



DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA

**Tesis Doctoral**

**Sistemas tomográficos multimodalidad para animales de laboratorio**

**Autor**

EDUARDO LAGE NEGRO

Ingeniero Electrónico

**Directores de Tesis**

JUAN JOSÉ VAQUERO LÓPEZ

Doctor Ingeniero de Telecomunicación

MANUEL DESCO MENÉNDEZ

Doctor en Medicina e Ingeniero de Telecomunicación

2010

Laboratorio de Imagen Médica  
Unidad de Medicina y Cirugía Experimental  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

## **Tesis Doctoral**

*Sistemas tomográficos multimodalidad para animales de laboratorio*

## **Autor**

*Eduardo Lage Negro*

## **Directores de Tesis**

*Juan José Vaquero López y Manuel Desco Menéndez*

Esta Tesis se ha desarrollado en el Laboratorio de Imagen Médica de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en colaboración con el Departamento de Ingeniería Electrónica de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la Universidad Politécnica de Madrid, el Departamento de Física Atómica Molecular y Nuclear de la Facultad de Física de la Universidad Complutense de Madrid y la Unidad de Biofísica y Bioingeniería de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona (IDIBAPS).

Tribunal nombrado por el Magnífico y Excmo. Sr. Rector de la Universidad Politécnica de Madrid, el día:

PRESIDENTE: Andrés Santos Lleo

VOCAL: José M. Pérez

VOCAL: José M. Urdias Morinelo

VOCAL: Domènec Ros Puig

SECRETARIO: J<sup>d</sup> Fermi Ledesma Carbayo

Realizado el acto de defensa de la Tesis el día 9 Sep 2010, en la ETS de Ingenieros de Telecomunicación de la Universidad Politécnica de Madrid, este Tribunal acuerda otorgar la calificación de:

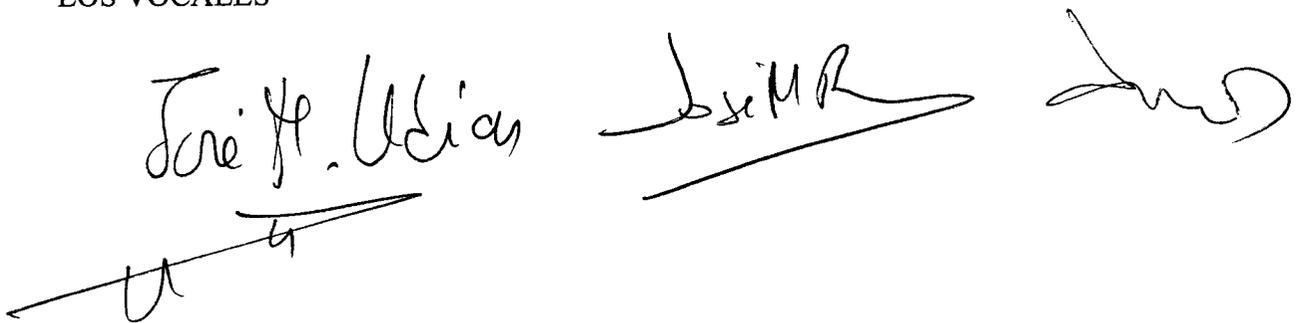
EL PRESIDENTE



EL SECRETARIO



LOS VOCALES



## Prefacio y agradecimientos

Todo empezó una mañana del verano de 2004 en la que estaba estudiando, sin demasiado ahínco, para alguno de los exámenes que tenía en aquella época. Fue entonces cuando recibí una curiosa llamada: se trataba de alguien que quería concertar una entrevista de trabajo. Quedé algo sorprendido porque, por aquellos tiempos, estaba trabajando para una empresa de videojuegos y no recordaba haber solicitado un puesto de trabajo en ningún otro lugar. Tras cruzar unas cuantas frases con mi interlocutora todo se aclaró. Mi buen amigo y compañero de carrera Javier del Pino, tras escuchar una charla en la Facultad de un tal Dr. Desco, había ido a realizar una entrevista laboral al Hospital Gregorio Marañón relacionada con el desarrollo de equipos de imagen médica. Durante aquella entrevista, a la que Javier acudió por cortesía dado que ya había encontrado un trabajo satisfactorio días antes, los entrevistadores le explicaron el perfil de la persona que querían contratar. Javier comentó tras escucharles que él no era la persona adecuada pero que conocía a una persona que cuadraba con el perfil requerido y, como supongo ya habrás adivinado, esa persona era yo.

