



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Módulo educativo sobre imagen médica (PET) utilizando el entorno “RestSoft”

Elisabeth Rodríguez Iglesias

Directoras: Dra. Gloria Luzón Marco y Dra. Theopisti Dafni

Universidad de Zaragoza

Facultad de Ciencias

Índice

1. Introducción	1
1.1. Módulo educativo	1
1.2. Objetivos	2
2. Fundamento teórico	2
2.1. Tomografía por emisión de positrones	2
2.2. Detectores de radiación	6
2.2.1. Detectores de centelleo	6
2.2.2. Detectores gaseosos	7
2.2.3. La cámara de proyección temporal con plano de lectura micromegas .	7
2.3. Radiofármacos	10
2.3.1. Fundamentos biológicos	10
2.3.2. Radioisótopos en el PET	10
3. Simulaciones	13
3.1. Software de la simulación	13
3.2. Geometría	14
3.3. Lanzar y analizar simulaciones	15
4. Resultados	21
5. Conclusiones	22
6. Anexo	26

1. Introducción

Este trabajo consiste en la realización de un módulo educativo sobre la tomografía por emisión de positrones, una prueba de diagnóstico por imágenes que se utiliza en medicina nuclear. Para ello he creado una página web de forma que pueda ser utilizada en un futuro por los alumnos.

En esta introducción se explicará en qué consiste un módulo educativo y sus ventajas e inconvenientes frente a otros métodos de enseñanza. También se exponen los objetivos del trabajo, los cuales se pretende que consigan los alumnos que realicen el módulo. En la sección 2 se explican los fundamentos teóricos de esta técnica. Posteriormente se encuentra el apartado de simulaciones, donde se desarrolla la parte práctica del trabajo que consiste en aprender a usar el entorno Restsoft para realizar simulaciones tipo PET. En el apartado 4 se muestra el resultado del trabajo, es decir, la página web creada con el contenido de cada sección. Por último estaría la conclusión del trabajo.

1.1. Módulo educativo

Un módulo educativo es un material didáctico interactivo que dispone de todas las herramientas para el aprendizaje de un tema concreto sin la necesidad de un profesor. Para que resulte útil tiene que estar bien estructurado de forma que el estudiante pueda seguirlo sin dificultad y de forma ordenada. Debe comenzar por una introducción donde se expongan los objetivos, conocimientos previos necesarios y se esquematice el contenido. En segundo lugar hay un desarrollo completo del tema de estudio, seguido de alguna actividad práctica que ayude a su entendimiento. Para finalizar, un resumen de las ideas principales que se deberían adquirir y una evaluación para verificar que esto último se ha cumplido [1]. La ventaja principal de este método de estudio es la autonomía con que se puede realizar, sin necesidad de un profesor. Esto hace que sea el propio alumno el que se marque los horarios y tiempos de trabajo, que es una gran ventaja, ya que pueden ser muy distintos en función de cada persona. Además el módulo está pensado para facilitar el acceso desde cualquier ordenador personal de forma abierta, siendo solo necesario disponer de internet. Por otra parte, hay que asegurarse de que la evaluación del módulo refleje el trabajo real del alumno, ya que al ser un estudio individual no se tiene información sobre si se ha realizado de forma correcta o si por el contrario el estudiante le ha dedicado menos horas de las mínimas requeridas. Además, los conceptos expuestos deben explicarse claramente de forma que el alumno pueda entenderlos perfectamente, sin necesidad de recurrir a otras fuentes de información, siendo estos los principales inconvenientes que hay que tener en cuenta con este tipo de herramientas [2].

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es realizar un módulo educativo sobre la tomografía por emisión de positrones, de forma que sirva como material didáctico para futuros alumnos. Este tema resulta muy interesante ya que vemos una aplicación directa de la física nuclear en el campo de la medicina, hecho que ayudará al alumno a entender o afianzar algunos conceptos. Además en muchas asignaturas no se ve más allá de los conceptos teóricos y esto podría usarse como material extra que permita a los estudiantes ver la utilidad de la física en sistemas reales usados a diario.

