim como pelo aparecimento de artefactos resultantes do efeito de volume parcial (Cot *et al.*, 2005; Ritt *et al.*, 2011; Tossici-Bolt *et al.*, 2011; Frey *et al.*, 2012).

2.2.2.1-Atenuação fotónica

O processo físico do fenómeno de atenuação reside na propriedade natural dos fótons emitidos pelo radiofármaco interagirem com o tecido e outros materiais quando passam através de um objeto. A atenuação é definida como a redução do número de fótons gama detetados, devido ao efeito fotoelétrico e à dispersão de Compton (ambos os efeitos estão representados na Figura 2.3), levando a uma diminuição das contagens na imagem final. No primeiro processo o fóton incidente é completamente absorvido sendo a sua energia transferida para um eletrão orbital do átomo, ejetando-o. No efeito de Compton, há uma interação do fóton incidente com um eletrão das camadas mais exteriores do átomo, sendo este ejetado e o fóton incidente difundido.

Este efeito, em SPECT, faz com que algumas contagens não provenham da direção estabelecida pelo colimador mas sim de uma interação entre partículas.

Assim sendo, o efeito fotoelétrico, juntamente com o efeito de Compton, contribuem para a atenuação dos fótons, o que pode produzir artefactos na imagem final.

A atenuação fotónica depende da energia do fóton emitido, da composição (Z) e densidade do objeto (IAEA, 2014).

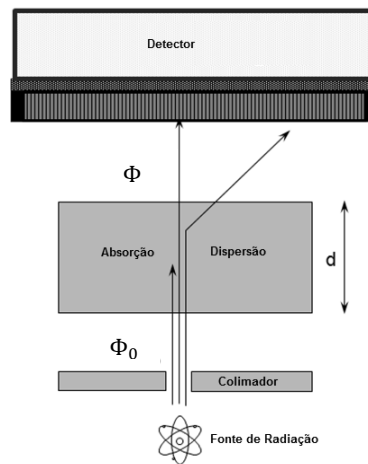


Figura 2.3 – Efeito de atenuação e dispersão dos fótons. (Figura adaptada de IAEA, 2014)

Matematicamente, a intensidade do feixe de fótons transmitidos através do meio atenuador pode ser expressa pela seguinte equação:

$$\Phi = \Phi_0 \exp \left[- \int_S \mu(x, y) dr \right] \quad \text{Equação 2.4}$$

Onde, Φ_0 e Φ correspondem respetivamente à fluência de fótons incidentes e transmitidos, dr é o diferencial de espessura do meio atravessado pelos fótons ao longo do percurso S e μ é o coeficiente de atenuação linear. O coeficiente de atenuação linear é uma medida da fração de fótons primários que interagem enquanto atravessam um determinado meio (Zaidi, 2006).

2.2.2.2 Correção de Atenuação

A correção do efeito de atenuação é essencial para se realizar quantificação absoluta das imagens, que quando não é realizada é considerada um dos principais fatores responsáveis pela introdução de erros (Rosenthal *et al.*, 1995; Zaidi, 2006, Ritt *et al.*, 2011; IAEA, 2014). A atenuação se não for devidamente compensada, afetará a qualidade e a quantificação das imagens e, conseqüentemente, o diagnóstico clínico.

A equação que descreve as projeções da SPECT “atenuadas” de uma fonte $f(x, y)$ num determinado meio é designada por transformada atenuada de Radon, uma vez que inclui o efeito da atenuação, e é dada por:

$$p(s, \theta) = \int_{L(s, \theta)} f(x, y) \exp \left[- \int_0^{l(x, y)} \mu(x', y') dl \right] dr \quad \text{Equação 2.5}$$

Onde, $p(s, \theta)$ corresponde à projeção 1D dos dados para o ângulo θ do detetor com o plano de reconstrução estacionário; $l(x, y)$ é a distância do ponto de emissão (x, y) no objeto até ao detetor pela linha de $L(s, \theta)$ e $\mu(x', y')$ é o coeficiente de atenuação na posição (x', y') (Zaidi, 2006).

O objetivo de todos os métodos de correção de atenuação é encontrar uma solução para a transformada atenuada de Radon – Equação 2.5 – de tal forma que uma estimativa exata da distribuição do objeto, $f(x, y)$, possa ser determinada ou “reconstruída”. Contudo, dada a complexidade da equação ainda não se encontrou uma solução analítica exata.

Atualmente, existem vários métodos de correção de atenuação e podem ser distinguidos em dois grupos: os que consideram o corpo com um bloco uniforme ($\mu(x', y') = \mu \text{ constante}$) e os que têm uma distribuição de atenuação não-uniforme.

Por sua vez, os métodos de correção de atenuação que consideram uma distribuição uniforme podem ser divididos em três classes consoante o momento em que são aplicados no processo de reconstrução das imagens: pré-processamento, durante o processamento e pós-processamento. O método desenvolvido por Sorenson (1971) e uma simplificação deste método por Larsson (1980) são exemplos de métodos de pré-processamento em que utilizam o valor da média geométrica de projeções opostas (Cherry, 2003). Estes, porém, não fornecem resultados satisfatórios em SPECT, pelo que não é aconselhável a sua utilização.

Um dos métodos mais utilizados em SPECT, e largamente disponível em sistemas comerciais, é o método de Chang (Chang, 1978). Este é um método de pós-

processamento baseado na multiplicação da imagem reconstruída por uma matriz que considera o meio atenuador uniforme, do centro para a periferia. A delimitação da área à qual o algoritmo de Chang é aplicado é feita por *thresholding*, sendo selecionado um valor partir do qual é traçada uma região de interesse na região segmentada. A correção é feita apenas para essa estrutura segmentada, descartando o resto da imagem. A escolha do valor de *threshold* faz-se por tentativas, sendo este validado visualmente pelo operador. Assim, dentro desta região de interesse assume-se que o objeto tem um coeficiente de atenuação linear constante, μ , sendo a imagem corrigida para atenuação, $f_{CA}(x, y)$, dada por:

$$f_{CA}(x, y) = \frac{f(x, y)}{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \exp(-\mu l_i)} \quad \text{Equação 2.6}$$

onde, $f(x, y)$ é a imagem reconstruída sem correção de atenuação. O denominador da equação representa o fator multiplicativo de correção onde M é o número de projeções utilizadas na aquisição dos dados e l_i é a distância do ponto (x, y) até à borda do objeto numa projeção i – ésima (Zaidi, 2006).

Para geometrias mais complexas este método de correção apresenta uma correção excessiva em algumas partes da imagem e uma sub-compensação em outras partes. Com o objetivo de solucionar esse problema, o método foi aperfeiçoado pelo próprio Chang gerando um outro algoritmo que foi designado por “técnica iterativa de Chang”. A imagem corrigida inicialmente, $f_{CA}(x, y)$, é reprojectada matematicamente para formar um conjunto de dados de projeção que têm em consideração a forma do objeto e o efeito da atenuação e subtraída às retro-projeções das imagens originais. As diferenças dessa comparação são retroprojetadas numa imagem de erro, que é novamente corrigida para a atenuação, e adicionada a imagem primeiramente corrigida. Este ciclo de correção pode ser repetido. O método iterativo de Chang foi um dos métodos selecionados e utilizados para correção de atenuação na presente tese.

Uma outra abordagem para compensar a atenuação não uniforme, em SPECT, é a utilização dos métodos de reconstrução com algoritmos iterativos anteriormente referidos na secção 2.2.1. Quando estes métodos de reconstrução são usados, o efeito de atenuação pode ser incorporado numa matriz de probabilidade para correção da atenuação (Gullberg *et al.*, 1985). Gullberg *et al.* (1985) mostraram que se f_i e μ_j são a concentração de radionuclídeo e o coeficiente de atenuação linear, respetivamente, no voxel j ao longo de um raio de um ângulo θ descrito numa projeção da cintigrafia. E se, r_j e r_{j+1} , correspondem às posições do bordo do mesmo

voxel como se observa na Figura 2.4, o valor previsto pelo detetor é dado por (Zaidi, 2006):

$$p(s, \theta) = \int_{L(s, \theta)} f(r) \exp \left[- \int_r^{+\infty} \mu(r') dr' \right] dr \quad \text{Equação 2.7}$$

A Equação 2.7 também pode ser expressa como:

$$p(s, \theta) = \sum_j f_j \exp \left[- \int_{r_{j+1}}^{+\infty} \mu(r') dr' \right] \int_{r_j}^{r_{j+1}} \exp[-\mu_j (r_{j+1} - r)] dr \quad \text{Equação 2.8}$$

Onde, o primeiro termo exponencial representa a atenuação dos fótons à medida que emergem a partir do lado direito do pixel para o detetor e o segundo termo exponencial representa os efeitos de atenuação no próprio pixel. Finalmente, Gullberg *et al.* (1995) demonstraram que a projeção atenuada pode ser expressa por (Zaidi, 2006):

$$p(s, \theta) = \sum_j f_j F_j(s, \theta) \quad \text{Equação 2.9}$$

Onde,

$$F_j(s, \theta) = \begin{cases} \frac{1}{\mu_j} \left\{ \exp \left[- \int_{r_{j+1}}^{+\infty} \mu(r) dr \right] - \exp \left[- \int_{r_j}^{+\infty} \mu(r) dr \right] \right\} & \text{se } \mu_j > 0 \\ L_j \left\{ \exp \left[- \int_{r_{j+1}}^{+\infty} \mu(r) dr \right] \right\} & \text{se } \mu_j = 0 \end{cases} \quad \text{Equação 2.10}$$

E $L_j = r_{j+1} - r_j$ é o comprimento do raio do pixel j , com concentração de radionuclídeo, f_j , e coeficiente de atenuação linear μ_j (Zaidi, 2006).

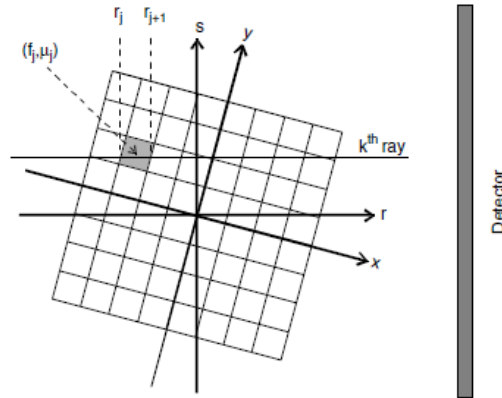


Figura 2.4 – Geometria de uma retro-projeção atenuada definida para o raio que passa através do objeto em que o pixel j , tem uma concentração de radionuclídeo, f_j , e coeficiente de atenuação linear μ_j (Zaidi, 2006)

A correção de atenuação passa a ser mais precisa se forem incluídos mapas de atenuação, ou seja, matrizes não-uniformes que descrevem a variação do coeficiente de atenuação linear no objeto, obtidos com imagem de transmissão por fontes externas radioativas, CT ou imagem segmentadas de ressonância magnética. Estes métodos variam em complexidade, em exatidão e em tempo de computação necessário (Zaidi e Hasegawa, 2003).

Quando são utilizadas fontes radioativas externas para determinação dos mapas de atenuação, é necessário a aquisição de imagens de transmissão com o objeto dentro do campo de visão e imagens de transmissão com o campo de visão vazio (*blank scan*). Estudando pixel a pixel as diferenças entre os dois estudos, podem ser determinados os coeficientes de atenuação do objeto estudado. As fontes radioativas externas mais usadas na prática clínica são de ^{57}Co , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Ba , ^{139}Ce , ^{153}Gd , ^{201}Tl ou ^{231}Am .

Nos mapas de atenuação gerados a partir da imagem de CT, as medições de atenuação são baseadas num espectro com uma média de energias consideravelmente menor em comparação com as energias de fótons para a maioria dos radionuclídeos utilizados em SPECT, pelo que se torna necessário aplicar um fator de escala. Há que ter ainda em conta que as imagens de CT são quantificadas em unidade de Hounsfield (do inglês, *Hounsfield Units*, *HU*).

La Croix *et al.* (1994) realizaram simulações de forma a investigar diferentes técnicas que permitissem converter os coeficientes de atenuação da energia da CT para os 140 keV da SPECT e obtiveram a seguinte equação:

$$\text{HU} = \left[\frac{\mu - \mu_{\text{H}_2\text{O}}}{\mu_{\text{H}_2\text{O}}} \right] * 1000 \quad \text{Equação 2.11}$$

Em que, μ é o coeficiente de atenuação linear do voxel de interesse e μ_{H_2O} é o coeficiente de atenuação linear da água para os fótons de raio-X.

Contudo, estes autores verificaram que um escalamento linear permite obter coeficientes de atenuação adequados para materiais de baixo número atômico (por exemplo: ar, água e tecido mole). No entanto, sobrestima as propriedades de atenuação do osso cortical, pelo que diferentes fatores de escala devem ser aplicados em cada situação.

Por exemplo, o modelo bi-linear, representado na Figura 2.5, pode ser aplicado e modo a obter uma conversão mais exata, relacionando o coeficiente de atenuação linear para as energias usadas em SPECT com HU do CT.

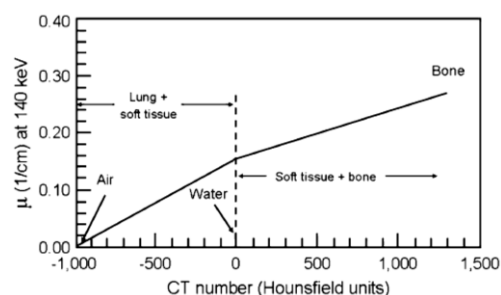


Figura 2.5 – Modelo bi-linear usado para converter HU para coeficientes de atenuação linear para o ^{99m}Tc . (Patton e Turkington, 2008)

A utilização de mapas de atenuação do CT para os dados da SPECT têm várias vantagens. O primeiro ponto positivo prende-se com o facto do estudo de CT fornecer um bom fluxo de fótons o que reduz significativamente o ruído estatístico associado a outras técnicas de correção de atenuação descritas anteriormente. É importante referir que o tempo de aquisição do CT é menor, o que se torna um aspeto vantajoso e relevante nas imagens realizadas em pacientes porque minimiza a possibilidade de movimento. Adicionalmente, o CT fornece informação anatómica que é fundida com as imagens de emissão para fornecer mapas anatómicos funcionais que auxiliam na localização exata da captação do radiofármaco.

2.2.2.3 Radiação Dispersa

Os fótons dispersos têm um forte impacto na degradação da qualidade da imagem e, em particular, afetam o contraste e a relação entre a fonte de atividade e a intensidade da imagem (Willowson *et al.*, 2008). Na maioria das situações clínicas, os fótons

dispersos correspondem a cerca de 30-40% dos fótons detetados na janela de energia do foto-pico (Buvat *et al.*, 1994; Hutton *et al.*, 2011).

Como já referido anteriormente, para além do efeito fotoeléctrico os fótons gama sofrem dispersão de Compton e dispersão coerente.

A dispersão coerente é predominante comparativamente à dispersão de Compton, contudo o ângulo de deflexão dos fótons é muito pequeno acabando por não se distinguirem nos fótons primários, daí que na maioria das correções para a radiação dispersa só se tem em conta a contribuição do efeito de Compton (Hutton *et al.*, 2011).

A dispersão de Compton consiste na interação inelástica do fóton primário com um eletrão orbital fracamente ligado ao átomo, em que o fóton é deflectido por um ângulo de dispersão, θ , e parte da sua energia é transmitida ao eletrão que é emitido, passando a ser designado por eletrão de Compton.

A energia do fóton após a dispersão pode ser calculada com base na equação de Compton (Equação 2.12), onde E'_γ e E_γ , correspondem à energia inicial do fóton e à energia do fóton após a interação, respetivamente:

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_0 c^2} (1 - \cos\theta)} \quad \text{Equação 2.12}$$

A selecção da janela de energia centrada no pico de energia do isótopo utilizado reduz o número de fótons adquiridos que sofreram dispersão, mas não os elimina totalmente devido à resolução energética limitada das câmaras gama.

Outra forma de correção implícita, utiliza os dados da janela do foto-pico e compensa os fótons dispersos através da utilização de métodos multiplicativos (Jaszczak *et al.* 1981) e de filtragem (King *et al.*, 1991). Dentro desta abordagem, o método mais comum é utilizar um valor menor para o coeficiente de atenuação, designado por coeficiente de atenuação efectiva, devido à aceitação de uma fração de fótons espalhados dentro da janela de energia do foto-pico. Na prática, os fótons dispersos contribuem para as contagens totais medida na janela de energia do foto-pico e portanto à uma perda menor de fótons que a prevista para um feixe “estrito” ideal. Esta situação pode ser corrigida utilizando os valores dos coeficientes de atenuação efectivos que correspondem ao coeficientes de atenuação para um feixe “largo” e são ligeiramente inferiores. Por exemplo, a 140 keV o coeficiente de atenuação linear para um feixe “estrito” é $0,15 \text{ cm}^{-1}$ para água, enquanto que o coeficiente de atenuação efectivo é $0,12 \text{ cm}^{-1}$, sendo este último o valor utilizado na prática clínica.

Contudo estas estratégias podem ser insuficientes para corrigir as imagens, sendo para isso necessário implementar modelos de correção da radiação dispersa.

2.2.2.4 Correção da Radiação Dispersa (CRD)

De um modo geral, a correção de radiação dispersa pode envolver medições directas e/ou modelações para estimar qual a contribuição desta radiação no pico de energia do isótopo em estudo. É importante distinguir duas categorias entre os métodos de correção (Hutton *et al.*, 2011):

- (1) correções baseadas em estimativas de dispersão medida ou modeladas que são consideradas constante e podem ser aplicadas quer por subtração directa da estimativa de dispersão a partir das projeções adquiridas ou por incorporação na reconstrução iterativa (Figura 2.6 – A, B);
- (2) estimativas de dispersão que são iterativamente atualizadas durante o processo de reconstrução (Figura 2.6 – C, D).