Concertamos una entrevista para el día siguiente a la que acudí con bastante curiosidad pues, hasta el momento, la única experiencia que había tenido con la imagen médica había sido la de hacerme radiografías en la consulta de algún traumatólogo. En aquella entrevista conocí al Dr. Juan José Vaquero y al Dr. Manuel Desco los cuales, además de directores de esta Tesis, han sido mis mentores durante todos estos años. En aquella entrevista, que recuerdo con gran claridad, me contaron que necesitaban una persona cuya labor principal sería la de implementar un sistema PET de animales de laboratorio. Yo jamás había oído hablar de la técnica PET ni de nada que se le pareciera pero, aunque me ofrecieron incorporarme en condiciones laborales peores de las que tenía en aquel momento, me pareció una posibilidad realmente interesante. Por otra parte, necesitaba realizar mi proyecto de fin de carrera y ahí se me ofrecía la posibilidad de realizar esta tarea. Sin pensarlo mucho más, en cuanto acabé mis exámenes, me incorporé a trabajar en el Laboratorio de Imagen Médica, donde pronto empecé a descubrir la verdadera dimensión del trabajo que tenía que realizar.

Saltando unos cuantos cientos de páginas de esta historia y tras haber trabajado en más de ocho máquinas, haber dado una charla, con mi poco fluido inglés de la época, en la sesión plenaria de un congreso mundial (la primera vez que salía de España), haber dirigido proyectos de fin de carrera, haber planificado la formación de una empresa (que por ventura o por desventura no llegó a materializarse), e incluso haber sufrido las consecuencias de un incendio (mortal para

muchos de los equipos que ayudé a desarrollar), creo poder asegurar que no me equivoqué al empezar a trabajar en aquel lugar.

Durante todos estos años he andado un largo camino y, sin duda, hay personas que me han ayudado a no salirme del mismo y a las que tengo mucho que agradecer. Remontándome a los inicios, mencionaré a Antonio Molins cuyo puesto ocupé cuando decidí ir a los USA a hacer su Tesis. Esto me dio la oportunidad de escribir estas líneas: espero que te vaya bien. A mi buen amigo Santiago Redondo, compañero de fatigas durante varios años, con el que aprendí mucho sobre las cosas realmente importantes. Cuando Santiago se fue, se encargó de dejar un inmejorable sustituto: mi también amigo Alejandro Sisniega que quizá sea una de las personas más talentosas y comedidas que conozco y al que, bajo mi punto de vista, le aguarda un brillante porvenir. A otro buen amigo que decidió emigrar a USA, Samuel España, y a su sabio jefe, el profesor José Udías, cuyas aportaciones a este trabajo son indiscutibles y que siempre estuvieron dispuestos a echar un cable en lo que fuera necesario. A Mónica Abella por su incansable trabajo y dedicación sin los cuales las máquinas nunca habrían llegado a dar el rendimiento que ahora mismo tienen. A mi amiga Esther Vicente por su búsqueda de la perfección, muchas veces, capaz de compensar mis aproximaciones más enfocadas al “que funcione”. A Ángel Udías y Verónica García, siempre dispuestos a compilar una nueva versión de la consola incluso en situaciones realmente comprometidas. A Juan Ortuño que siempre respondió a mis peticiones de ayuda con gran celeridad y que también realizó una gran aportación.