El módulo se divide básicamente en dos partes. La primera parte son los conceptos teóricos, donde se explicarán los fundamentos que hay que saber para poder entender esta técnica, la formación de la imagen y las principales características. Todo esto requiere de conocimientos de física nuclear tales como la interacción de diversas partículas con la materia, desintegraciones o detectores de radiación, por ello el módulo es adecuado tanto para repasar el temario aprendido en otras asignaturas como para aprender de una forma más dinámica. Además la tomografía por emisión de positrones es una prueba médica y por lo tanto hay que tener en cuenta también unas bases biológicas que son interesantes para que el alumno vea la relación de la física con otras ramas científicas y tenga una visión más general.

La segunda parte del módulo es la parte práctica, cuyo objetivo es que el alumno se familiarice con el entorno RestSoft y aprenda a realizar simulaciones que le sirvan para asimilar los conceptos teóricos y a manejar los programas.

Finalmente, el alumno debe ser capaz de realizar por su cuenta, y sin dificultad, los ejercicios propuestos que van a ser utilizados a modo de evaluación.

En conclusión, se pretende que este módulo sirva en alguna asignatura del Grado como en Física Nuclear o las optativas relacionadas, ya sea para ampliar el temario o como material extra voluntario. La idea es dar a los alumnos distintas herramientas de aprendizaje que complementen a las utilizadas actualmente.

2. Fundamento teórico

A continuación se expone la parte teórica de este trabajo, que incluye tanto la técnica de la tomografía por emisión de positrones, como los detectores y radiofármacos existentes.

2.1. Tomografía por emisión de positrones

La medicina nuclear es una parte de la medicina que hace uso de radioisótopos para el diagnóstico o tratamiento de enfermedades. La tomografía por emisión de positrones (PET)

es una técnica de imagen dentro del campo de la medicina nuclear en la cual la radiación emitida por los radiofármacos, compuestos por un pequeño porcentaje de radioisótopos, son positrones [3]. Esta técnica permite obtener imágenes funcionales de los órganos y tejidos del cuerpo.

El radiofármaco se introduce en el organismo y se acumula en mayor medida en la zona del cuerpo que se quiere estudiar. Este proceso puede tardar un tiempo que habrá que esperar para comenzar la prueba. El fundamento de la técnica consiste en detectar las desintegraciones producidas en el interior del paciente para estimar con la mayor exactitud dónde han tenido lugar y poder hacer una reconstrucción de la imagen. El radioisótopo emite positrones que interactúan con el medio perdiendo energía hasta que se detienen y se aniquilan con los electrones del interior del paciente, produciendo dos fotones que salen con un ángulo de 180° entre ellos y energía de 511 keV cada uno. Estos fotones podrán ser detectados y sabremos el punto donde se ha producido la aniquilación, permitiendo así conformar una imagen del interior del cuerpo. Sin embargo no todos los fotones detectados sirven para formar la imagen. Para que el evento sea válido tiene que cumplir algunas características para asegurarnos de que los fotones no han interactuado con el medio desviándose de su trayectoria inicial, lo que daría errores al determinar la posición. Idealmente se detectan los dos fotones a la vez en detectores que están en posiciones opuestas y la energía depositada en ellos es de 1022 keV, que es la suma de las energías que tiene cada fotón al inicio. La línea de respuesta (LOR) es la línea imaginaria que une los detectores que registran eventos válidos. Juntando todas ellas podremos saber la distribución del radiofármaco [5].

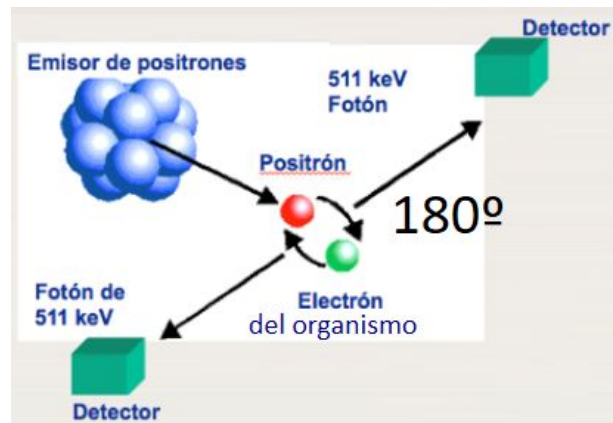


Figura 1: Generación de los fotones en el PET [4]