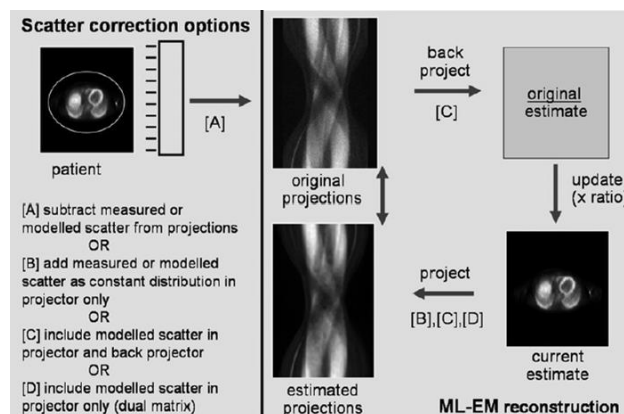


Figura 2.6 – Opções para correção da radiação dispersa. A – subtrair a radiação dispersa medida ou modelada às projeções antes da reconstrução; B – incorporar um modelo de dispersão numa etapa da reconstrução; C – incluir a dispersão modelada nas duas etapas da reconstrução; D – incluir a radiação dispersa modelada numa etapa da reconstrução como uma matriz dupla (Hutton *et al.*, 2011).

A utilização de correções que utilizem a subtração origina um aumento do ruído nas imagens, em contrapartida os métodos de correção incorporados na reconstrução iterativa pode exigir elevados tempos de computação.

Um dos primeiros métodos de correção da radiação dispersa foi implementado por Jaszczak (1984) através da definição de uma segunda janela de energia, referente à radiação dispersa, colocada nas energias inferiores relativamente à janela de energia

centrada no foto-pico do isótopo em estudo. Este método é conhecido como correção de janela dupla (DEW, do inglês, *dual-energy-window*). As contagens da janela de energia inferior à do foto-pico podem ser multiplicadas por um fator, k , e depois subtraídas pixel por pixel, ou então, as respetivas projeções podem ser reconstruídas numa imagem de dispersão que será multiplicada pelo fator k e depois subtraídas às imagens reconstruídas das contagens da janela de energia do foto-pico (Zaidi, 2006). Jaszczak *et al.* (1984) obtiveram experimentalmente um valor de k , para o ^{99m}Tc , de 0,5 e por simulação 0,57.

O método DEW parte do princípio que a imagem de dispersão, escalada por um fator apropriado, k , forneceu uma estimativa da contribuição de dispersão que degrada a imagem da janela de energia do foto-pico.

O principal problema é que os raios γ detetados na janela de dispersão correspondem a fótons que sofreram múltiplas interações de Compton, enquanto que os que são detetados na janela de energia do foto-pico possuem ângulos de dispersão menor, portanto a distribuição espacial da dispersão das duas janelas de energias, definidas no método DEW, são diferentes colocando em causa a precisão do método de correção (Cherry *et al.*, 2003). O método também pode causar problemas devido a limitações na correção de uniformidade que é altamente dependente da energia da janela (Buvat *et al.*, 1995). É sabido que o valor k sofre de uma dependência significativa das características do meio, do radionuclídeo, da geometria da aquisição e da resolução energética utilizadas (Choi *et al.*, 1997; Yang *et al.*, 2008).

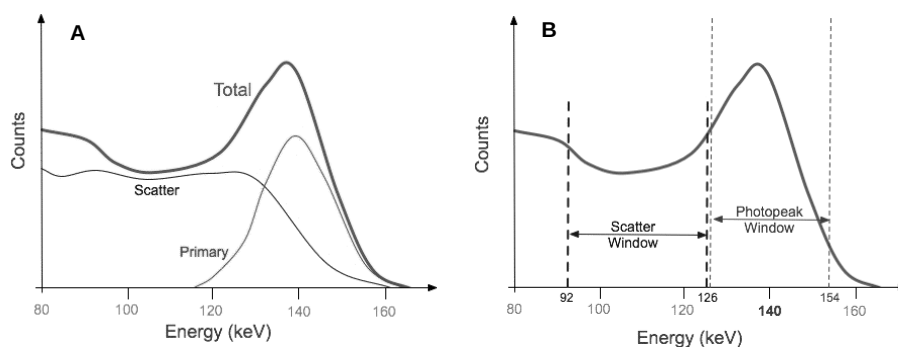


Figura 2.7 – A: Espectro de energia para o ^{99m}Tc com a contribuição da radiação dispersa (*scatter window*) e dos fótons primários (*photopeak window*). B: Janelas de energias definidas segundo o método de correção DEW.

O método DEW foi utilizado na correção da radiação dispersa nas imagens adquiridas na componente prática da tese.

Ainda nos métodos baseados nas janelas de energias, Ogawa *et al.* (1991) desenvolveram um método – *triple-energy window* (TEW) – baseado na definição de duas janelas de energias estreitas localizadas em cada lado da janela de energia do

foto-pico. Matematicamente, o número de fótons dispersos na janela do foto-pico é dado pela área sob a curva obtida por interpolação linear:

$$C_{rad\ disp} = \left(\frac{C_l}{W_l} + \frac{C_u}{W_u} \right) \frac{W_p}{2} \quad \text{Equação 2.13}$$

Onde, C_l e C_u corresponde às contagens na janela inferior e superior respetivamente, W_l e W_u é a largura das janela e W_p a largura da janela de energia do foto-pico.

Existem outras abordagens mais recentes baseadas na modelação da distribuição da radiação dispersa, computacionalmente mais pesadas e matematicamente mais elaboradas, que evoluíram recentemente porque necessitam de ser suficientemente práticas de modo a ser implementadas, de modo a incorporar a informação da dispersão na matriz de transição. Estes métodos apresentam um menor ruído nas imagens, contudo não têm em conta a dispersão proveniente de atividade presente no exterior do campo de visão (Hutton *et al.*, 2011). Entre eles destacam-se os modelos analíticos baseados na equação de *Klein-Nishina*; modelos que utilizam a informação de transmissão para estimar a componente de dispersão; modelos que utilizam as simulações de Monte Carlo para estimar a componente de dispersão.

Uma técnica de correção da radiação dispersa incorporando os dados de transmissão é a TDCS (do inglês, *transmission-dependent convolution subtraction*) e baseia-se no método de subtração de convolução que incorpora valores de k , derivados a partir dos dados de transmissão, que são dependentes do tamanho do objeto e das variações de densidade (Narita *et al.*, 1996; Zaidi e Koral, 2004).

2.2.2.5 Efeito de Volume Parcial

A precisão da SPECT para medir concentrações de radioatividade num determinado órgão de interesse é dificultada pela baixa capacidade de resolução do próprio sistema de imagem. É possível quantificar com precisão e exatidão uma imagem de uma fonte com uma concentração de atividade desde que esta possua dimensões iguais ou superiores ao dobro do tamanho da resolução espacial do sistema em termos da sua largura total a meia altura (FWHM, do inglês, *full-width at half maximum*). Embora as contagens totais da fonte de pequenas dimensões sejam preservadas na imagem, o que acontece, na realidade, é que vão estar “espalhadas” por um volume superior ao volume real da fonte, não reflectindo a concentração real de atividade mas apenas a

quantidade (Zaidi e Hasegawa, 2003). Este fenómeno é designado por efeito de volume parcial (PVE, do inglês, *Partial Volume Effect*).

O PVE pode ser definido como a perda de informação que ocorre quando um objeto ocupa parcialmente um volume definido pela resolução da instrumentação utilizada (Erlandsson *et al.*, 2012).

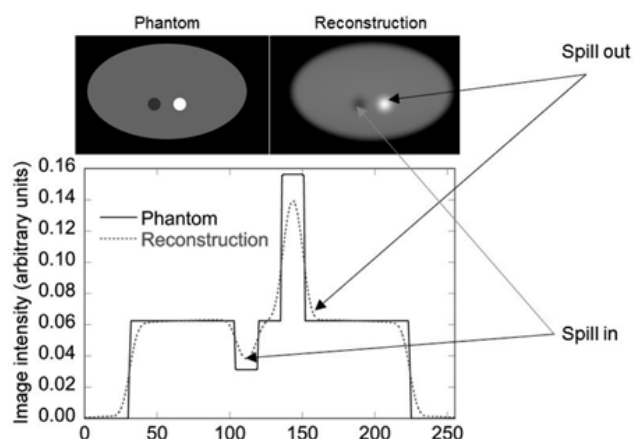


Figura 2.8 – Ilustração do *spill-out* e *spill-in* do efeito de volume parcial. No fenómeno de *spill-out* ocorre uma sub-estimativa da atividade de uma região, enquanto que no fenómeno de *spill-in* dá-se um sobre-estimativa da atividade (IAEA, 2014).

Além da limitação da resolução espacial intrínseca dos sistemas SPECT, que normalmente é de 3-5mm para o ^{99m}Tc , a resolução espacial da imagem é também altamente depende do desenho e da geometria do colimador. Para um colimador de buracos paralelos e uma fonte de ^{99m}Tc a uma distância típica do colimador, a resolução da imagem geralmente varia entre 7-15mm FWHM (Ritt *et al.*, 2011).

Os métodos de correção do PVE podem ser divididos em dois grupos: aqueles que necessitam de informação adicional das estruturas da imagem de outra modalidade, como por exemplo, CT ou RMN; e aqueles que funcionam unicamente com as imagens de emissão através da determinação dos coeficientes de recuperação (RC, do inglês, *recovery coefficient*).

Contudo, a correção PVE normalmente não é aplicada em prática clínica. A avaliação desta correção não foi um dos objetivos da presente tese.

2.3. Determinação do Fator de Calibração

O valor de cada voxel das imagens SPECT reconstruídas, e com as devidas correções, não é dado em concentração de atividade (MBq/mL) como seria desejável.

Contudo é, ou melhor, deve ser proporcional ao número de decaimentos que ocorre em cada voxel durante a aquisição. Torna-se necessário determinar um fator de calibração que efectue a conversão, com o menor erro possível, do valor do voxel no SPECT (“contagens reconstruídas”) na concentração de atividade equivalente (Frey *et al.*, 2012). A determinação deste fator é extremamente importante no processo de quantificação absoluta uma vez que relaciona o número de contagens detetadas nas imagens com o valor de concentração da atividade. Assim sendo, a atividade num determinado volume de interesse (VOI), A_{voi} , será igual à soma dos valores dos voxels, ou seja, à soma das contagens detetadas na VOI - C_i , a dividir pelo fator de calibração (FC). Nas contagens detetadas deve-se efetuar a correção de decaimento.

$$A_{voi} = \frac{C_i / T_{aq}}{FC} \quad \text{Equação 2.14}$$

em que, T_{aq} corresponde ao tempo de duração da aquisição das imagens.

O FC corresponde ao valor da sensibilidade da câmara gama e é determinado experimentalmente através da medição de uma concentração de atividade conhecida, do isótopo em estudo, previamente medida num calibrador de doses devidamente calibrado.

A medição pode ser feita de duas maneiras, a mais simples consiste na aquisição planar de uma fonte pontual ou através de uma fonte numa placa de Petri de forma a determinar a sensibilidade da câmara gama (Willowson *et al.*, 2008; Shcherbinin *et al.*, 2008). Tal calibração, embora seja fácil de implementar, é aconselhável apenas se os dados de SPECT são reconstruídos com alta precisão, incluindo a correção para a dispersão e a atenuação (Dewaraja *et al.*, 2012). O outro método de medição é a aquisição tomográfica de uma fonte com geometria mais próxima em termos dos fenómenos de atenuação e dispersão de um paciente, como por exemplo um fantoma cilíndrico com uma atividade uniforme sem ou com esferas “quentes”, reduzindo assim os efeitos de compensação imperfeita (Zeintl *et al.*, 2010; Dewaraja *et al.*, 2013).

Segundo Frey *et al.* (2012), o uso de calibração com fantoma, com medidas de sensibilidade mais frequentes, é provavelmente a melhor abordagem. Note-se que o grau no qual as imagens SPECT deste fantoma são uniformes é uma medida indirecta da eficácia da compensação dos efeitos de degradação da imagem. Além disso, a determinação dos fatores de calibração baseados em fantasmas não é um substituto para a correção de dispersão e de atenuação; sem estes, o fator de calibração irá depender do tamanho do paciente e será espacialmente variável, sendo esta uma das

dificuldades do processo de quantificação caso o sistema não esteja bem corrigido e calibrado há uma mudança do fator de calibração ao longo do tempo.

Dada a variabilidade temporal da sensibilidade da câmara gama, a determinação do fator de calibração deve ser realizada sempre que se pretende quantificar de uma forma absoluta as imagens. Os parâmetros de aquisição, reconstrução, correções aplicadas assim como a definição do alvo de interesse no estudo experimental para determinação do fator de calibração devem ser realizados do mesmo modo que no estudo do paciente. O fator de calibração que é determinado para este caso específico será igual ao fator de calibração necessário para os outros estudos SPECT adquiridos e reconstruídos com o mesmo protocolo num período de tempo curto.

Após a reconstrução das imagens adquiridas do fantoma e as devidas correções aplicadas, o fator de calibração (unidades de contagens / s / MBq) é então determinado dividindo o número de contagens totais na VOI (R_{VOI}) pelo produto da atividade conhecida (A) e o tempo de duração da aquisição (T_{aq}) (Dewaraja *et al.*, 2012).

$$FC = \frac{R_{voi}}{A * T_{aq}} \quad \text{Equação 2.15}$$

No presente trabalho a sensibilidade na câmara gama, ou seja, o fator de calibração foi determinado recorrendo aos dois tipos de fantasmas mencionados anteriormente.

Capítulo 3

Materiais e Métodos

A quantificação absoluta da concentração de atividade presente numa imagem envolve a definição de um conjunto de procedimentos que devem ser realizados com rigor para assegurar a consistência na aquisição e no processamento de dados.

Neste capítulo descreve-se a instrumentação necessária e os procedimentos implementados na realização da componente prática da presente tese.

Com o objetivo de determinar os fatores de calibração adequados ao sistema de aquisição de imagem, para aplicar esses mesmos fatores a situações controladas de dois tipos de fantasmas: fantoma Jaszczak, que simula uma situação de geometria simples (esfera de volume conhecido); e fantoma antropomórfico cerebral dos núcleos estriados.

A componente prática foi realizada no Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar de S. João, Porto.

3.1 Instrumentação

A aquisição das imagens foi efetuada numa Gama Câmara constituída por duas cabeças de deteção, uma cama onde é posicionado o paciente/fantoma, um circuito electrónico, que permite a descodificação do sinal e consequentemente a formação da

imagem, e por uma estação de processamento, que assegura a aquisição, tratamento e armazenamento dos dados.

O princípio de funcionamento de uma Gama Câmara pode ser descrito através da análise da cadeia de acontecimentos que ocorrem desde a interação do fóton gama com o colimador até à obtenção da imagem. Os fótons γ provenientes da desintegração nuclear de um radioisótopo ao serem detetados no cristal, desencadeiam a formação de um sinal eléctrico, ao nível dos fotomultiplicadores, que permite, posteriormente, a formação da imagem útil para o diagnóstico de várias patologias. Visto que o diagnóstico depende das imagens adquiridas, é de extrema importância que o desempenho de todo o equipamento seja fiável e exato. Para tal é fundamental que todo o sistema esteja a funcionar correctamente e dentro dos parâmetros indicados pelo fabricante e pelas normas NEMA (do inglês, *National Electrical Manufacturer's Association*), de forma a garantir a qualidade final das imagens, sem pôr em causa a validade diagnóstica do mesmo.

As imagens foram adquiridas no sistema Infinia-Hawkeye 4 (GE®, Healthcare), equipamento híbrido de SPECT/CT de baixa dose (140 KVp, 2,5 mA). O colimador utilizado foi de baixa energia e alta resolução (LEHR, do inglês *Low Energy High Resolution*) de orifícios paralelos com diâmetro de 1,5mm, comprimento de 35mm e a espessura do septo de 0,2mm. A Gama-Câmara tem dois detetores cada um com cristal de NaI(Tl) de 25,4mm de espessura. A resolução energética para o ^{99m}Tc é de $9,5 \pm 0,09\%$. A resolução espacial intrínseca é de 3,45mm no FWHM (Tabela 3.1).

Tabela 3.1: Resolução espacial da Gama-Câmara onde se efectuou a aquisição das imagens.

(UFOV – *Useful Field of View*; CFOV – *Center Field of View*)

	D1		D2	
	UFOV	CFOV	UFOV	CFOV
FWTM (mm)	6,68	6,54	6,96	6,81
FWHM (mm)	3,51	3,45	3,67	3,59

Os testes de uniformidade intrínseca e extrínseca da Gama Câmara, o centro de rotação, assim como os restantes testes de controlo de qualidade realizados mensalmente ou semestralmente estão de acordo com os valores recomendados pelas normas NEMA (NEMA, 2007).

No que respeita a medição da radioatividade necessária para cada experiência foi efectuada no calibrador de doses (Curiementor 3 - PTW®), sendo que este foi calibrado pelo fabricante. O calibrador de doses é do tipo de câmara de ionização à qual está

ligado um electrómetro e encontra-se blindado. As fontes de radiação para serem medidas são colocadas num suporte de plástico específico para frascos ou seringas. Durante o período de tempo em que se realizaram as medições o calibrador de doses apresentava um desvio médio da linearidade de 0,3%, precisão de 0,68% e exatidão com um erro de 0,08%. Diariamente é realizada uma prova de estabilidade do aparelho que consiste na medição de uma fonte de ^{137}Cs de referência (limite de $\pm 5\%$), de modo a garantir que o calibrador se encontra a funcionar correctamente. (IAEA, 2006; AAPM, 2012)

3.2 Fantomas

A utilização de fantomas assume um papel importante na medida em que permite criar situações controladas para testar/melhorar o método de quantificação absoluta, que converte o valor das contagens na imagem em valor de atividade absoluta correspondente.

Na presente tese os fantomas utilizados foram o fantoma Jaszczak (Deluxe Jaszczak Phantom™) e o fantoma cerebral dos núcleos estriados (Alderson Striatal Phantom), este inclui os núcleos estriados direitos e esquerdos e a calote craniana (Figura 3.1). A atividade colocada no fantoma ou nos núcleos estriados corresponde à diferença entre a atividade presente na seringa ($A_{\text{seringa inicial}}$) e a atividade na seringa residual ($A_{\text{seringa residual}}$) após colocação no fantoma, ambas medidas no calibrador de doses

$$A_{\text{fantoma}} = A_{\text{seringa inicial}} - A_{\text{seringa residual}} \quad \text{Equação 3.1}$$

O valor da atividade e hora da medição foram anotados de modo a realizar a correção de decaimento feita para um tempo de referência, t_{ref} , que foi definido como o instante correspondente ao início da aquisição das imagens.

$$A = A_0 e^{-\lambda t_{\text{ref}}} \quad \text{Equação 3.2}$$

Onde, A é a atividade final corrigida para o t_{ref} , λ é a constante de decaimento do radionuclídeo e A_0 é a atividade inicial medida no momento em que a atividade foi colocada no fantoma/esfera.