De todo el trabajo de esta Tesis, del que sin duda más orgulloso me siento es del relatado en el *Capítulo 3*. Éste comenzó como un proyecto personal para el cual conseguí liar, nunca mejor dicho, a un par de compañeros de Universidad y a mi amigo Gustavo Tapias, también compañero de Facultad, que por los mismos azares del destino que me hicieron empezar a trabajar en el Hospital, me llamó para preguntarme por trabajo justo el día en el que la persona que se encargaba de la parte *hardware* de nuestros proyectos anunció que dejaba el laboratorio. Agradezco especialmente a Gustavo, que ahora está trabajando en Holanda, la dedicación y fuerza de voluntad que puso en ese proyecto sin la cual nunca hubiera sido posible acabarlo. Agradezco a su vez a mis dos compañeros de Facultad, Javier del Pino y José Antonio Sánchez, su confianza en mí y todos aquellos estupendos momentos que pasamos planificando y desarrollando “el cacharro”, durante fines de semana y ratos libres.

Algún tiempo después, entraron a escena José Villena, capaz de convertir las pruebas de un algoritmo de super-resolución en una atracción multitudinaria, y Álvaro de Carlos, capaz de encontrar un punto desagradable a la par que gracioso para cualquier cosa. Sin ellos, sin duda, hacer el rSPECT nunca hubiera sido ni posible, ni tan divertido. A ellos les agradezco

especialmente su amistad y fidelidad. A su vez, en este mismo desarrollo, tuvieron mucho que ver los Doctores Doménech Ros y Javier Pavía a los que tengo que agradecer su buen trato y el buen trabajo realizado en la implementación de los algoritmos de reconstrucción del rSPECT: ha sido un placer trabajar con vosotros. Tampoco se puede olvidar la aportación de Irina Vidal, que desarrolló, prácticamente durante ratos libres, el algoritmo de reconstrucción analítico para los colimadores *pinhole* de esta máquina. También agradezco mucho a Marisa Soto y “sus chicas” (Lorena, Marina, Sandra y Ángela), su ayuda con los experimentos y su disposición a subsanar mis deficientes conocimientos sobre biología y trazadores.

En todos estos trabajos ha sido patente la presencia y perseverancia a veces en la sombra, a veces dando el callo en el laboratorio, de los dos directores de esta Tesis a los que también debo mucho. Ellos han sabido lidiar con mi, muchas veces, difícil carácter y, sobre todo, me han dado las oportunidades y la confianza que he necesitado durante estos años. A ellos dedico especialmente este trabajo, gracias de verdad.

No querría acabar estas líneas sin hacer referencia al resto de compañeros, muchos amigos, que me han acompañado y muchas veces ayudado durante estos años: Chema, Cristina Chavarrias, Cristina Santa Marta, Javier Pascau, Javier Sánchez, Trajana, Eva, Gonzalo López, Gonzalo Higuera (muchas gracias por tu corrección ortográfica), el bueno de Juan Aguirre, Javier Navas, Judith, Paula, Enrique, Alexia, Santiago Reig, Joost, Yasser y su pulpo, María, Carmen, Andrés Santos, María Jesús Ledesma, Pedro Guerra, Joaquín Herráiz, Jorge Cabello, Mario Cañadas, y un largo etcétera. Gracias a ellos, trabajar aquí ha sido realmente llevadero.

Para finalizar, ahora sí, quiero agradecer su apoyo a mi padre, que estoy seguro es la persona más feliz de que presente la Tesis, a mi querida madre y a mi inseparable Cleo, capaz de aguantarme en todo momento. Muchas gracias a todos.

*Eduardo Lage Negro*  
*Septiembre de 2010*

## Resumen

*Esta Tesis Doctoral explora alternativas tecnológicas para la implementación de sistemas PET y SPECT para roedores así como la integración de los mismos con sistemas tomográficos de rayos X. Específicamente, se aborda el problema de optimizar el rendimiento de los escáneres basados en anillos parciales de detectores debido a que, aunque son una solución mucho menos costosa que los equipos basados en anillos completos, las implementaciones realizadas tienen prestaciones comparativamente pobres. Para la implementación de un sistema multimodalidad, los sistemas de imagen funcional basados en anillos parciales de detectores presentan la posibilidad de incluir un sistema de imagen anatómica coplanar en el mismo anillo rotatorio facilitando, de esta forma, la calibración geométrica de la máquina y la fusión de las imágenes de ambas modalidades.*