En realidad puede haber muchos factores que modifiquen las características anteriores y, por eso, hay un margen en el tiempo en que se detectan los fotones y en la energía que depositan. Si, por ejemplo, la aniquilación se produce más cerca de un detector que del otro, a un fotón le costará más tiempo llegar, por lo tanto se considera válido si el tiempo de detección de ambos es menor de 10^{-9} s. Este tiempo debe ser muy pequeño para evitar coincidencias aleatorias, es decir, que se detecten dos fotones en posiciones opuestas pero que no provengan de la misma aniquilación. Hay que tener en cuenta también el tiempo muerto del detector, que es el tiempo mínimo que tarda en realizar la detección. Si llega otro fotón al detector antes de que trascurra ese tiempo no será detectado. Por otra parte, los fotones pueden ser absorbidos por efecto fotoeléctrico al

interaccionar con el medio antes de llegar al detector. Además, el ángulo de emisión entre ambos fotones es una distribución y, aunque una gran parte se emitan con un ángulo cercano a 180° , no siempre es así. Estos factores disminuyen el número de eventos reduciendo también la eficiencia del sistema [6].

Además, los fotones son desviados de su trayectoria cada vez que interaccionan mediante dispersión Compton dentro del cuerpo del paciente registrando una línea de respuesta incorrecta. Para minimizar este error desecharemos los eventos que dejen energías menores a unos 900 keV en ambos detectores. También pueden dispersarse en el detector, cambiando su dirección de forma que sean detectados en otro cercano. En los detectores más usados, formados por un conjunto de celdas de detectores centelleadores, esto se soluciona poniendo blindajes entre ellos.

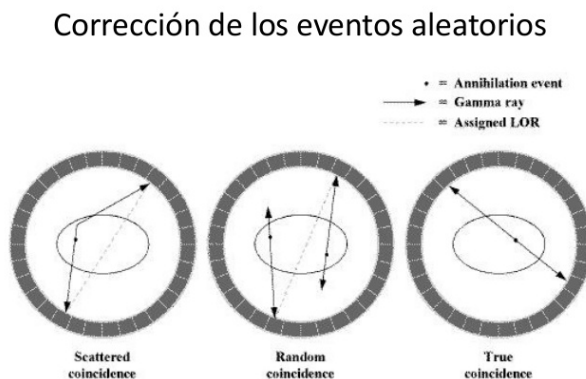


Figura 2: Coincidencias aleatorias [7]

La sensibilidad de detección aumenta con el número de pares de detectores empleados, por lo que el sistema utilizado actualmente consiste en múltiples detectores enfrentados en forma de anillo alrededor del paciente. Están formados por más de 5000 cristales centelleadores con dimensiones de $5 \times 5 \times 30 \text{ mm}^3$ aproximadamente.

Actualmente en el PET se utilizan las cámaras gamma formadas por detectores de centelleo. La resolución teórica del sistema depende de la anchura de estos cristales y es algo menor de 0,5 cm. Esta resolución del sistema está limitada por el rango de los positrones y por la distancia entre el par de detectores. Los positrones son emitidos por la fuente con cierta energía que va disminuyendo con cada colisión con el medio hasta que al final del rango se aniquilan con un electrón. La distancia entre el punto donde está la fuente y donde se produce la aniquilación no es muy grande debido a que los positrones son partículas cargadas y su capacidad de penetración en la materia es baja, aun así supone una incertidumbre en la imagen. Por otra parte, el sistema electrón-positrón puede estar en movimiento cuando se produce la aniquilación y por lo tanto el ángulo entre los fotones será algo menor de 180° .

Cuanto menor sea la distancia entre el par de detectores menor será esta desviación [8].

Lo más destacado de este tipo de prueba es la información que proporciona de los procesos bioquímicos y moleculares a diferencia de otras técnicas de diagnóstico con imágenes como son la Tomografía Computarizada (TC) o la Resonancia Magnética (RM) que permiten ver detalladamente la anatomía del cuerpo. Una gran ventaja es que permite detectar enfermedades tempranas que no son visibles en esa etapa con los otros métodos.