Os radionuclídeos usados nos diferentes ensaios foram o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e o ^{123}I , uma vez que na prática clínica são os utilizados nos estudos cerebrais.

3.2.1 Fantoma Jaszczak

No fantoma Jaszczak foi colocada uma esfera de 33,5 cm³ de volume com diferentes atividades de concentração conhecida, sendo preenchido com água sem qualquer atividade e adquiridas tomografias sempre com os mesmos parâmetros de aquisição (Tabela 3.4 e Tabela 3.5). A realização desta configuração tem o objetivo de simular uma situação de geometria simples e de fácil análise, além do que a maioria dos serviços MN possui este fantoma.

No total foram realizados 6 ensaios para o ^{99m}Tc e 7 ensaios para o ¹²³I, cada um com diferente concentração de atividade, como se pode observar na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Concentração de atividades, em MBq cm⁻³, da esfera de 33,5 cm³ de volume colocada no fantoma Jaszczak sem atividade de fundo para os diferentes ensaios (E) realizados para os dois isótopos em estudo.

	E 1	E 2	E 3	E 4	E 5	E 6	E 7
¹²³ I (MBq cm ⁻³)	0,29	0,31	0,49	0,52	0,56	0,62	0,65
^{99m} Tc (MBq cm ⁻³)	0,14	0,39	0,86	1,32	1,51	1,82	

3.2.2 Fantoma cerebral dos núcleos estriados

Os fantasmas antropomórficos permitem simular condições mais próximas da anatomia e fisiologia humana, fazendo com que os resultados obtidos se aproximem mais da realidade clínica.

Com o fantoma cerebral dos núcleos estriados (Figura 3.1) realizou-se no total de quatro ensaios com diferentes concentrações de atividades para cada isótopo, representados na Tabela 3.3.

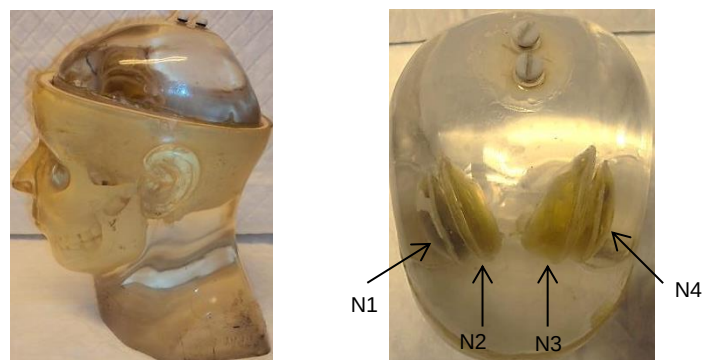


Figura 3.1 - Fantoma cerebral dos núcleos estriados Alderson.

Tabela 3.3: Concentração de atividades, em MBq cm⁻³, dos núcleos estriados (N1, N2, N3, N4) e respetivo valor de fundo do fantoma para os diferentes ensaios (E).

Isótopo	¹²³ I (MBq cm ⁻³)				^{99m} Tc (MBq cm ⁻³)			
	E 1	E 2	E 3	E 4	E 5	E 6	E 7	E 8
N1	0,093	0,099	0,187	0,178	0,055	0,065	0,265	0,213
N2	0,032	0,034	0,168	0,159		0,074	0,260	0,208
N3	0,063	0,067	0,181	0,172	0,155	0,062	0,261	0,210
N4	0,154	0,163	0,188	0,179		0,071	0,250	0,201
Fundo	0,01	0,005	0	0,018	0,012	0,004	0	0,622

3.3 Aquisição e Processamento das imagens

As aquisições tomográficas foram realizadas com os parâmetros técnicos descritos na Tabela 3.4.

No que respeita às janelas de energia utilizadas, foram específicas para cada isótopo e encontram-se discriminadas na Tabela 3.5. O método de correção de radiação dispersa realizada nas imagens adquiridas foi o DEW.

Tabela 3.4: Parâmetros de aquisição do SPECT e CT

SPECT	Matriz	128 x 128
	Zoom	1,0
	Modo de aquisição	<i>step and shoot</i>
	Intervalo angular	3° (rotação de 360°)
	Nº Projeções	120 Projeções (60 projeções por cada detetor)
	Tempo por projeção	40 segundos
CT	Matriz	512x512
	Velocidade	2,6 rpm
	Tipo de aquisição	Axial, rotação completa por corte (intervalo de 5,0 mm)

Tabela 3.5: Valores dos picos de energia e respetiva janela de energia utilizados na aquisição das imagens.

Isótopo	Janela de energia e Pico de energia	Janela de energia e pico de energia para CRD (DEW)
^{123}I	20% centrada nos 159 keV	20% centrada nos 130 keV
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	20% centrada nos 140 keV	10% centrada nos 120 keV

Para além da CRD, testou-se nas imagens tomográficas dois tipos de correção de atenuação de modo a avaliar o efeito de cada uma sobre a quantificação absoluta: matriz de correção de atenuação gerada a partir dos dados do CT e matriz de correção calculada segundo o algoritmo de Chang.

Na correção de atenuação pelo método de Chang, o meio atenuador é considerado uniforme e o valor de coeficiente de atenuação linear usado foi de $0,11 \text{ cm}^{-1}$ para o ^{123}I e de $0,13 \text{ cm}^{-1}$ para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, de acordo com os limites aconselhados nas *guidelines* europeias ($\mu(^{123}\text{I})=0,10\text{--}0,12 \text{ cm}^{-1}$; $\mu(^{99\text{m}}\text{Tc})=0,12\text{--}0,14 \text{ cm}^{-1}$) (Van Laere *et al.*, 2009; Darcourt *et al.*, 2009; Kapucu *et al.*, 2009). O *threshold* foi definido de modo a garantir a total inclusão do fantoma cerebral.

Nos vários ensaios adquiridos dos dois fantasmas realizou-se o co-registo e a reconstrução das imagens na estação de processamento – Xeleris 2.0®. Na reconstrução das imagens utilizou-se o método iterativo *ordered subset expectation maximization* (OSEM).

No caso do fantoma Jaszczak, nomeadamente na esfera de volume 33,5 mL, a reconstrução das imagens adquiridas com o OSEM foi realizada com diferentes números de iterações e *subsets*. Como referido anteriormente no Capítulo 2, um dos problemas da reconstrução iterativa consiste na necessidade do número de iterações ser suficiente para que o valor do voxel nas imagens tomográficas reconstruídas atinja a convergência e deste modo o viés introduzido seja o mínimo possível, e por consequência sejam minimizados os efeitos sobre a quantificação. A reconstrução iterativa foi realizada usando o total de 20, 32, 40, 80, e 100 EM- iterações equivalentes com as combinações descritas na Tabela 3.6, que cobre a gama de valores geralmente adoptados em situações clínicas.

Tabela 3.6: Combinações de iterações e *subsets* utilizados na reconstrução com OSEM das imagens da esfera do fantoma Jaszczak.

Nº de iterações	Nº de <i>subsets</i>	Total de EM-equivalentes
2	10	20
8	4	32
4	10	40
8	10	80
10	10	100

Foi aplicado um pós-filtro de passa-baixa: Hanning (frequência de corte 0,9).

Após reconstrução o tamanho do voxel é de 4,418 x 4,418 x 4,418 mm.

As imagens reconstruídas foram guardadas no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e importadas para serem posteriormente analisadas no “A Medical Image Data Examiner” (AMIDE, versão 1.0.4; Andy Loening).

A delimitação de VOI’s e a quantificação das imagens foi realizado pelo uso das ferramentas de perfil e das ferramentas de estatística no AMIDE®. As VOI’s e ROI’s nas diferentes imagens adquiridas foram definidas tendo por base a informação proveniente do mapa de atenuação do CT.

Nos diferentes ensaios do fantoma cerebral dos núcleos estriados, a quantificação da atividade absoluta foi realizada através da delimitação manual de ROI’s em cada corte da imagem do SPECT como se pode visualizar na Figura 3.2. As contagens totais de cada núcleo estriado resultam do somatório das contagens totais da ROI nos vários cortes.

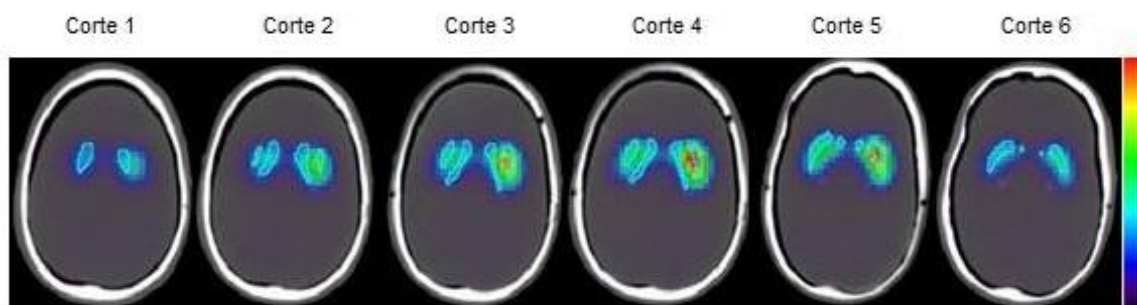


Figura 3.2 – ROI’s dos núcleos estriados desenhadas (azul) nos cortes transversais das imagens de fusão de SPECT com o CT no AMIDE®.

Para o fantoma Jaszczak foi delimitada uma VOI esférica (Figura 3.3) e obteve-se o valor de contagens no volume definido.

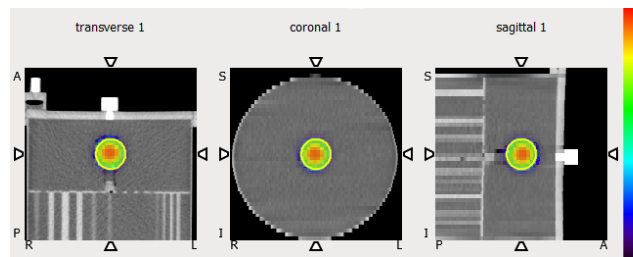


Figura 3.3 - Exemplo da VOI (amarelo) da esfera de 33,5 cm³ desenhada nas imagens de fusão de SPECT com o CT no AMIDE® – corte transversal, coronal e sagital.

Posto isto, nas várias imagens dos fantasmas reconstruídas foi testado o seguinte esquema de correções, assim como a ausência de correções:

- correção de atenuação com o método Chang;
- correção de atenuação com CT;
- correção de atenuação com CT e correção de radiação dispersa (DEW);
- sem correções aplicadas.

3.4 Determinação da sensibilidade da gama-câmara (Fator de Calibração)

A sensibilidade de uma gama-câmara é a capacidade de transformar cada desintegração radioactiva num evento observável, ou seja, corresponde à sua eficiência de contagens. O valor da sensibilidade pode ser considerado o fator de calibração necessário para quantificar a atividade presente nas imagens adquiridas.

Com a implementação de dois métodos foi determinada a sensibilidade planar e a sensibilidade volumétrica (S_{vol}) da gama-câmara. Para ser mais fácil de diferenciar consoante o método usado, designou-se por sensibilidade planar quando é determinada através da aquisição de imagens planares e sensibilidade volumétrica quando se trata de uma aquisição SPECT.

A determinação da S_{vol} foi realizada através da aquisição tomográfica do fantoma Jaszczak preenchido com uma concentração de atividade uniforme e conhecida, sendo este procedimento definido pelas normas NEMA (NEMA, 2007).

Para o cálculo da S_{vol} foi delineada um VOI cilíndrica, de modo a englobar todo o fantoma, na imagem reconstruída com OSEM, com correção de atenuação e correção da radiação dispersa, através do qual foi obtido o valor das contagens totais da VOI - C_i .

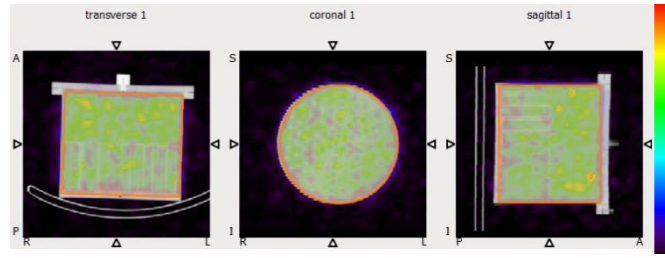


Figura 3.4 - Exemplo da VOI (vermelho) desenhada nas imagens de fusão de SPECT e CT no AMIDE® para determinação da sensibilidade volumétrica – corte transversal, coronal e sagital.

A correção de decaimento de C_i foi calculada pela seguinte equação:

$$R_i = R \exp\left(\frac{T_0 - T_{cal}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right) \left(\frac{T_{aq}}{T_{1/2}} \times \ln 2\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{T_{aq}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right)\right)^{-1} \quad \text{Equação 3.3}$$

Onde, R é a taxa de contagens (C_i /tempo total de aquisição), T_0 refere-se ao instante inicial de aquisição de imagens, T_{cal} refere-se ao instante em que atividade colocada no fantoma foi calibrada, T_{aq} é o tempo de duração da aquisição das imagens e $T_{1/2}$ é o tempo de semivida do radionuclídeo utilizado.

O primeiro termo da Equação 3.3 corrige o decaimento radiativo a partir do tempo de calibração da atividade até ao tempo de início de aquisição das imagens. Enquanto, o segundo e terceiro termos da mesma equação corrigem o decaimento durante o tempo de duração da aquisição de imagens. O cálculo da média de contagens é feito tendo em conta um decaimento exponencial (Zeintl *et al.*, 2010).

A S_{vol} é dada por:

$$S_{vol} = \frac{R_i / V_{voi}}{C_{vol}} \quad \text{Equação 3.4}$$

Onde, V_{voi} corresponde ao volume de interesse (cm^3) e C_{vol} designa a concentração de atividade conhecida (MBq/cm^3). A Equação 3.4 é equivalente à Equação 2.15, contudo nesta última não é tido em conta a informação do volume a quantificar.

Para além da grande VOI que engloba a totalidade do fantoma Jaszczak foram desenhadas dez VOI com um volume menor ($33,5\text{cm}^3$) e calculado a S_{vol} correspondente.

Um outro método, mais simples e prático, para determinação da sensibilidade consiste na aquisição de imagens planares, para cada um dos detetores, de uma placa de Petri

com uma atividade conhecida num pequeno volume, desprezando o efeito de atenuação (Figura 3.5).

A atividade colocada na placa de Petri foi de 37MBq, quer para o ^{123}I quer para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e adquiridas imagens com duração de 60 segundos para cada detetor com a placa de Petri colocada em diferentes posições de cada detetor (centro, inferior, superior, direita e esquerda). Foram desenhadas ROI com um diâmetro aproximado ao da placa de Petri nas imagens adquiridas e determinado o número de contagens correspondente à atividade contida na placa de Petri (Figura 3.6 – ROI azul). Outra ROI, exatamente com a mesma área, foi desenhada fora da região da placa de Petri e as contagens desta ROI correspondem ao fundo (Figura 3.6 – ROI verde). Efetuaram-se as correções de decaimento das contagens obtidas em cada ROI aplicando a Equação 3.3. A sensibilidade é calculada pelo quociente da taxa de contagens (número de contagens dentro da ROI menos o número de contagens da ROI do fundo, a dividir pelo tempo de aquisição) e da atividade calculada da fonte para o tempo de início da aquisição (Santos *et al.*, 2008).

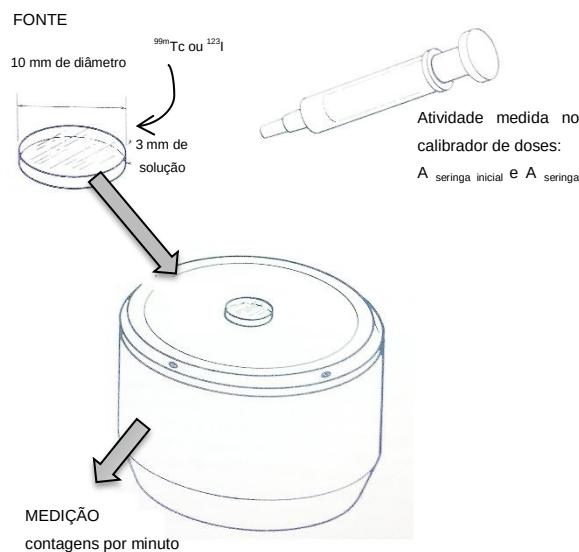


Figura 3.5 – Esquema representativo da determinação da sensibilidade planar da câmara gama (Early e Sodee, 1995).

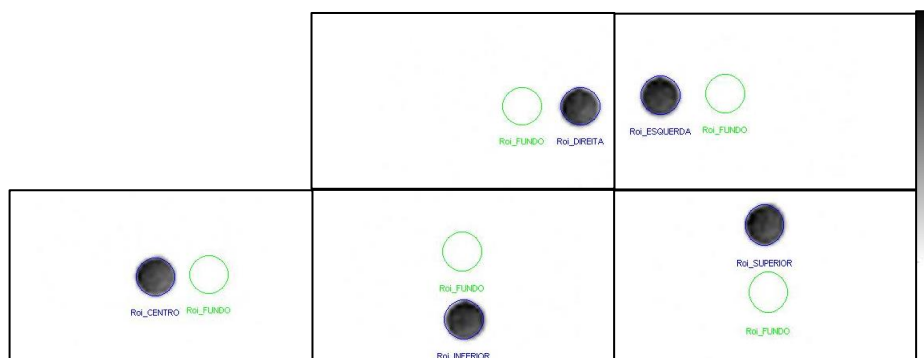


Figura 3.6 – Imagens da sensibilidade planar da fonte nas várias posições no detetor (centro, esquerda, direita, inferior e superior) com as respetivas ROI (a azul) e ROI de fundo (a verde), adquiridas na Infinia-Hawkeye 4.

O valor da sensibilidade da Gama Câmara foi determinado sempre antes de iniciar a aquisição das imagens dos Fantomas. Posteriormente procedeu-se à determinação do valor da concentração de atividade para os vários ensaios realizados dos dois fantomas em estudo, através da aplicação da Equação 2.14, e à comparação do valor de concentração de atividade obtido com o valor real. O erro relativo (%) foi calculado através do quociente da diferença do valor de concentração de atividade real e da concentração da atividade calculada sobre a concentração de atividade real.

Capítulo 4

Resultados experimentais

Neste capítulo expõem-se os resultados do trabalho desenvolvido de acordo com a metodologia descrita no capítulo 3.