*Los sistemas de imagen funcional propuestos se basan en bloques detectores de elevada resolución intrínseca y área activa reducida cuyo diseño permite que funcionen con cambios mínimos tanto en PET como en SPECT. Para la detección y digitalización de los datos de los detectores se ha desarrollado una nueva técnica digital denominada WMLET (Width-Modulated Leading-Edge Timing) y se ha implementado una arquitectura de adquisición de datos sobre dispositivos de lógica programable basada en la misma. El rendimiento y las posibilidades de esta aproximación se han evaluado mediante la construcción de un prototipo de sistema de adquisición de datos, válido para PET y SPECT, y la realización de pruebas exhaustivas del mismo utilizando diferentes tipos de detectores.*

*Para evaluar la aplicabilidad de la combinación tecnológica propuesta a la construcción de equipos de imagen tomográfica se han implementado sistemas PET y SPECT para roedores cuyo diseño permite incluir un sistema CT de rayos X coplanar a los mismos. El rendimiento del sistema PET presentado se ha evaluado mediante el estándar NEMA NU-4, recientemente aprobado para la evaluación del rendimiento de tomógrafos PET de animales de laboratorio. Para caracterizar el sistema SPECT implementado en este trabajo, y debido a la no existencia de un protocolo estándar para sistemas de animales pequeños, se ha seguido un protocolo similar al utilizado para sistemas de humanos y se han realizado estudios in vivo con roedores y con maniqués. Para validar la aproximación multimodalidad basada en sistemas coplanares se ha integrado un sistema tomográfico de rayos X con el sistema PET, se ha medido la precisión del alineamiento entre ambas modalidades y se han realizado estudios multimodalidad con maniqués y con roedores (in vivo). En relación al sistema CT se incluyen las aportaciones realizadas al diseño e implementación del mismo.*

*Para finalizar, se compara el rendimiento y el potencial de las aproximaciones de diseño propuestas con otras desarrolladas por diversos grupos de investigación, algunas utilizadas en sistemas comerciales, demostrando su viabilidad para la implementación de sistemas de pequeño animal.*

## Abstract

*This PhD Thesis explores technological alternatives for the implementation of small-animal PET and SPECT scanners as well as the integration possibilities of these systems with X-ray tomographic systems. Specifically, the problem of optimizing the performance of scanners based on partial rings of detectors is tackled. Although these systems are an inexpensive solution as compared to those tomographs composed by a full ring of detectors, current implementations of partial ring-based systems have much lower performance than full ring systems. For the implementation of a multimodality scanner, functional imaging systems based on a partial ring of detectors have the possibility of include an anatomical imaging system in the same rotating gantry, in such a way that the geometric centers of both imaging modalities are aligned mechanically, thus facilitating geometric calibration and image fusion.*

*The functional imaging systems proposed in this work are based on high-resolution and small-area detectors whose design allow them to work with minimal changes in both PET and SPECT. For the detection and digitization of data from the detectors, a new digital technique called WMLET (Width-Modulated Leading-Edge Timing) has been developed and a data acquisition architecture based on it has been implemented using programmable logic devices. The performance and potential of this approach have been evaluated through the construction of a prototype data acquisition system, for PET and SPECT, which has been thoroughly tested using different detectors.*

*In order to evaluate the feasibility of the proposed technological combination, small-animal PET and SPECT imaging systems have been implemented. The design of these systems allows including a coplanar X-ray CT imaging system. The PET system performance has been measured following the guidelines described in the NEMA NU-4 standard, recently approved for the evaluation of small-animal PET scanners. In order to asses the performance of the SPECT system implemented in this work, and due to the absence of a standard protocol for small-animal systems, a protocol similar to that used for human systems has been applied. To validate the multimodality approach based on coplanar systems, an X-ray tomographic system has been integrated with the PET system and the inter-modality alignment precision has been measured. Regarding the CT system, this work includes the contributions made to its design and implementation.*

*Finally, the performance and potential of the implemented designs are compared with systems developed by other research groups and companies, demonstrating their feasibility for the implementation of small-animal tomographic systems.*