Es muy común hacer una combinación de estas pruebas que dé información más completa y permita realizar un diagnóstico más exacto, disminuyendo entre un 10 % a un 15 % los casos de falsos positivos o no concluyentes. Casi todos los equipos PET utilizados actualmente disponen también de un TC para hacer las pruebas simultáneamente y obtener una imagen más precisa que si se realizan por separado, a la vez de ser más cómodo para el paciente. La combinación de PET/RM no es tan habitual y no existen apenas equipos que incorporen ambas técnicas, se hacen las exploraciones por separado y posteriormente se juntan. Otra ventaja es que se trata de una técnica de diagnóstico no invasiva, por lo que no supone ningún tipo de dolor o molestia y tampoco aparecen efectos secundarios [10].

Una de las partes negativas del PET es el riesgo que supone la absorción de radiación por el paciente aunque la exposición sea baja y los beneficios que suponga sean mayores. La realización de la prueba dura entre 60 a 90 minutos, teniendo en cuenta el tiempo que le cuesta al organismo absorber el radiofármaco y el tiempo que se tardar en tomar la imagen. Durante este periodo el paciente debe estar quieto y puede resultar algo incómodo. Aunque sin duda el mayor inconveniente es el elevado coste de la prueba, que ronda los 1000 euros por paciente, incluyendo en ese precio el equipo, mantenimiento y obtención de los radiofármacos [11]. Una consecuencia de esto es el bajo número de sistemas PET disponibles (unos 80 actualmente en España) [12]. Aun así la realización de la prueba supone una inversión ya que evita cirugías, estudios complementarios y optimiza las terapias.

El PET se usa principalmente en oncología para el diagnóstico de tumores o la evaluación del tratamiento en pacientes con cáncer. Como las células cancerígenas tienen una actividad y un consumo de energía mucho mayor se pueden detectar fácilmente mediante esta técnica,

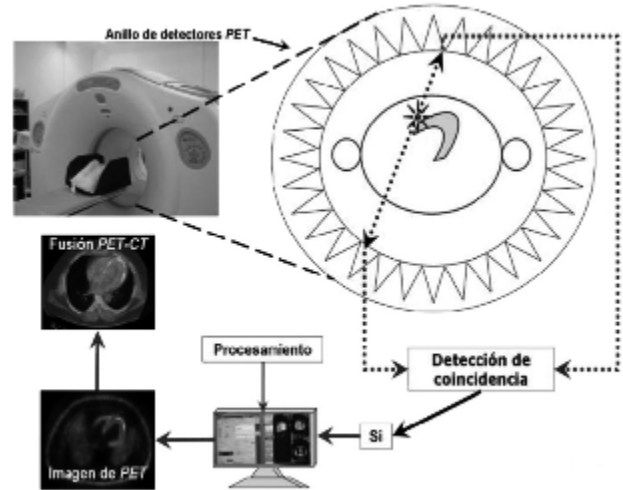


Figura 3: Funcionamiento de un equipo PET [9]

que nos da información funcional a nivel celular. También tiene aplicaciones en otras ramas de la medicina como en neurología evaluando anomalías en el cerebro, problemas de memoria o ataques epilépticos, en cardiología se puede hacer un mapa para ver el funcionamiento del corazón, o en psiquiatría estudiando diferentes enfermedades.

2.2. Detectores de radiación

Para que la radiación sea detectada debe interaccionar con el medio del detector y dejar parte de su energía que posteriormente se debe convertir en señal visible. El detector que se usa se elige en función de la radiación que nos interese medir y de la información que queramos saber. Hay distintos tipos como pueden ser los gaseosos, líquidos, sólidos o de centelleo. En la tomografía por emisión de positrones la imagen se forma gracias a los rayos gamma que se producen en la aniquilación del positrón y el electrón, por lo tanto los detectores utilizados deben medir esta radiación. A continuación se explicarán los detectores y sistemas usados actualmente y los que se usarán en la simulación con el fin de verificar una mayor eficiencia.