Os resultados experimentais são apresentados em duas secções: determinação do fator de calibração necessário para converter o valor das contagens das imagens em concentração de atividade e a quantificação absoluta da concentração de atividade de uma esfera inserida no fantoma Jaszczak e dos núcleos estriados de um fantoma cerebral.

4.1 Fator de Calibração - Sensibilidade da Gama Câmara

A sensibilidade da Câmara-Gama foi determinada pelos dois métodos distintos, sensibilidade planar e sensibilidade volumétrica, descritos previamente no capítulo 3. Na Tabela 4.1 encontram-se os valores obtidos (média $\pm$ desvio padrão) do conjunto de ensaios realizados. Porém, o valor da sensibilidade usado em cada ensaio foi único e determinado antes da realização da aquisição das imagens dos fantasmas.

Numa das experiências realizadas para determinação da sensibilidade volumétrica desenharam-se dez VOI de menor volume posicionadas em diferentes locais dentro do fantoma e calculou-se o respetivo valor de sensibilidade. O valor médio da S_{voi} obtido

foi de $58,12 \pm 2,15$ contagens s^{-1} MBq $^{-1}$ para o ^{123}I , enquanto que para o ^{99m}Tc foi de $89 \pm 1,89$ s^{-1} MBq $^{-1}$.

Tabela 4.1: Valores médios da sensibilidade e desvios padrão das experiências realizadas

	^{123}I	^{99m}Tc
Sensibilidade planar (contagens s^{-1} MBq $^{-1}$)	$57,31 \pm 7,36$	$60,31 \pm 8,62$
Sensibilidade volumétrica (contagens s^{-1} MBq $^{-1}$)	$60,48 \pm 6,46$	$85,77 \pm 8,01$

Os valores de sensibilidade foram usados como fator de calibração nos cálculos da concentração de atividade, fazendo a conversão do valor das contagens na ROI ou VOI para concentração de atividade calculada através da utilização da Equação 2.14. Pode-se constatar que a sensibilidade planar obtida, independentemente do radionuclídeo, é ligeiramente inferior à sensibilidade volumétrica. Em alguns dos ensaios não foi possível determinar a sensibilidade volumétrica e por isso utilizou-se o valor da sensibilidade planar.

4.2 Resultados da quantificação absoluta

A análise da quantificação absoluta foi realizada, para os dois fantomas, segundo o esquema de correções especificados anteriormente no capítulo 3, de modo a avaliar o efeito de cada uma delas e a sua utilidade no processo de quantificação absoluta de imagens de MN.

No que respeita à correção de atenuação foram testados dois métodos diferentes – CA pelo método de Chang e CA com CT, que serão nos pontos seguintes comparados. No caso da esfera inserida no fantoma Jaszczak não foi possível realizar a correção de atenuação pelo método de Chang uma vez que para implementar este método é necessário primeiramente a delimitação da região de interesse, que devido à baixa densidade da esfera não se conseguiu.

A correção de radiação dispersa pelo método DEW foi implementada juntamente com a CA com CT. Realizou-se também a quantificação absoluta da concentração de atividade quando nenhuma das correções referidas foi aplicada às imagens adquiridas, o que pode permitir inferir sobre a necessidade de implementar um conjunto de procedimentos e correções de fatores de diversas ordens, quando se pretende quantificar imagens médicas de forma absoluta.

4.2.1 Fantoma Jaszczak com esfera de volume de 33,5 cm³

A quantificação da concentração de atividade presente na esfera de volume 33,5 cm³ foi realizada para os dois isótopos, ¹²³I e ^{99m}Tc, e os valores da atividade calculada com base no fator de calibração previamente determinado e das contagens da tomografia reconstruída e corrigida, com correção de atenuação com CT e correção de radiação dispersa, encontram-se descritos na Tabela 4.2 e Tabela 4.3, respetivamente. O erro relativo representa o desvio, em percentagem, da atividade calculada para a atividade medida no calibrador de doses.

No que concerne ao volume da VOI e ao volume real da esfera existe um erro relativo de 0,01%.

A Figura 4.1 corresponde ao perfil de contagens ao longo de uma linha transversal no centro da esfera (Figura 4.1-A) para as diferentes concentrações de atividades utilizadas do ¹²³I (Figura 4.1-B) e do ^{99m}Tc (Figura 4.1-C).

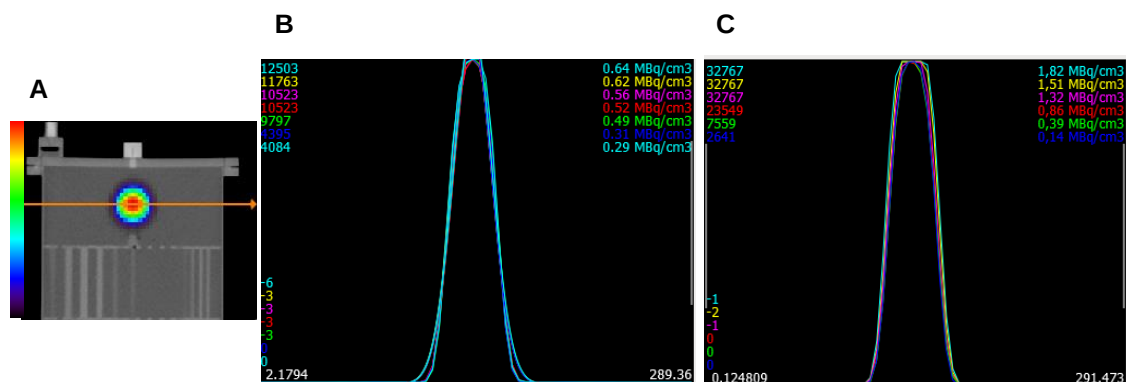


Figura 4.1 – Linha de perfil das contagens correspondente às várias concentrações de atividade na esfera (corte transversal) nas imagens reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets) com correção de atenuação com CT e correção de radiação dispersa no AMIDE®.

A – Corte transversal da imagem de fusão de SPECT com CT do fantoma Jaszczak com a esfera de 33,5 cm³ com a respetiva linha transversal (laranja) segundo a qual foi geradas as linhas de perfil.

B – Perfil da concentração de atividade para o ¹²³I dos 7 ensaios realizados;

C – Perfil da concentração de atividade para o ^{99m}Tc dos 6 ensaios realizados.

Nos ensaios realizados verificou-se que para concentrações de atividade baixas, o erro relativo na quantificação absoluta aumenta consideravelmente quer quando se utiliza o ^{99m}Tc quer para o ¹²³I, como se pode constatar na Tabela 4.2 e na Tabela 4.3. Para as concentrações de atividade superiores a 0,4 MBq/cm³ verificou-se que a correção da radiação dispersa e correção de atenuação com o mapa de CT possibilitam obter valores de erros inferiores a 4% para o ¹²³I e 8% para o ^{99m}Tc.

Tabela 4.2: Comparação para os ensaios (E) com ^{123}I entre a atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada através da tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa.

	Concentração de atividade medida (MBq/cm ³)*	Atividade medida (MBq)*	Atividade calculada (MBq)**	Erro relativo na quantificação (%)
E 1	0,64	21,71	23,63	+ 3,91
E 2	0,62	20,60	22,27	+ 2,62
E 3	0,56	18,79	18,64	- 0,78
E 4	0,52	17,29	17,58	+ 1,69
E 5	0,49	16,41	16,86	+ 2,79
E 6	0,31	10,39	7,36	- 25,38
E 7	0,29	9,93	7,39	- 25,52

* Correção de decaimento para o tempo de início da aquisição da tomografia segundo a Equação 3.3.

** Cálculo da atividade pela Equação 2.14, com o FC igual a 51,33 contagens s⁻¹ MBq⁻¹.

Tabela 4.3: Comparação para os ensaios (E) com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ entre a atividade medida no calibrador e a atividade calculada pela tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa.

	Concentração de atividade medida (MBq/cm ³)*	Atividade medida (MBq)*	Atividade calculada (MBq)**	Erro relativo na quantificação (%)
E 1	1,82	60,96	56,23	- 7,74
E 2	1,51	50,67	50,26	- 0,82
E 3	1,32	44,28	46,66	+ 5,36
E 4	0,86	28,72	30,94	+ 7,75
E 5	0,39	12,92	9,86	- 23,64
E 6	0,14	4,76	3,62	- 23,92

* Correção de decaimento para o tempo de início da aquisição da tomografia segundo a Equação 3.3.

** Cálculo da atividade pela Equação 2.14, com o FC igual a 71,21 contagens s⁻¹ MBq⁻¹.

Nas Figuras 4.2 e 4.3 estão representados os valores do erro relativo para as imagens de SPECT reconstruídas pelo método de reconstrução OSEM com 2 iterações e 10 subsets quando se aplica a correção de atenuação com os dados de CT juntamente com a correção de radiação dispersa, somente a correção de atenuação com o mapa gerado pelos dados de CT e sem correções aplicadas. Através da análise destas figuras é possível concluir que a utilização conjunta da correção de atenuação com os dados do CT e da correção de radiação dispersa (DEW) apresenta erros relativos

menores na quantificação absoluta da atividade presente na esfera, excepto para concentrações de atividade baixas em que a utilização isolada da CA com os dados de CT se mostra mais favorável. Contudo, independentemente das correções implementadas, o erro aumenta significativamente para concentrações de atividades baixas.

A não utilização de qualquer tipo de correção nas imagens aumenta o erro relativo para os 70-80 % para todas as concentrações de atividades testadas dos dois isótopos em estudo.

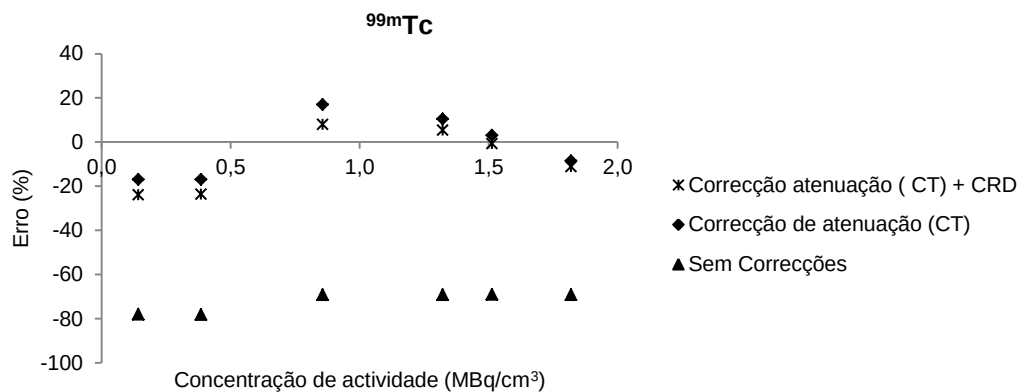


Figura 4.2 – Erro relativo, em percentagem, na quantificação absoluta para o ^{99m}Tc na tomografia reconstruída pelo método de reconstrução OSEM (2 iterações e 10 subsets) para os diferentes esquemas de correção.

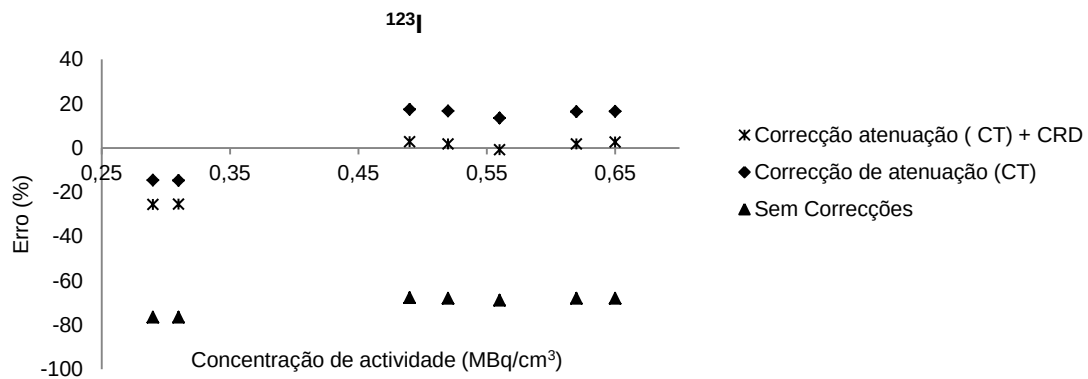


Figura 4.3 – Erro relativo, em percentagem, na quantificação absoluta para o ¹²³I na tomografia reconstruída pelo método de reconstrução OSEM (2 iterações e 10 subsets) para os diferentes esquemas de correção.

4.2.1.1 Influência das diferentes combinações entre o número de iterações e subsets na reconstrução das imagens com o OSEM.

Para este fantoma também foi avaliada a influência, na quantificação absoluta da concentração de atividade, das diferentes combinações entre o número de iterações e subsets para a reconstrução das imagens com o método de reconstrução OSEM (Figura 4.4 e Figura 4.5).

As diferenças observadas na reconstrução das imagens com OSEM para diferente número de iterações totais foram inferiores a 1,9% para o ^{99m}Tc e inferiores a 0,9% para ^{123}I entre as 20 e as 100 iterações totais.

O tempo de reconstrução das imagens aumenta com o aumento do número de iterações.

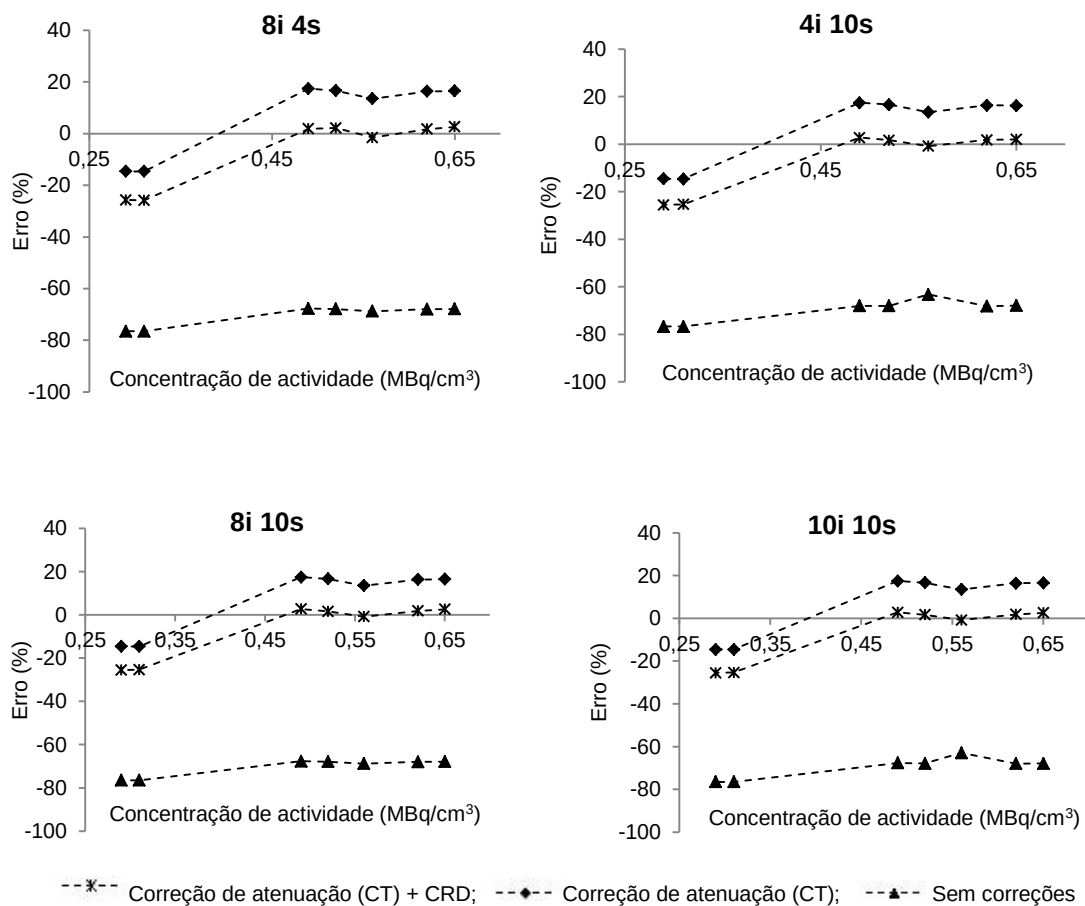


Figura 4.4 – Valor do erro (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para as diferentes combinações de iterações (i) e subsets (s) utilizados na reconstrução com o método OSEM para as diferentes correções aplicadas na esfera inserida no fantoma Jaszczak para ^{123}I .

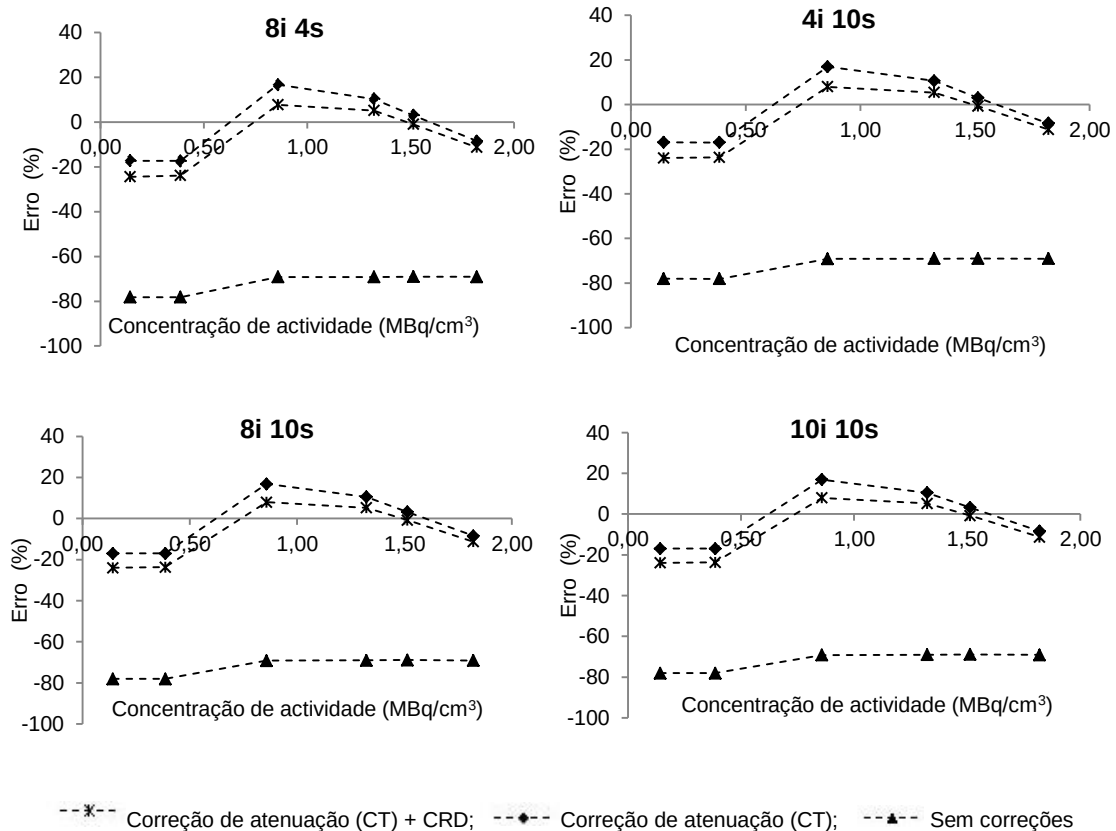


Figura 4.5 – Valor do erro (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para as diferentes combinações de iterações (i) e *subsets* (s) utilizados na reconstrução com o método OSEM para as diferentes correções aplicadas na esfera inserida no fantoma Jaszczak para ^{99m}Tc .

Pelos resultados apresentados na Figura 4.4 e na Figura 4.5 pode-se verificar que, independentemente no número de iterações e *subsets* usados, para concentrações de atividades acima dos $0,4 \text{ MBq/cm}^3$ obtém-se erros menores e idênticos quando é aplicado a correção de atenuação juntamente com a correção de radiação dispersa.

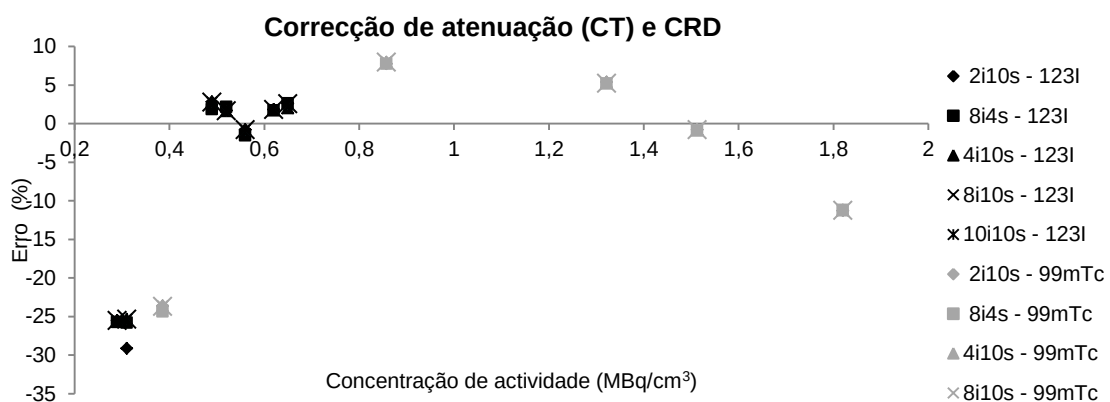


Figura 4.6 – Síntese dos erros de quantificação absoluta para as várias combinações de iterações (i) e *subsets* (s) utilizados na reconstrução com OSEM com correção de atenuação (CT) e CRD para ^{123}I e para ^{99m}Tc .

Os resultados obtidos encontram-se sintetizados na Figura 4.6 evidenciando que a utilização de um número de iterações superiores não é significativa na quantificação da atividade presente na esfera de volume de $33,5 \text{ cm}^3$ independentemente no radionuclídeo.

4.2.2 Fantoma cerebral dos núcleos estriados

Para o fantoma cerebral dos núcleos estriados não foi possível desenhar uma VOI em cada um dos núcleos dado que não possuem uma geometria simples. Deste modo, optou-se por desenhar uma ROI para cada núcleo em cada corte. O valor das contagens totais corresponde à soma linear dos valores das contagens da ROI de cada corte. A Figura 4.7-A representa as VOI's resultantes da soma das ROI's de cada corte (Figura 3.2). O valor das contagens totais foi dividido pelo tempo total de aquisição das imagens e pelo fator de calibração previamente determinado, obtendo-se a atividade calculada para cada núcleo (N1, N2, N3, N4). No ensaio 5, o N1 e N2 têm a mesma concentração de atividade assim como o N3 e N4. Nos ensaios 3, 4, 7, 8 os 4 núcleos possuem uma concentração de atividade idêntica.

Os perfis apresentados na Figura 4.8 permitem comparar visualmente a diferença de concentrações de atividade entre o lado direito e esquerdo dos núcleos estriados, assim como a presença de atividade no fundo do fantoma.

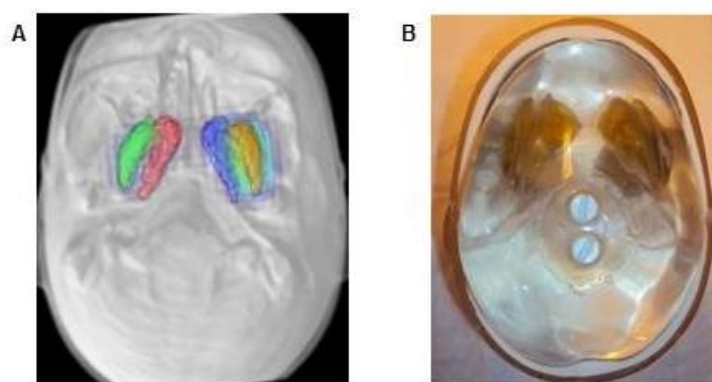


Figura 4.7 – A: VOI dos núcleos estriados no corte transversal obtidas no AMIDE®;

B: Fantoma cerebral dos núcleos estriados Alderson utilizado para a realização dos vários ensaios.

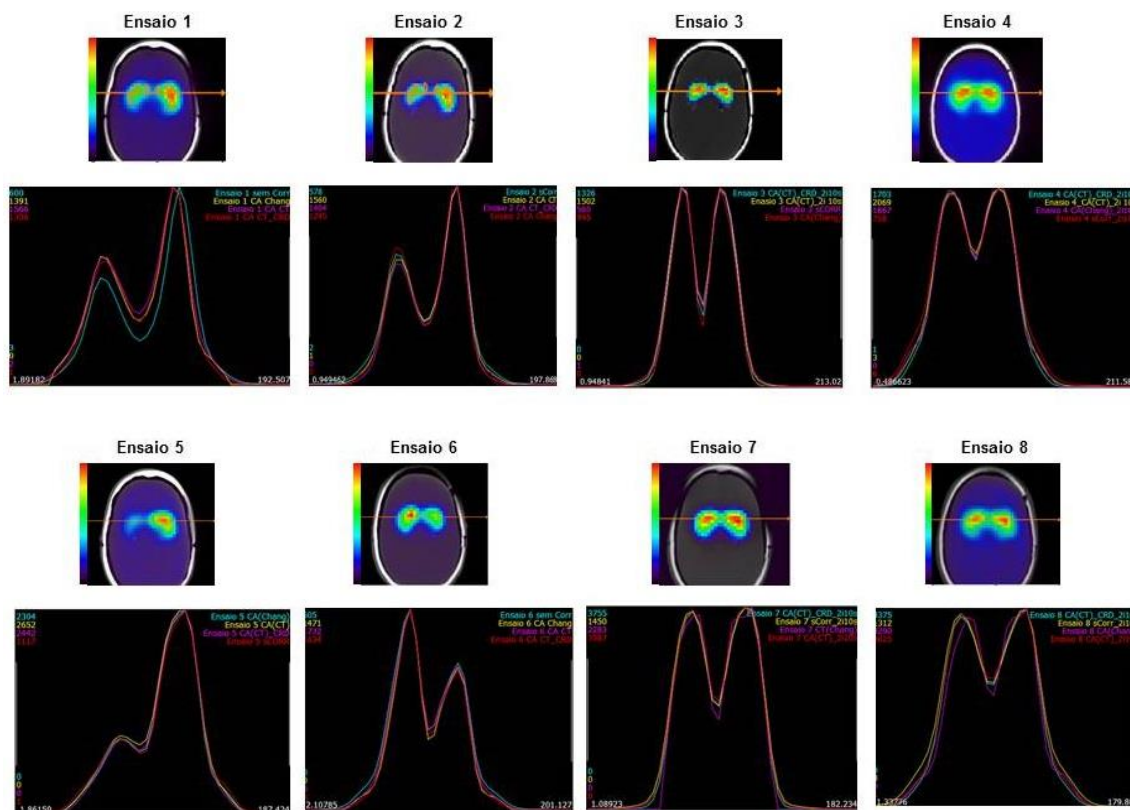


Figura 4.8 – Linha de perfil, para os ensaios dos dois isótopos em estudo, da atividade nos núcleos estriados do fantoma cerebral num corte transversal para diferentes correções aplicadas nas imagens reconstruídas pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets).

A diferença entre o ensaio 3 e 4, assim como entre o ensaio 7 e 8 reside no fato de um dos ensaios (ensaio 3 e ensaio 7) não ter qualquer atividade de fundo do fantoma. Entre eles, as concentrações de atividade nos quatro núcleos estriados são muito idênticas. O ensaio 1 possui uma atividade de fundo que é o dobro em concentração de atividade do ensaio 2.

Nos ensaios realizados com o fantoma cerebral obtiveram-se valores de erro relativo consideravelmente altos, como se pode verificar na Tabela 4.4 e Tabela 4.5. Apesar da execução da correção de atenuação e da correção de radiação dispersa das imagens obteve-se erros na ordem dos 35%.

Tal como os resultados obtidos anteriormente na quantificação absoluta da concentração de atividade presente na esfera inserida no fantoma Jaszczak, a não utilização de correções nas imagens prejudica consideravelmente a quantificação passando a obter-se erros acima de 70% para todos os ensaios como se pode constatar da Figura 4.9 à Figura 4.16.

Tabela 4.4: Comparação entre a concentração de atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada pela tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 *subsets*) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa para os 4 ensaios do fantoma cerebral com ^{123}I .

* Correção de decaimento para o tempo de início da aquisição da tomografia segundo a Equação 3.3.

** Cálculo da atividade pela Equação 2.14, com o FC igual a 60,475 contagens $\text{s}^{-1} \text{MBq}^{-1}$ para o E1 e E2 e a 63,683 contagens $\text{s}^{-1} \text{MBq}^{-1}$ para o E3 e E4.

		Concentração de atividade medida (MBq/cm ³)*	Atividade medida (MBq)*	Atividade calculada (MBq)**	Erro relativo na quantificação (%)
Ensaio 1	N1	0,094	0,56	0,31	-55,28
	N2	0,032	0,16	0,19	-7,49
	N3	0,063	0,31	0,20	-60,72
	N4	0,154	0,92	0,52	-53,30
Ensaio 2	N1	0,099	0,60	0,59	-50,42
	N2	0,034	0,17	0,15	-14,39
	N3	0,067	0,33	0,16	-50,93
	N4	0,163	0,98	0,50	-48,59
Ensaio 3	N1	0,187	1,12	0,56	-50,38
	N2	0,168	0,84	0,38	-54,37
	N3	0,181	0,91	0,31	-65,47
	N4	0,188	1,13	0,64	-42,98
Ensaio 4	N1	0,178	1,07	0,64	-40,24
	N2	0,159	0,79	0,52	-34,96
	N3	0,172	0,86	0,51	-40,23
	N4	0,179	1,07	0,70	-34,36

Tabela 4.5: Comparação entre a concentração de atividade medida no calibrador de doses e a atividade calculada pela tomografia reconstruída pelo método OSEM (2 iterações e 10 *subsets*) com correção de atenuação (dados do CT) e correção de radiação dispersa para os 4 ensaios do fantoma cerebral com ^{99m}Tc .

* Correção de decaimento para o tempo de início da aquisição da tomografia segundo a Equação 3.3.

** Cálculo da atividade pela Equação 2.14, com o FC igual a 95,895 contagens $\text{s}^{-1} \text{MBq}^{-1}$ para o E5 e E6 e 81,739 contagens $\text{s}^{-1} \text{MBq}^{-1}$ para o E7 e E8.

		Concentração de atividade medida (MBq/cm ³)*	Atividade medida (MBq)*	Atividade calculada (MBq)**	Erro relativo na quantificação (%)
Ensaio 5	N1 +N2	0,049	0,55	0,37	-31,76
	N3 +N4	0,142	1,56	0,76	-39,72
Ensaio 6	N1	0,065	0,39	0,22	-44,29
	N2	0,074	0,37	0,25	-32,64
	N3	0,063	0,31	0,12	-60,91
	N4	0,071	0,43	0,24	-43,28
Ensaio 7	N1	0,265	1,59	0,91	-42,61
	N2	0,260	1,29	0,62	-52,29
	N3	0,261	1,31	0,54	-58,49
	N4	0,250	1,49	1,04	-30,55
Ensaio 8	N1	0,213	1,28	0,88	-31,46
	N2	0,208	1,04	0,68	-34,97
	N3	0,210	1,05	0,70	-33,38
	N4	0,201	1,20	0,97	-19,57

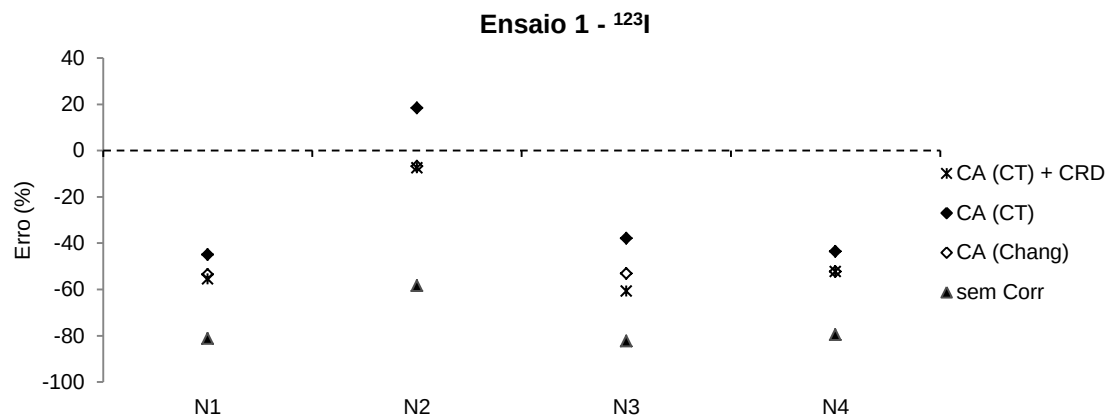


Figura 4.9 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 1 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

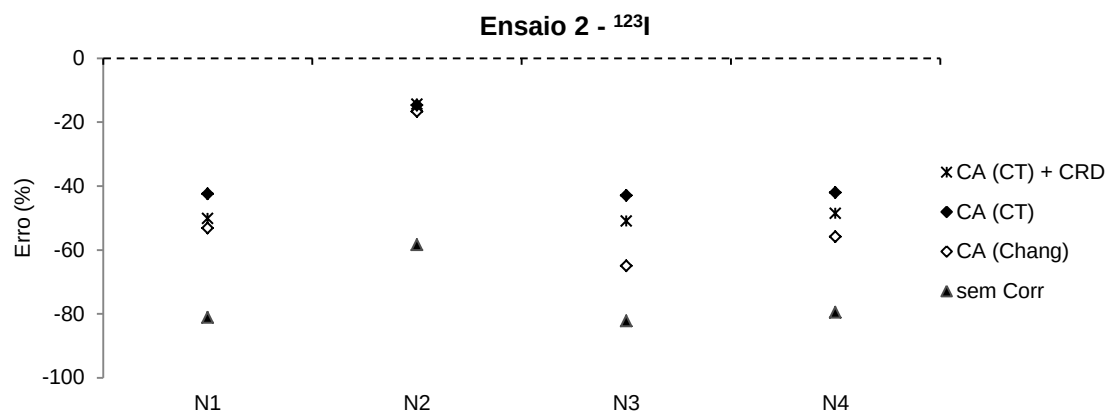


Figura 4.10 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 2 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

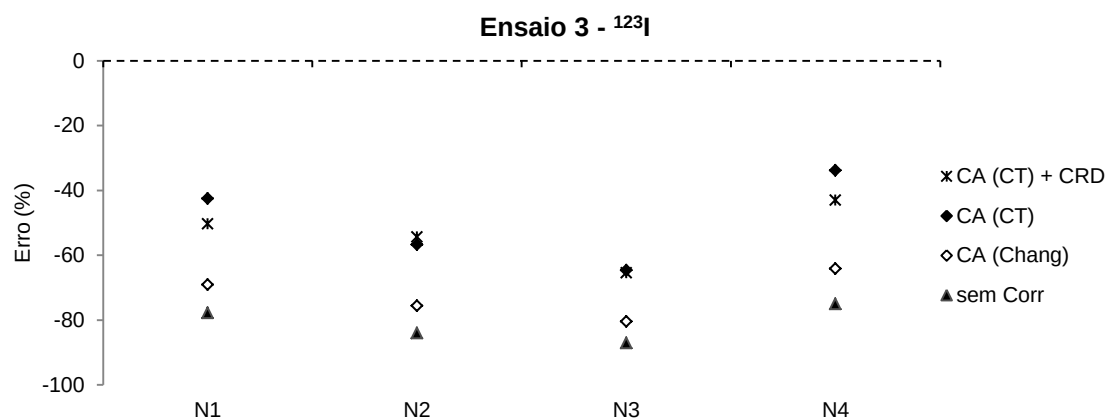


Figura 4.11 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 3 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

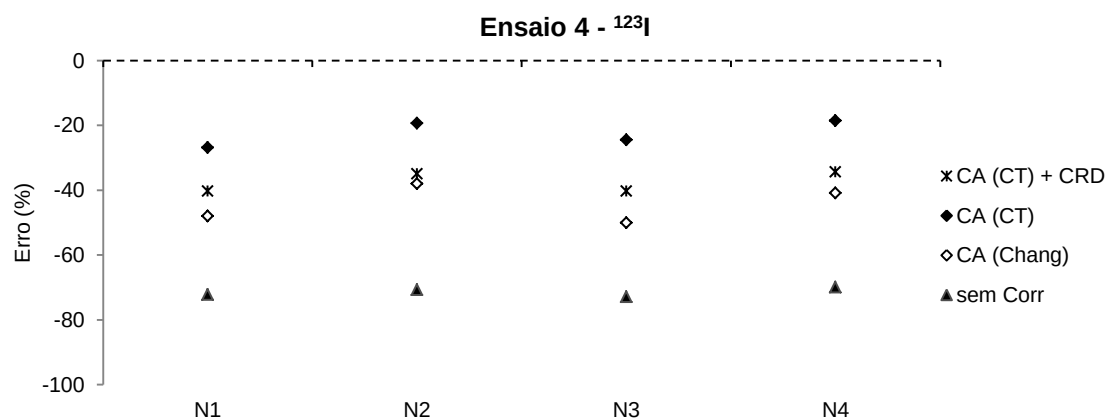


Figura 4.12 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 4 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