2.2.1. Detectores de centelleo

Los detectores de centelleo están formados por un cristal centelleador y un fotomultiplicador. Un centelleador es un material capaz de emitir fotones cuando sobre él incide radiación. Esto se debe a que la radiación excita átomos del material que cuando se desexcitan vuelven a su estado fundamental emitiendo fotones, el tiempo que tardan en realizar este proceso es lo que se denomina tiempo característico de centelleo y es propio de cada material centelleador. Un fotomultiplicador es un detector óptico que recibe los fotones provenientes del centelleador que al incidir sobre el fotocátodo emiten electrones por efecto fotoeléctrico. Estos electrones son acelerados mediante un campo eléctrico y dirigidos hacia unos electrodos llamados dinodos. Cada electrón acelerado libera varios electrones por emisión secundaria al golpear un dinodo. Finalmente se recogen todos los electrones en el ánodo, donde se genera una corriente eléctrica cuya señal puede ser observada en un osciloscopio y que es proporcional a la energía de los fotones recibidos [13].



Figura 4: Detector de centelleo [14]

Los sistemas PET actuales utilizan las cámaras gamma, que están formadas por los detec-

tores de centelleo junto con un colimador encima del cristal que selecciona los rayos gamma procedentes del paciente que llegan al centelleador. El colimador suele ser una gruesa lámina de plomo llena de orificios. Esto disminuye mucho el número de los fotones detectados siendo necesaria una cantidad mayor de radioisótopo en el paciente para conformar la imagen en dos dimensiones [15, 16]. Los cristales centelleadores suelen tener una anchura entre 3,5 a 6 mm ya que cuanto menor sea esta mayor será la resolución espacial a pesar de que la eficiencia de detección disminuya. En general los detectores de centelleo tienen una resolución baja porque solo una fracción de la energía incidente es convertida en luz. Los más usados son los centelleadores inorgánicos como el NaI(Tl) o BGO ya que tienen una probabilidad para la detección de la radiación gamma mayor y por eso producen más luz de salida, como inconveniente los tiempos de centelleo son más largos [17].

2.2.2. Detectores gaseosos

Un detector gaseoso consiste en un gas encerrado en un volumen y dos electrodos en los extremos con una diferencia de potencial entre ellos. Cuando la radiación atraviesa el volumen puede interactuar con las moléculas del gas produciendo excitaciones o ionizaciones, o pasar sin interactuar con ellas. El hecho de que se produzca uno de estos fenómenos depende de la energía de la radiación incidente, si esta es mayor que el potencial de ionización del gas se producirá ionización de las moléculas. El campo eléctrico que hay en el volumen debido a la diferencia de potencial de los electrodos lleva a las cargas hacia ellos, donde se convierte en una señal eléctrica. Por lo tanto el funcionamiento básico del detector consiste en medir la corriente producida por los electrones que han sido ionizados, en consecuencia, la eficiencia del dispositivo será mayor cuantos más pares de carga se generen y sean colectados antes de que se recombinen. Podemos controlar estos parámetros variando el gas del detector, la geometría o el potencial aplicado [18].

2.2.3. La cámara de proyección temporal con plano de lectura micromegas

La cámara de proyección temporal (TPC), propuesta por David Nygren en 1975, es el único detector gaseoso que proporciona información de las tres coordenadas de las trazas de las partículas simultáneamente, permitiendo una reconstrucción total de los eventos. Tradicionalmente las TPC estaban equipadas con cámaras proporcionales multihilo (MWPC) [19].

Las MWPC están formadas por un gran número de hilos finos paralelos entre sí y separados unos de otros aproximadamente 1 mm dentro de un recipiente relleno de gas. El plano de los hilos está conectado a tierra y hace de ánodo, mientras que un par de planos catódicos separados a la misma distancia del ánodo se mantienen a potencial negativo. Cuando una partícula atraviese el volumen del gas ionizará sus moléculas y los electrones generados se

desplazarán hacia el ánodo debido al campo eléctrico. Cada uno de los hilos actúa como un contador proporcional independiente, estando conectados a canales electrónicos individuales, lo hace que se pueda usar como un detector sensible a la posición, con una resolución del orden de $100\text{ }\mu\text{m}$ [21]. Esto daría únicamente una de las coordenadas de las partículas, para obtener eventos bidimensionales se colocan dos detectores de este tipo con los hilos perpendiculares entre sí. Por otra parte, las cámaras de deriva se basan en la medición del tiempo de deriva, que es el tiempo transcurrido desde que se produce la ionización de los átomos hasta que los electrones llegan al ánodo. Si el campo eléctrico del interior del detector es uniforme, sabremos la velocidad a la que se desplazan los electrones, que será constante, y por lo tanto podremos calcular la distancia al ánodo desde donde se produjo la interacción, que será la coordenada perpendicular al plano de lectura [22]. De esta forma se pueden conocer las tres coordenadas de los electrones.