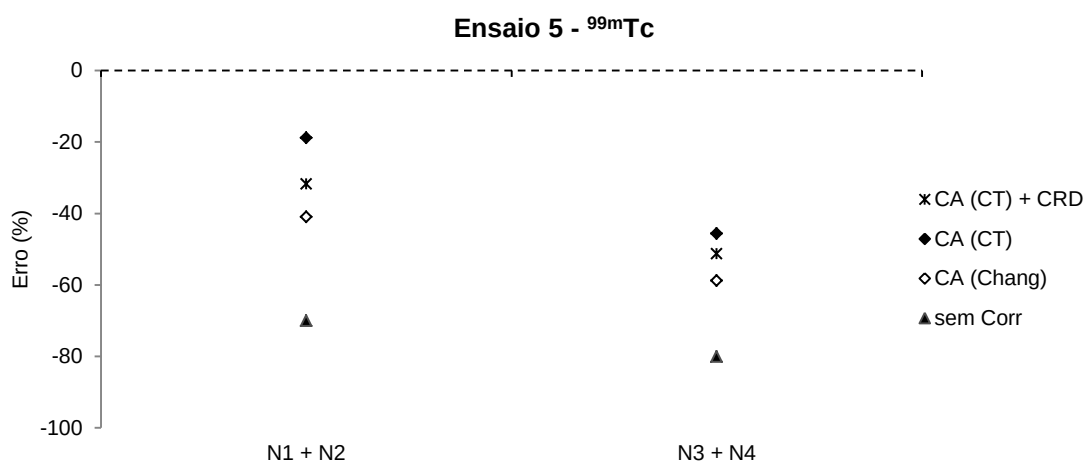


Figura 4.13 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 5 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

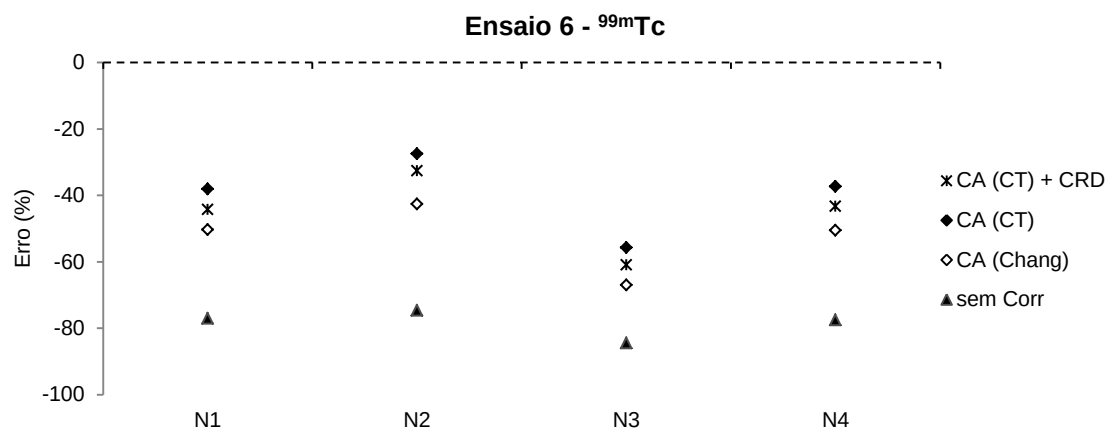


Figura 4.14 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 6 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

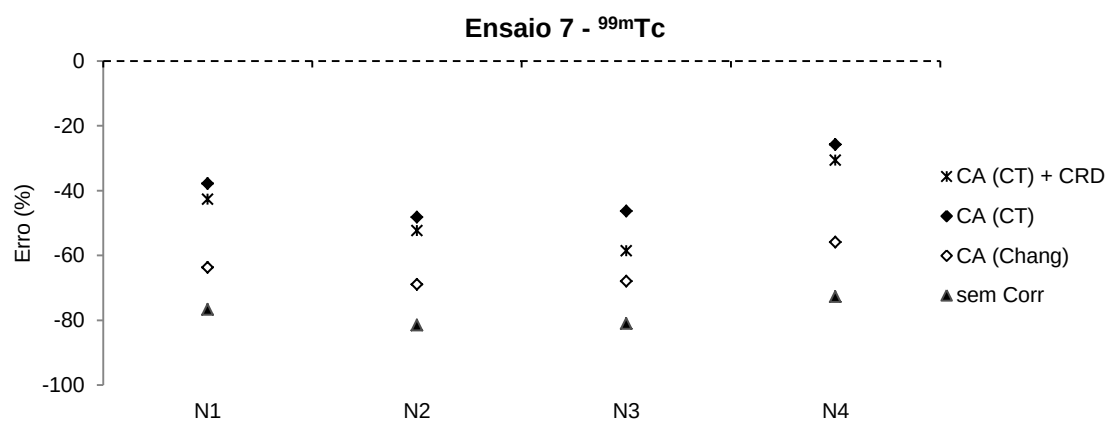


Figura 4.15 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 7 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

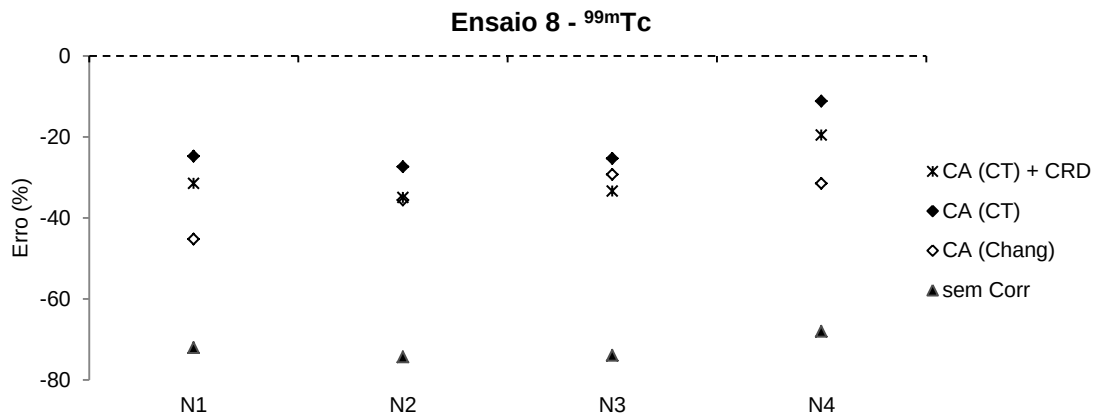


Figura 4.16 – Valor do erro relativo (%) entre a atividade calculada e atividade medida no calibrador de doses para o Ensaio 8 quando aplicado os diferentes esquemas de correção.

A atividade calculada em todos os ensaios foi subestimada para os diferentes esquemas de correção implementados.

Pela análise das Figuras 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15 e 4.16 verifica-se que na quantificação dos núcleos estriados do fantoma cerebral, na maioria das vezes, a aplicação da correção de atenuação com CT obteve erros inferiores comparativamente quando é aplicada juntamente a correção de radiação dispersa.

Quando se compara os dois métodos de correção de atenuação usados comprova-se que o erro obtido pelo método de Chang é superior relativamente ao erro obtido quando se utiliza uma matriz de correção de atenuação obtida pelos dados do CT, independentemente do isótopo e da concentração de atividade dos núcleos estriados e do fundo do fantoma. Contudo, se o único método de correção de atenuação que um departamento de MN possuiu é o método Chang, é sempre vantajoso a sua aplicação.

Capítulo 5

Discussão dos resultados

A quantificação absoluta da concentração de atividade de uma região definida na imagem adquirida, que reflete a biodistribuição de um determinado radiofármaco, é uma mais valia para inúmeras aplicações clínicas, quer em termos de diagnóstico quer em terapêutica, permitindo decisões clínicas com maior confiança. Nos estudos cerebrais dos núcleos estriados com ^{123}I -loflupano e com ^{123}I -Iodobenzamide, a quantificação pode assumir um papel importante em casos limite e duvidosos, ou quando é necessária uma avaliação da progressão da doença em que a análise qualitativa se mostra insuficiente.

Contudo, na realidade são poucas as aplicações clínicas que atualmente utilizam a potencialidade quantitativa de SPECT uma vez que rotineiramente, nos serviços de MN, as imagens são geralmente adquiridas sem as correções necessárias e sem o rigor associado ao método de quantificação absoluta.

A possibilidade de quantificar de forma absoluta o valor de concentração de atividade presente numa imagem da MN convencional, que se apresenta em contagens, ou seja, número/conjunto de eventos detetados pela câmara gama é atualmente um dos grandes desafios e motivo de pesquisa por diversos grupos de investigação científica.

A presente dissertação pretende abordar este tema através da realização de experiências controladas num serviço de MN, numa câmara gama com um cristal de NaI(Tl) utilizando um *software* de reconstrução de imagem comercialmente disponível. Como já foi referido nos capítulos anteriores foram testados dois fantasmas: o fantoma

Jaszczak com uma esfera de volume de $33,5 \text{ cm}^3$, e o fantoma cerebral dos núcleos estriados, sendo que este último se aproxima anatomicamente de uma situação clínica avaliada correntemente.

Neste capítulo serão discutidos os resultados apresentados no capítulo 4.

5.1 Fator de calibração

O primeiro requisito para se realizar quantificação absoluta é a determinação do fator de calibração (FC) adequado ao sistema de aquisição. O FC é único para cada câmara gama e para cada isótopo, variável ao longo do tempo e permite a conversão do valor das contagens do pixel/voxel em concentração de atividade.

Seret e Forthomme (2009) compararam o número médio de contagens de diferentes *software* obtendo diferenças significativas e concluíram que se trata de um ponto determinante a ter em conta, especialmente nos estudos quantitativos. No âmbito da quantificação, o número de contagens reconstruídas é importante e caso tenha variações significativas interfere nos resultados, daí a necessidade de determinar o FC para cada aparelho tendo em conta o software de processamento das imagens e as respetivas opções de reconstrução e correção.

A determinação do FC pode ser realizada através da aquisição de imagens de uma fonte com concentração de atividade conhecida, à qual irá corresponder um total de contagens, na ROI ou VOI delineada, por tempo. A tipologia da fonte não é consensual na bibliografia consultada: alguns estudos referem a utilização de uma fonte pontual (Du *et al.*, 2006; Shcherbinin *et al.*, 2008; Finucane *et al.*, 2010), outros estudos utilizam uma placa de Petri (Willowson *et al.*, 2008; Pereira *et al.*, 2010), ou ainda um fantoma cilíndrico com concentração de atividade uniforme, como por exemplo o fantoma Jaszczak (Da Silva *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2003; Zeintl *et al.*, 2010; Dewajara *et al.*, 2013).

Na presente dissertação, a escolha preferencial da sensibilidade volumétrica como FC, determinada através da aquisição de imagens do fantoma Jaszczak preenchido com uma concentração de atividade constante, deve-se ao facto de geometricamente se aproximar das propriedades de dispersão e atenuação de um paciente. Assim, a S_{vol} pode introduzir menos erros na operação de conversão em valores de concentração de atividade.

5.2 Método de reconstrução OSEM – Número de iterações e *subsets*

O algoritmo de reconstrução para as tomografias de emissão selecionado foi o método iterativo OSEM, em detrimento do método analítico clássico nomeadamente a FBP. O método OSEM tem algumas características que são atraentes e que justificam a sua escolha, incluindo a capacidade de modelar características físicas do processo de aquisição da reconstrução de modo a melhorar a qualidade e precisão de imagem, bem como a capacidade de controlar melhor as características do sinal-ruído da imagem final (Bailey e Willowson, 2013).

A utilização de um algoritmo de reconstrução iterativa implica a escolha do número de iterações suficientes de modo a que os valores de voxel no estudo SPECT atinjam convergência, não afectando negativamente a quantificação. Existe uma dependência entre a taxa de convergência e distribuição de radionuclídeos. Além disso, quando um maior número de iterações é usado na reconstrução, o ruído da imagem, também aumenta, o que pode afectar a exatidão dos valores quantitativos medidos. Isto é particularmente prejudicial quando se avalia atividades em volumes pequenos tal como os dos núcleos estriados (Dickson *et al.* 2010). Daí a necessidade de encontrar o valor de iterações que permita um compromisso entre a convergência dos resultados e o ruído introduzido.

A reconstrução com o método iterativo OSEM das imagens foi realizada usando o total de 20, 32, 40, 80, e 100 EM- iterações equivalentes, com diferentes combinações de iterações e *subsets*, para uma esfera de volume de 33,5 cm³ inserida no fantoma Jaszczak. Os resultados obtidos denotam diferenças inferiores a 1,9% para o ^{99m}Tc e inferiores a 0,9% para ¹²³I entre as 20 e as 100 iterações totais no que respeita ao erro relativo da quantificação absoluta.

Outros estudos semelhantes obtiveram diferentes resultados, como Seret e Forthomme (2009), que compararam o efeito de diferentes números de iterações totais com o método de reconstrução OSEM (16, 32, 48 e 64) num fantoma cilíndrico. Estes referem uma melhoria de contraste das imagens quando utilizam um número de iterações superiores, assim como no coeficiente de variação avaliado. Para o mesmo fantoma, Brambilla *et al.* (2005) demonstraram que há convergência após cerca de 80 iterações totais em reconstrução com OSEM. Dickson *et al.* (2010) também testaram num fantoma cerebral com diferentes concentrações de atividade entre os núcleos e o fundo do fantoma e concluíram que 100 iterações totais permitem chegar à convergência em diferentes câmaras gamas avaliadas.

Para o caso particular avaliado, a quantificação da concentração de atividade na esfera é independente do número de iterações e *subsets* usados na reconstrução, sendo apenas influenciada pelas correções aplicadas para os dois isótopos, como se pode constatar nas Figuras 4.4 e 4.5. Por se tratar de uma situação de geometria simples, sem atividade de fundo no fantoma, a convergência atinge-se logo nas 20 iterações totais. Pelo que, pode-se concluir que a escolha da configuração do fantoma para avaliar o efeito do número de iterações e *subsets* não foi a mais adequada.

Contudo, mesmo se não foi avaliado, é importante ter presente que a reconstrução iterativa com OSEM pode introduzir um viés positivo em áreas de baixa concentração de contagens, uma vez que este algoritmo não permite valores negativos, gerando um alto nível de ruído nestas mesmas áreas (Dickson *et al.* 2010). Um viés positivo nas regiões de baixas contagens que corresponde ao “fundo”, pode levar a uma subestimação nas regiões que se pretende quantificar como é o caso dos núcleos estriados.

5.3 Efeitos das correções dos fenómenos físicos

A dificuldade de quantificar as imagens prende-se com o facto de ser necessário, para não dizer, imprescindível a implementação de correções adequadas de modo a compensar a imagem dos fatores que degradam a sua qualidade, como por exemplo, a atenuação e a dispersão, a limitada resolução espacial da câmara gama, assim como a baixa sensibilidade.

O trabalho prático desenvolvido visa aprofundar a importância da correção de atenuação e da correção de radiação dispersa através da determinação do erro relativo na quantificação absoluta de imagens adquiridas e processadas segundo os mesmos parâmetros de aquisição e de processamento. A percentagem de erro relativo, como medida de exatidão dos resultados obtidos, foi determinada entre a concentração de atividade calculada através das contagens detetadas na imagem adquirida e a concentração de atividade real medida no calibrador de doses.

Através da análise do perfil da concentração de atividade da esfera inserida no fantoma Jaszczak (Figura 4.1) e do perfil da concentração de atividade dos núcleos estriados no fantoma cerebral (Figura 4.8) pode-se confirmar que as imagens dos diferentes ensaios se encontram bem alinhadas, assim como as diferenças de concentração de atividade entre elas. No caso específico dos ensaios do fantoma

cerebral pode-se constatar que o valor máximo das contagens em cada núcleo varia consoante a correção aplicada, o que tem impacto na quantificação absoluta.

Em todos os ensaios realizados existe um padrão no que respeita ao número de contagens totais da região que se pretende quantificar. Quando se faz a reconstrução das imagens sem nenhuma correção obtêm-se valores de contagens totais, para os mesmos volumes de interesse, inferiores comparativamente aos obtidos quando se aplica qualquer outra correção uma vez que os fótons que são atenuados e/ou sofrem dispersão não vão contribuir para a formação da imagem.

O total de contagens obtidas quando se aplicou a correção de atenuação juntamente com a correção de radiação dispersa foi ligeiramente inferior ao obtido quando só a correção de atenuação é usada. A CRD usada foi a DEW, que consiste na definição de uma janela de energia inferior à janela de energia do foto-pico fornecendo uma estimativa da contribuição de dispersão que degrada a imagem. A aplicação desta técnica permite uma redução dos fótons que são alvo de dispersão e que podem introduzir ruído na imagem, daí o número de contagens das imagens ser inferior.

Estas diferenças são significativas e refletem-se na quantificação absoluta.

A não utilização de correções nos dados adquiridos leva a uma subestimação elevada dos valores de atividade calculados. O erro relativo obtido é na ordem dos 70-80% independentemente do fantoma e do radionuclídeo usado, da concentração de atividade e do volume a quantificar. Shcherbinin *et al.* (2008) utilizaram o mesmo equipamento e apresentam erros na quantificação semelhantes quando não utilizam correções. Soret *et al.* (2003) obtiveram uma subestimação de 65% quando nenhuma correção é usada na quantificação dos núcleos estriados.

Estes resultados mostram claramente a obrigatoriedade de utilizar correções nas imagens da MN quando visam ser quantificadas. A determinação de quais correções são mais aconselháveis usar é um dos objetivos da presente tese.

5.3.1 Influência da correção de atenuação

A reconstrução de imagens tomográficas sem correção de atenuação pode causar erroneamente regiões com contagens relativamente elevadas e reduzir o contraste da imagem em regiões de baixa atenuação, podendo gerar artefactos nas imagens e causar erros quando estas são avaliadas quantitativamente (Frey *et al.*, 2012). Devido à localização anatómica dos núcleos estriados, a atenuação dos fótons emitidos

corresponde a uma redução no sinal de aproximadamente 75% (Zaidi e El Fakhir, 2008).

A utilização de correção de atenuação mostrou-se importante independentemente do método aplicado. No caso da esfera inserida no fantoma Jaszczak permitiu um melhoramento na quantificação passando o erro relativo médio para a ordem dos +16% nos ensaios realizados com ^{123}I . Nos ensaios com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o erro relativo diminui e varia entre os -8,55% e os +16% (Figura 4.2 e 4.3).

Para o fantoma cerebral os erros na quantificação foram superiores mesmo com a utilização dos mapas de correção de atenuação gerados a partir da imagem de CT, contudo permitiu uma redução no erro relativo em todos os ensaios realizados variando num intervalo de -60% a +18%. Em regra, a CA de atenuação com CT permitiu melhorar a quantificação da concentração de atividade.

No que respeita à correção de atenuação segundo o método Chang, ela mostrou-se menos eficaz com erros superiores comparativamente às imagens corrigidas com os mapas de atenuação do CT. Wu *et al.* (2010) utilizaram a correção de atenuação com o método de Chang num estudo de quantificação em ratos e obtiveram resultados satisfatórios principalmente quando a aplicaram juntamente com a correção de radiação dispersa (método TEW).

No presente trabalho desenvolvido nesta tese foi testado o método de Chang isolado, isto é, sem correções adicionais. Contudo pode-se comprovar que independentemente do método de CA escolhido é sempre vantajoso a sua utilização.

Com os resultados obtidos podemos afirmar que a correção de atenuação é obrigatória para garantir a exatidão na quantificação em SPECT (Ritt *et al.*, 2011). Os dados do CT, além de obter erros muito menores, fornecem ainda informação anatómica importante na delineação das VOI, principalmente no fantoma cerebral.

5.3.2 Influência da correção de radiação dispersa

Com os radiofármacos marcados com ^{123}I a exatidão nos resultados da quantificação pode estar comprometida pela contaminação dos fótons de alta energia (abundância ~2,5%) uma vez que estes têm a capacidade de penetrar os septos do colimador e são reportados na janela de energia do isótopo (Shcherbinin *et al.*, 2008; Tossici-Bolt *et al.*, 2011). Eles são responsáveis pela degradação do contraste nas imagens, que levará a uma contínua sobrestimação na quantificação, daí a importância acrescida de utilizar a correção da radiação dispersa.

Kim *et al.* (2001, 2003) desenvolveram um estudo de quantificação em fantasmas com ^{123}I e obtiveram uma sobrestimação de 12%, que atribuíram à penetração septal dos fótons de alta energia do radionuclídeo e à incapacidade dos algoritmos de correção de atenuação e correção de radiação dispersa em estimar a absorção fotónica do suporte usado e da cama do aparelho.

Uma outra opção para minimizar este efeito poderia ser a utilização de colimadores média energia que geralmente têm septos mais espessos, que levaria a uma menor penetração, logo uma redução na eficiência de deteção, por consequência degradação da resolução espacial, o que pode não ser indicado para pequenas estruturas como os núcleos estriados (Du *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2008).

Além da CA procurou-se avaliar a utilidade da CRD e o seu impacto na quantificação absoluta. Recentemente vários estudos têm sido realizados para demonstrar a utilidade desta correção para três propósitos específicos: para melhorar o contraste da qualidade da imagem, para melhorar a quantificação e para melhorar a capacidade de adquirir estudos com dois radionuclídeos (Hutton *et al.*, 2011). No caso específico dos estudos cerebrais constata-se uma melhoria de contraste que pode ser significativa, assim como uma maior exatidão na quantificação com aplicação de diferentes métodos de CRD, como por exemplo o TDCS (Kim *et al.*, 2001), o TEW (Soret *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2010), as redes neuronais artificiais (ANNs, do inglês, *artificial neural networks*) (El Fakhir *et al.*, 2000), o método de estimação efectiva da dispersão da fonte (ESSE, do inglês, *effective source scatter estimation*) (Du *et al.*, 2006) e correções baseadas em Monte Carlo (Cot *et al.*, 2005; Crespo *et al.*, 2008).

A CRD proporcionou uma melhor exatidão na ordem dos 30-70% para os fantasmas cerebrais antropomórficos (Fijita *et al.*, 2004).

A correção de radiação dispersa utilizada nos vários ensaios foi a DEW, que é um método simples e de fácil implementação. Como já foi referido anteriormente no capítulo 2, este método baseia-se na definição de uma segunda janela de energia inferior à janela de energia do foto-pico do isótopo, que fornecerá uma estimativa da contribuição dos fótons dispersos através da multiplicação por um fator k . Infelizmente, é sabido que um único fator k não existe para todos os pixels da imagem (Luo *et al.*, 1995). Luo e Koral (1994) demonstraram erros no método de DEW que procuraram minimizar com a adaptação do fator k aos níveis de fundo.

Quando se aplica a CRD (DEW) em simultâneo com a CA com CT na esfera inserida no fantoma Jaszczak, a percentagem de erro relativo diminuiu e passou para o intervalo de -0,78% a +3,91% para o ^{123}I e para -8% a +8% para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

No caso do fantoma cerebral, a utilização da CRD não provocou melhoria como em alguns ensaios aparentemente prejudicou.

Contrariamente aos nossos resultados, Yang et al. (2008) num fantoma torácico/coração e num fantoma cerebral mencionaram uma melhora significativa na exatidão da quantificação e no contraste da imagem com a utilização do método DEW. Em contrapartida, Soret et al. (2003) registaram erros semelhantes quando utilizaram as duas correções – CA e CRD (TEW) – na quantificação dos núcleos estriados, que só diminuíram para 10% quando aplicaram a CEVP. Uma das justificações para os erros obtidos é o efeito do volume parcial que será abordado de seguida.

5.3.3 Influência da definição das VOI/ROI e do Efeito do volume parcial

A definição do tamanho das VOI tem um impacto directo sobre a medição da concentração de contagens, logo afectará a quantificação à posteriori. A baixa resolução espacial do SPECT faz com que volumes pequenos sejam desfocados (efeito de volume parcial), e, portanto, seja difícil de avaliar as concentrações de contagem com precisão e exatidão. Alguns trabalhos que abordam especificamente a definição das VOI nos núcleos estriados optam por delinear VOI geométricas, grandes o suficiente para superar o PVE (às quais se torna obrigatório subtrair o valor de contagens do fundo) e automáticas de modo a ser reproduzíveis entre diferentes operadores (Tossici-Bolt et al., 2006). Shcherbinin et al. (2008) testaram dois níveis de *threshold* na definição das VOI e através da comparação entre elas registaram diferenças na quantificação da concentração da atividade. Este ponto não é um dos objetivos da presente tese, contudo deve ser tido em conta visto que pode ter contribuído para os resultados obtidos.

Segundo Tossici-Bolt (2011) um dos maiores fenómenos responsável pela subestimação na quantificação em SPECT dos núcleos estriados é o fenómeno do efeito do volume parcial. No SPECT cerebral a concentração de atividade dos núcleos estriados pode ser subestimada mais de 50% caso a correção CPVE não seja usada (Soret et al., 2003).

Nos dados apresentados não foi possível realizar a correção do efeito do volume parcial. Contudo, para caracterizar o erro da quantificação da atividade em função do tamanho do objeto realizou-se uma aquisição SPECT/CT de seis esferas de diâmetros diferentes, cada uma contendo uma concentração de atividade conhecida e uniforme, submersas em água (Figura 5.1). O diâmetro das esferas variou de 4,2mm a 47mm. Os parâmetros de reconstrução e processamento foram os mesmos que se aplicaram em todos os estudos como foi anteriormente descrito na secção 3.3.

A atividade observada em cada VOI foi comparada com a atividade conhecida no interior das esferas, calculando-se o coeficiente de recuperação para cada esfera, o que permitirá a modelação do efeito de volume parcial do sistema de aquisição. O RC é a razão entre a concentração de atividade na VOI estimada na imagem pela concentração de atividade real do objeto (Zito *et al.*, 1996; Dewajara *et al.*, 1998, Koral *et al.*, 1999, Geworski *et al.*, 2000, Krempser *et al.*, 2013).

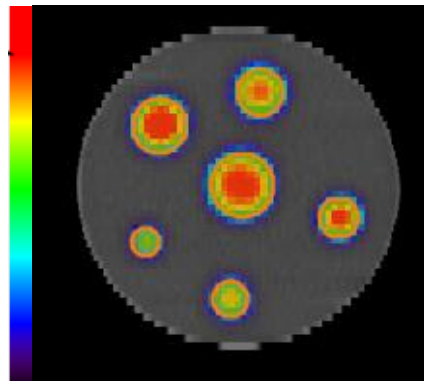


Figura 5.1 – Corte transversal das seis esferas de volumes diferentes e respetivas VOI's (a laranja) definidas no AMIDE® nas imagens de fusão de SPECT com o CT que foram resconstruídas pelo método OSEM (2 iterações e 10 subsets).

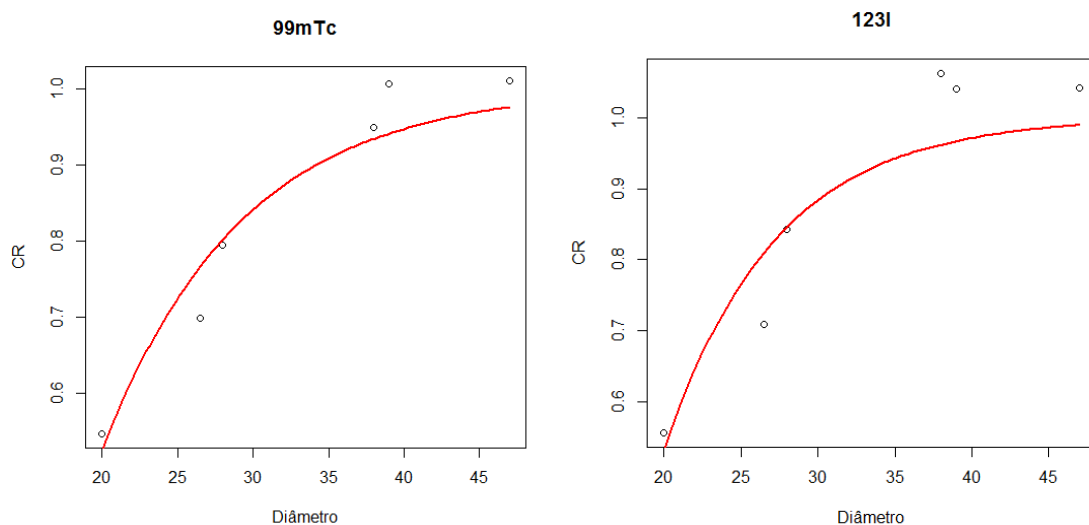


Figura 5.2 – Linha de tendência (curva a vermelho) entre o CR e o diâmetro das esferas (20mm, 26,5mm, 28mm, 38mm, 39mm e 47mm) com R^2 de 0,98 para ¹²³I e 0,99 para o ^{99m}Tc (gráficos elaborados no R project for Statistical Computing, vs 2.14.2).

A Figura 5.2 corresponde ao gráfico do coeficiente de recuperação calculado para cada esfera de volume conhecido. A função de forma:

$$f(x) = 1 - a * e^{(-b*x)},$$

foi ajustada aos dados e a medida de ajustamento da função é de 0,98 para a curva do ^{123}I e 0,99 para a curva do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, permitindo a interpolação entre os tamanhos das esferas utilizadas.

Tabela 5.1: Comparação do volume e dos erros de quantificação absoluta para as 6 esferas de diferentes volumes para as diferentes correções aplicadas para o ^{123}I .

Volume real da esfera (cm^3)	Erro Volume (%)	Erro (%) sCorr	Erro (%) CA	Erro (%) CA+CRD	CR
4,2	-0,072	-77,885	-36,059	-44,274	0,557
9,7	-0,585	-71,704	-10,504	-29,505	0,705
12,1	4,413	-66,220	1,414	-15,769	0,842
28,7	0,151	-64,468	7,834	4,099	1,041
31,0	2,701	-63,054	14,363	6,168	1,062
54,3	-0,195	-62,209	32,094	4,238	1,042

Tabela 5.2: Comparação do volume e dos erros de quantificação absoluta para as 6 esferas de diferentes volumes para as diferentes correções aplicadas para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Volume real da esfera (cm^3)	Erro Volume (%)	Erro (%) sCorr	Erro (%) CA	Erro (%) CA+CRD	CR
4,2	-0,072	-81,192	-41,362	-45,281	0,547
9,7	1,650	-76,832	-22,985	-30,096	0,699
12,1	2,124	-72,294	-14,447	-20,541	0,795
28,7	2,615	-68,297	4,131	-5,141	0,948
31,0	0,103	-63,376	9,508	0,574	1,006
54,3	-0,162	-67,931	13,925	1,005	1,010

Com a análise da Figura 5.2 e das Tabelas 5.1 e 5.2 verifica-se que as esferas de menor volume possuem CR mais significativos na correção da concentração de atividade obtidas nas imagens comparativamente às esferas de volume superior. Quando os objetos têm o tamanho aproximadamente três vezes ao FWHM o CR é 1. Estes resultados permitem tirar ilações sobre a magnitude dos erros devidos ao PVE, ou seja, possivelmente a quantificação dos núcleos estriados do fantoma cerebral, dado a dimensão dos mesmos, é alvo deste erro.

Esta experiência, mesmo se não foi realizada com esse intuito, permite constatar a influências dos diferentes fatores no processo de quantificação absoluta, nomeadamente:

- a não utilização de correções impossibilita a quantificação;
- a CA é essencial assim com a CRD para uma maior exatidão na quantificação;
- objetos com dimensões inferiores a 3 vezes a FWHM sofrem do PVE;
- na quantificação com ^{123}I há influência da penetração septal dos fótons com energia superior daí o erro relativo, mesmo após as devidas correções e para volumes grandes, ser de 4-6% (Tabela 5.1).

Com todos os resultados obtidos nos diferentes pontos avaliados pode-se concluir que para realizar quantificação é necessário uniformizar procedimentos, quer da determinação do FC, quer da aquisição, processamento e correção das imagens.

Como já foi demonstrado neste trabalho, deve-se estar ciente da deterioração da exatidão quantitativa, com a diminuição do tamanho do objeto (objetos com tamanho menor a 3 vezes a resolução espacial do sistema), com a não correção da atenuação e da radiação dispersa.

No entanto, com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de metodologias necessárias para o SPECT passar a ser, não só qualitativo mas principalmente quantitativo, podemos dizer que *“the time for the clinical implementation of quantitative SPECT has come”* (Bailey e Willowson, 2013).

Capítulo 6

Conclusões e sugestões para trabalho futuro

Neste capítulo apresenta-se um resumo das principais conclusões obtidas com a realização deste trabalho experimental. Discutem-se também as limitações da metodologia proposta assim como sugestões para desenvolvimentos futuros.

6.1 Conclusões

A quantificação absoluta de imagens SPECT é um sonho antigo, mas tornou-se clinicamente viável apenas muito recentemente, graças à introdução de sistemas comerciais que combinam a tecnologia SPECT-CT e aos rápidos algoritmos de reconstrução que possibilitam a inclusão de correções, de diversas categorias, nas imagens adquiridas.

A revisão bibliográfica apresentada no capítulo 2 evidencia claramente que a quantificação absoluta será potencialmente realizável nos serviços de Medicina Nuclear num futuro próximo. Contudo, isso implica o estabelecimento de um protocolo adequado, que preveja que as correções necessárias e a sua execução sejam realizadas com rigor, para a quantificação absoluta da concentração de atividade.

O trabalho apresentado nesta dissertação tem como principal objetivo a avaliação da importância da correção de atenuação e da correção de radiação dispersa no processo de quantificação absoluta de imagens de MN.

Os resultados obtidos demonstram a importância de ambas as correções para uma melhoria na exatidão da quantificação. A ausência de correções inviabiliza de todo a quantificação absoluta.

A correção de atenuação com os mapas gerados dos dados do CT mostrou-se superior comparativamente à correção de atenuação pelo método de Chang.

Para objetos com dimensões inferiores a 3 vezes a FWHM obteve-se uma percentagem de erro relativo elevada, devido ao efeito do volume parcial. No fantoma cerebral, os núcleos estriados possuem um volume de 4 a 6 cm³, logo estão sujeitos a este fenómeno, o que se reflete na quantificação dos mesmos.

A quantificação da biodistribuição de radiofármacos marcados com ¹²³I carece de uma correção adicional, ou uma correção de radiação dispersa mais otimizada, devido à penetração septal dos fótons de alta energia característicos deste radionuclídeo.

Os resultados obtidos e apresentados são um primeiro passo para estabelecer um protocolo que se demonstre adequado à realidade clínica tendo em conta os recursos atualmente disponíveis nos serviços de MN. Este protocolo deve ter um conjunto de procedimentos bem definidos que englobe as várias fases do processo de quantificação absoluta das imagens de MN convencional, nomeadamente: determinação do FC, medições e registo da atividade no calibrador de doses, definição das condições de aquisição e processamento das imagens com as respetivas correções necessárias.

6.2 Sugestões para trabalho futuro

Ao longo da execução experimental deste trabalho foi-se notando a necessidade e o interesse pela recolha crescente de informação sob o tema abordado nesta dissertação. Contudo, devido a limitações de tempo e de material disponível, não foi possível a sua concretização. Assim, pensa-se que seria de todo o interesse em futuros trabalhos:

- Aprofundar a influência das diferentes combinações do número de iterações e *subsets* da reconstrução iterativa OSEM na quantificação, que não foi possível de ser determinada devido à selecção da configuração não ideal.

- Dada a importância da determinação do fator de calibração da câmara gama no processo de quantificação absoluta seria vantajoso o estudo da sua variabilidade ao longo do tempo, de modo a determinar com que regularidade deve ser realizada e se tem algum padrão associado.
- Explorar outros métodos de correção de radiação dispersa.
- Aplicação de um método para correção do efeito de volume parcial e avaliar a sua influência na exatidão da quantificação cerebral.

Referências bibliográficas

American Association of Physics in Medicine. (2012). AAPM REPORT NO. 181 - The Selection, Use, Calibration and Quality Assurance of Radionuclide Calibrators Used in Nuclear Medicine.