En el caso del PET las partículas que atraviesan la TPC son los fotones, que interaccionarán con los átomos del gas mediante dispersión Compton una o varias veces hasta que disminuye su energía y son absorbidos por efecto fotoeléctrico. En estas interacciones los fotones producen ionización de los átomos [23]. Los electrones primarios son arrastrados por el campo eléctrico hacia el ánodo donde se sitúa el plano de lectura que da información bidimensional (coordenadas x e y) de la traza. La corriente debida a las cargas primarias es muy pequeña, por lo que necesita amplificarse para poder ser detectada. Esto se consigue aumentando el campo eléctrico en la región cercana al plano de lectura de forma que se produzca una avalancha de electrones. La tercera coordenada (z) se obtiene mediante el tiempo de deriva. Con este tipo de cámaras podemos saber la energía depositada por los fotones en cada punto, lo que nos permite reconstruir su trayectoria y ver de dónde proceden para poder reconstruir la imagen posteriormente [15].

Nos interesa por lo tanto que la interacción de los fotones con el gas sea alta y que este tenga una energía potencial de ionización baja. Podemos mejorar esto aumentando la densidad del gas, ya que es proporcional a la ionización.

Un gas más apropiado para el interior de la cámara será el que tenga mayor atenuación de fotones con energía en torno a 511 keV . Para energías inferiores predomina el efecto fotoeléctrico, cuya sección eficaz tiene una fuerte dependencia con el número atómico del material

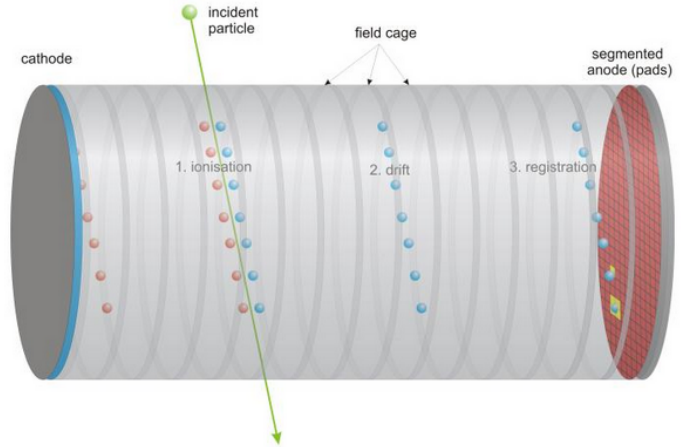


Figura 5: Cámara de proyección temporal [20]

absorbente. En este caso elegiremos xenón, ya que por ser un gas noble tiene una baja reactividad química y su número atómico es elevado [24]. Con una presión elevada conseguimos que la densidad del gas sea mayor, lo que aumentará las ionizaciones.

En el plano de lectura usaremos un detector Micromegas. Los Micromegas representan la tecnología más avanzada de los MWPC, los planos de lectura en gas con el ánodo granulado finamente (Micro-Pattern Gaseous Detectors, MPGD) [25], y están compuestos por dos placas planoparalelas situadas en los extremos de la TPC. El dispositivo se divide en dos partes separadas por una superficie metálica llamada micromesh o simplemente mesh, perforada con agujeros de unos pocos micrómetros. En la primera zona, llamada de arrastre, se producen las ionizaciones explicadas anteriormente y los electrones se mueven por efecto del campo eléctrico de aproximadamente 10^2 V/cm hacia la mesh.

La segunda zona es la de amplificación, necesaria para que la señal pueda ser detectada. En esta región el campo eléctrico es mucho más elevado, de unos 10^4 V/cm, y los electrones se mueven a velocidades mayores, lo que significa que su energía cinética es mucho más elevada. Estos electrones colisionarán con otros que estén ligados a átomos del gas y tendrán la energía suficiente para ionizarlos, produciendo los electrones secundarios que pueden seguir ionizando el medio. Esto provoca un fenómeno de avalancha que amplifica con un factor de aproximadamente 10^5 el número de electrones que llegan al ánodo [25].