Bailey, D. e Willowson, K. (2013) An Evidence-Based Review of Quantitative SPECT Imaging and Potential Clinic Applications. *J Nucl Med.* 54: 83-89.

Bateman, T. M., Cullom, S. J. (2005). Attenuation Correction Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine.* 35:37-51.

Brambilla M., Cannillo, B., Dommietto, M., Leva, L., Secco, C., Inglese, E. (2005). Characterization of ordered-subsets expectation maximization with 3D post-reconstruction Gauss filtering and comparison with filtered backprojection in ^{99m}Tc SPECT. *Ann Nucl Med.* 19(2): 75-82.

Bruyant, P. (2002). Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *The J Nucl Med.* 43:1343–1358.

Buck, A., Nekolla, S., Zeigler, S., Beer, A., Krause, B., Herrmann, K., Scheidhauer K., Wester, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., Drzezga, A. (2008). SPECT/CT. *J Nucl Med.* 49:1305–1319.

Buvat, I., Benali H., Todd-Pokropek A., Di Paola R. (1994). Scatter correction in scintigraphy: the state of the art. *Eur J Nucl Med.* 21(7):675-94.

Buvat, I., Benali, H., Todd-Pokropek, A., Di Paola, R. (1995). A new correction method for gamma camera nonuniformity due to energy response variability. *Phys. Med. Biol.* 40: 1357–74.

Cabal, C., Darias, D., González, E., Musacchio, A. (2013). Theranostics and Molecular Imaging: new concepts and technologies for drug development. *Biotechnología Aplicada*. 30:172-177.

Chang, L. T. (1978). A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 25: 638-643.

Cherry, S., Sorenson, J.A., Phelps, M. (2003). *Physics in Nuclear Medicine*. 3ª edição. Saunders.

Choi, C. W.; Barker, W. C.; Buvat, I.; Carrasquillo, J. A.; Bacharach, S. L. (1997) Implications of dual-energy-window (DEW) scatter correction inaccuracies for ¹¹¹In quantitative geometric mean imaging. *Nuclear Medicine Communications*. 18(1):79-86.

Cot A., Falcón, C., Crespo, C., Sempau, J., Pareto, D., Bullich, S., Lomena, F., Calvino, F., Pavía, J., Ros, D. (2005). Absolute Quantification in Dopaminergic Neurotransmission SPECT Using a Monte Carlo–Based Scatter Correction and Fully 3-Dimensional Reconstruction. *J Nucl Med*. 46:1497–1504.

Crespo C., Gallego, J., Cot, A., Falcón, C., Bullich, S., Pareto, D., Aguiar, P., Sempau, J., Lomeña, J., Calviño, F., Pavía, J., Ros, D. (2008). Quantification of dopaminergic neurotransmission SPECT studies with ¹²³I-labelled radioligands. A comparison between different imaging systems and data acquisition protocols using Monte Carlo simulation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 35:1334–1342.

Darcourt, J, Booij, J., Tatsch K., Varrone, A., Borght, T., Kapucu, Ö., Nagren, K., Nobili, F., Walker, Z., Van Laere, K. (2009). EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using ¹²³I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Med Mol Imaging*. Acedido on-line em 1 de Agosto de 2014, em : <http://www.eanm.org/publications/guidelines/index.php?navId=37>

Da Silva A.J., Tang H.R., Wu M.C. e Hasegawa B.H. (1999). Absolute quantitation of myocardial activity in phantoms. *IEEE Trans Nucl Sci*. 46:659–666.

Da Silva A.J., Tang H.R., Wong K.H., Wu M.C., Dae M.W. e Hasegawa B.H. (2001). Absolute Quantification of Regional Myocardial Uptake of ^{99m}Tc-Sestamibi with SPECT: Experimental Validation in a Porcine Model. *J Nucl Med*. 42:772–779.

Dewaraja, Y., Wilderman, S. J., Koral, K. F., Kaminski, M. S. e Avram, A. M. (2009). Use of Integrates SPECT/CT Imaging for Tumor Dosimetry in I-131 Radioimmunotherapy: A Pilot Patient Study. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 24: 417-426.

Dewaraja, Y., Koral, K. F. e Fessler, J. (2010). Regularized reconstruction in quantitative SPECT using CTside information from hybrid imaging. *Phys. Med. Biol.* 55: 2523-2539.

Dewaraja, Y., Frey, E. C., Sgouros, G., Brill, B., Roberson, P., Zanzonico, P. B. e Ljungberg, M. (2012). MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 53: 1310-1325.

Dewaraja, Y., Ljungberg, M., Green, A. J., Zanzonico, P., Frey, E. C. (2013). MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. *J Nucl Med.* 54:2182–2188.

Dickson, J., Tossici-Bolt, L., Sera T., Earlendsson K., Varrone A., Tatsch K. Hutton B. (2010). The impact of reconstruction method on the quantification of Datscan images. *Eur J Med Mol Imaging.* 37: 23-25.

Du, Y., Tsui B. e Frey E. (2006). Model-based compensation for quantitative ¹²³I brain SPECT imaging. *Phys. Med. Biol.* 51: 1269-1282.

Early, P. J. e Sodee, D. B. (1995). *Principles and Practice of Nuclear Image*. 2ª ed. Mosby. St Louis, Missouri.

El Fakhir, G., Moore, S. C., Maksud, P., Aurengo, A., Kijewski, M. F. (2001). Absolute Activity Quantitation in Simultaneous ¹²³I/^{99m}Tc Brain SPECT. *J Nucl Med.* 42:300-308.

Erlandsson, K., Buvat, I., Pretorius, H., Thomas, B., Hutton, B. F. (2012). A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys. Med. Biol.* 57: R119–R159.

Finucane, C. M., Murray, I., Sosabowski, J. K., Foster, J. M., Mather, S. M. (2010). Quantitative Accuracy of Low-Count SPECT Imaging in Phantom and In Vivo Mouse

Studies. *Inter Journ of Mol Imag.* Acedido on-line em 15 de Outubro de 2014, em: www.hindawi.com/journals/ijmi/2011/197381/

Fleming, J. S., Bolt, L., Stratford, J. S., Kemp, P. M. (2004). The specific uptake for quantifying radiopharmaceutical uptake. *Phys. Med. Bio.* 49: N227-N234.

Frey, E., Humm, J., Ljungberg, M. (2012) Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Seminars in Nuclear Medicine.* 42: 208-218.

Fujita, M., Varrone, A., Kim, K. M., Watabe, H., Zoghbi, S. S., Seneca, N., Dnyanesh Tipre, D., Seibyl, J. P., Innis, R. B., Iida, H. (2004). Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors using [123I]epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 31:644–654.

Geworski, L., Knoop, B., Cabrejas, M., Knapp, W., Munz, D. (2000). Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med.* 27:161–169.

Groch, M.W. e Erwin, W.D. (2000). SPECT in the year 2000: basic principles. *Journal of Nuclear Medicine Technology.* 28(4): 233–244.

Gullberg G. T., Huesman, R. H., Malko, J. A., Pelci, N. J., Budinger, T. F. (1985). An attenuated projectorbackprojector for iterative SPECT reconstruction. *Phys Med Biol.* 30: 799-816.

Iida, H., Nakagawara, J., Hayashida, K., Fukushima, K., Watabe, H., Koshino, K., Zeniya, T., Eberl, S. (2010). Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose 123I-iodoamphetamine. *J Nucl Med.* 51:1624–1631.

Hudson, H. e R. Larkin. (1994). Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging,* 13(4): 601-609.

Hutton, B. F., Buvat, I. e Beekman, F. J. (2011). Review and current status of SPECT scatter correction. *Phys. Med. Biol.* 56: R85–R112.

International Atomic Energy Agency. (2006). Quality Assurance for Radioactivity Measurements in Nuclear Medicine. IAEA Technical Report Series No. 454.

International Atomic Energy Agency. (2008) .Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. Vienna.

International Atomic Energy Agency. (2014). Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods. IAEA Human Health Reports No.9.

Jaszczak, R.J., Coleman, R.E., Whitehead, F. R. (1981). Physical Factors Affecting Quantitative Measurements Using Camera-Based Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28 (1): 69-80.

Jaszczak, R., Greer, K. L., Floyd, C. E., Harris, C. C., Coleman, R. E. (1984). Improved SPECT quantification using compensation for scatter photons. *J Nucl Med*. 25: 893 - 900.

Joint IAEA / WHO Expert Committee on Medical Uses of Ionizing Radiation and radioisotopes. (1972) .Word Health organization technical reports series nº 492. The Medical uses of ionizing radiation and radioisotopes. Geneve

Kapucu, Ö. L., Nobili, F., Varrone, A., Booiij, J., Borght, T. V., Någren, K., Darcourt, J., Tatsch, K., Van Laere, K. J. (2009). EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Acedido on-line em 15 de Outubro de 2014, em : <http://www.eanm.org/publications/guidelines/index.php?navId=37>

Kim, K. M., Watabe, H., Shidahara, M., Ishida, Y., Iida, H. (2001). SPECT collimator dependency of scatter and validation of transmission-dependent scatter compensation methodologies. *IEEE Trans Nucl Sci*. NS-48: 689–696.

Kim, K. M., Varrone, A., Watabe, H., Shidahara, M., Fujita, M., Innis, R. B., Iida, H (2003). Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl Med*. 44: 512–519.

King, M. A., Coleman, M., Penney, B. C., Glick, S. J. (1991). Activity quantitation in SPECT: a study of prereconstruction Metz filtering and use of the scatter degradation factor. *Med Phys.* 18(2):184-189.

Krempser, A., Ichinose, R. M., Miranda de Sá, A. M. F. L., Velasques de Oliveira, S. M, Carneiro, M. P. (2013). Recovery coefficients determination for partial volume effect correction in oncological PET/CT images considering the effect of activity outside the field of view. *Ann Nucl Med.* 27:924–930.

Koch, W., Radau, P. E., Hamann, C., Tatsch, K. (2005). Clinical Testing of an Optimized Software Solution for an Automated, Observer-Independent Evaluation of Dopamine Transporter SPECT Studies. *J Nucl Med.* 46:1109–1118.

Koch, W., Radau, P. E., Münzing, W., Tatsch, K. (2006). Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3-D anthropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 33:495–502.

Koral, K. F. e Dewaraja, Y. (1999). I-131 SPECT activity recovery coefficients with implicit or triple-energy-window scatter correction. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 422. 688-692.

La Croix, K., Tsui, B.M.W., Hasegawa, B.H., Brown, J.K. (1994). Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation correction in SPECT. *IEEE Tran. Nucl. Sci.* 41: 2793-2799.

Lyra, M. e Ploussi, A. (2011). Filtering in SPECT Image Reconstruction. *International Journal of Biomedical Imaging.* Article ID 693795. Acedido a 28 de Agosto de 2014, em: <http://www.hindawi.com/journals/ijbi/2011/693795/>

Luo J. Q. e Koral, K. F. (1994). Background-adaptive dual-energy-window correction for volume-of-interest quantification in 99m-Tc SPECT. *Nucl Instr Meth Phys Res.* A353: 340-343.

Luo, J., Koral, K. F., Ljungberg, M., Jaszczak, Floyd, C. E., Jaszczak J. R. (1995). A Monte Carlo investigation of dual-energy-window scatter correction for volume-of-interest quantification in 99mTc SPECT. *Phys. Med. Biol.* 40: 181-199.

Mankoff, D. e Pryma, D.A. (2014). The contribution of physics to Nuclear Medicine: physicians' perspective on future directions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Physics*. 1:5.

Mariani, G., Bruselli, L., Kuwert, T., Kim, E. E., Flotats, A., Israel, O., Dondi, M., Watanabe, N. (2010). A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37:1959–1985.

National Electrical Manufacturers Association. (2007). Performance measurements of gamma cameras. NEMA NU 1–2007. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association.

Narita, Y., Eberl, S., Iida, H., Hutton, B. F., Braun, M., Nakamura, T., Bautovich, G. (1996). Monte Carlo and experimental evaluation of accuracy and noise properties of two scatter correction methods for SPECT. *Phys. Med. Biol.* 41: 2481–2496.

Ogawa, K., Harata, Y., Ichihara, T., Kubo, A., Hashimoto, S. (1991). A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Transactions of Medical Imaging*, 10: 408-412.

Patton, J. A., Turkington, T. G. (2008). SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction. *J. Nucl. Med. Technol.* 36:1-10.

Pedroso de Lima, J.J. (2005). *Técnicas de diagnóstico com raios X. Aspectos físicos e biofísicos*. 1ª edição. Imprensa da Universidade de Coimbra. Coimbra.

Pereira, J.M., Stabin, M. G., Lima, F. R. A., Guimarães, M. I. C. C., Forrester, J. W. (2010). Image Quantification for Radiation Dose Calculations – Limitations and Uncertainties. *Health Phys.* 99(5): 688–701.

Ritt, P., Vija, H., Hornegger, J., Kuwert, T. (2011). Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38 (Suppl 1):S69–S77.

Rosenthal, M. S., Cullom, J., Hawkins, W., Moore, S. C., Tsui, B. M. W., Yester, M. (1995). Quantitative SPECT Imaging: A Review and Recommendations by the Focus Committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council *J Nucl Med*. 36:1489-1513.

Shcherbinin, S., Celler, A., Belhocine, T., Vanderwerf, R. and A Driedger, A. (2008). Accuracy of quantitative reconstructions in SPECT/CT imaging. *Phys. Med. Biol.*, 53: 4595-4604.

Santos, J. A. M., Sarmiento, S., Alves, P. Torres, M. C., Bastos, A. L., Ponte, F. (2008). Single-acquisition method for simultaneous determination of extrinsic gamma-camera sensitivity and spatial resolution. *Applied Radiation and Isotopes*. 66: 44–49.

Seret, A.,Forthomme, J. (2009). Comparison of diferente types of comercial filtered backprojection and order-subset expectation maximization SPECT reconstruction softwarw. *J Nucl Med Technol*. 37: 179-187.

Seret, A., Nguyen, D. e Bernard, C. (2012). Quantitative capabilities of four state-of-the-art SPECT-CT cameras. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Research*, 2:45

Söderlund, R. A., Dickson, J. C., Prvulovich, E., Ben-Haim, S., Kemp, P., Booij, J., Nobili, F., Thomsen, G., Sabri, O., Koulibaly, P., Akdemir, O. U., Pagani, M., van Laere, K., Asenbaum-Nan, S., George, J., Sera, t., Tatsch, K., Bomanji, J. (2013). Value of Semiquantitative Analysis for Clinical Reporting of ¹²³I-2-b-Carbomethoxy-3b-(4-Iodophenyl)-N-(3-Fluoropropyl) Nortropane SPECT Studies. *J Nucl Med*. 54:714–722.

Soret, M., Koulibaly, P., Darcourt, J., Hapdey, S., Buvat, I. (2003). Quantitative Accuracy of Dopaminergic Neurotransmission Imaging with ¹²³I SPECT. *J Nucl Med*. 44: 1184-1193.

Tossici-Bolt, L., Hoffmann, S. M. A., Kemp, P. M., Mehta, R. L., Fleming, J. S. (2006). Quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 33:1491–1499.

Tossici-Bolt, L., Dickson, J.,Sera T., Nijs, R., Bagnara, M., Jonsson, C., Scheepers, E., Zito, F., Seese, a., Koulibaly P., Kapucu, O., Koole, M., Raith M., George, J., Lonsdale, N., Munzing, W., Tatsch K., Varrone A. (2011). Calibration of gama camera systems for a multicentre European ¹²³I-FP-CIT SPECT normal database. *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging*, 38: 1529-1540.

Vandervoort E., Celler A., Harrop R. (2007). Implementation of an iterative scatter correction, the influence of attenuation map quality and their effect on absolute quantitation in SPECT. *Phys. Med. Biol.*, 52: 1527-1545.

Van Laere, K., Varrone, A., Booij, J., Borght, J. V., Nobili, F., Kapucu, O. L., Walker, Z., Nagren, K., Tatsch, K., Darcourt, J. (2009). EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Acedido on-line em 1 de Agosto de 2014, em : <http://www.eanm.org/publications/guidelines/index.php?navId=37>

Warwick, J., Rubow, S., Toit, M., Beetge, E., Carey, P., Dupont, P. (2011). The Role of CT-Based Attenuation Correction and Collimator Blurring Correction in Striatal Spect Quantification. *Int. J. Mol. Imaging*, 2011:1-9.

Willowson, K., Bailey, D., Baldock, C. (2008). Quantative SPECT reconstructions using CT-derived corrections. *Phys. Med. Biol.* 53: 3099-3112.

Willowson, K., Bailey, D., Bailey E. A., Baldock, C. and Roach P. J. (2010). In vivo validation of quantitative SPECT in the heart. *Clin Physiol Funct Imaging*. 30: 214–219.

Wu C., Van der Have, F., Vastenhouw, B., Dierckx, R., Paans, A., Beekman, F. (2010). Absolute quantitative total-body small-animal SPECT with focusing pinholes. *Eur. J. Med. Mol. Imaging*. 37: 2127-2135.

Yang. Y.W., Chena, J.C., Changc, C.J, Chengc, C.Y., Wangd, S.J. (2008). Evaluation of collimator choice and scatter correction on 123I SPECT images. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. A-584(1): 204-211.

Zaidi, H. e Koral, K. F.. (2004). Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 31:761–782.

Zaidi, H. (2006). *Quantative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. 1ªedição, Springer. New York.

Zaidi, H. e El Fakhri G. (2008). Is absolute quantification of dopaminergic neurotransmission studies with ¹²³I SPECT ready for clinical use? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 July ; 35(7): 1330–1333.

Zeintl, J., Vija, A., Yahil, A., Hornegger, J., Kuwert, T. (2010). Quantitative Accuracy of Clinical 99mTc SPECT/CT Using Ordered-Subset Expectation Maximization with3-

Dimensional Resolution Recovery, Attenuation, and Scatter Correction. *J Nucl Med.* 51: 921-928.

Zito, F., Gilardi, M. C., Magnani, P., Fazio, F. (1996). Single-photon emission tomographic quantification in spherical objects: effects of object size and background. *Eur J Nucl Med.* 23(3): 263-271.

Zubal, G. I., Early, M., Yuan, O., Jennings, D., Marek, K., Seibyl, J. P. (2007). Optimized, Automated Striatal Uptake Analysis Applied to SPECT Brain Scans of Parkinson's Disease Patients. *J Nucl Med.* 48:857–864.

American National Standards Institute. (2004). Calibration and usage of dose calibrator ionization chambers for the assay of radionuclides. ANSI N42.13-2004. Washington DC.