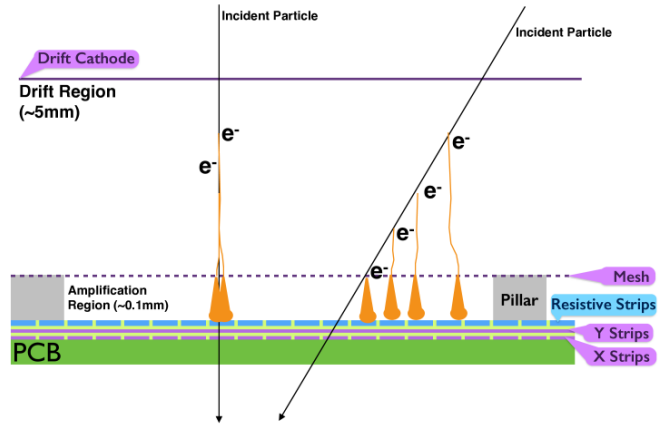


Figura 6: Detector Micromegas [26]

Las cámaras de proyección temporal no son usadas actualmente en los sistemas PET pero podrían ser un gran avance en un futuro. La idea es que con ellas se obtengan imágenes de mejor calidad de forma más eficiente, lo que significa reducir la cantidad de radiofármaco ingerido por los pacientes y por lo tanto disminuir la dosis absorbida. Esto supondría menos riesgos debidos a la exposición de los isótopos radioactivos. Otra ventaja sería la reducción del coste de la prueba, que hoy en día supone un gasto elevado.

2.3. Radiofármacos

Los radiofármacos son compuestos químicos que contienen un pequeño porcentaje de radioisótopos y son utilizados en medicina nuclear principalmente para el diagnóstico de enfermedades, y en menor medida para su tratamiento [27]. Pueden ser introducidos en el interior del paciente mediante inhalación, ingestión o inyección, siendo este último el modo más común. Tanto el isótopo radiactivo como el resto de componentes del radiofármaco son elegidos específicamente en función de su uso. Los radioisótopos se unen a sustancias que tengan una elevada afinidad por la parte del cuerpo que se quiera estudiar, buscando que penetren fácilmente en ese tejido y evitando la absorción en otras zonas, ya que supondría una dosis innecesaria y empeoraría la calidad de la imagen [8, 28].

Los radioisótopos, también llamados marcadores, pueden ser emisores β o γ . Son obtenidos artificialmente en generadores o ciclotrones bombardeando núcleos de átomos estables con partículas de forma que se convierten en inestables.

2.3.1. Fundamentos biológicos

A parte de los fundamentos físicos en la tomografía por emisión de positrones también hay que tener en cuenta unas bases biológicas ya que es un estudio que permite evaluar las funciones de distintos órganos y tejidos así como detectar cambios a nivel celular, siendo esencial conocer el funcionamiento de las células para la mejora del diagnóstico y la terapia, en especial a la hora de elegir el fármaco donde se incorporan los radioisótopos. Nos centraremos en conocer las propiedades de las células tumorales, ya que el principal uso del PET es el diagnóstico y evaluación de tumores y es en lo que consistirán las simulaciones posteriores.

Normalmente las células están en estado de reposo y solo cuando reciben señales externas que indiquen el momento de la división celular empiezan el proceso, permitiendo reemplazar las células muertas o dañadas. Además este proceso solo puede ocurrir un número máximo de veces por célula. El problema se produce cuando el ADN sufre un cúmulo de mutaciones dando lugar a una célula tumoral. Algunas de las propiedades de estas células son que no necesitan de factores externos que activen su división, se pueden dividir de forma ilimitada, tienen la capacidad de evitar la muerte celular programada y pueden adaptar el sistema por el que obtienen la energía. Estos son algunos de los motivos por los que las células tumorales modifican su metabolismo para conseguir la energía que necesitan, que es obtenida principalmente de la glucosa [29, 30].

2.3.2. Radioisótopos en el PET

Los isótopos radiactivos en el PET son emisores de positrones. Las principales características que deben cumplir para su uso son las siguientes:

- Tiempo de vida media corto: Para que la dosis absorbida por el paciente sea la mínima necesaria para que dé tiempo a realizar la prueba. Hay que tener en cuenta que los radiofármacos no siempre se producen en el lugar donde se administran, por lo que el tiempo que se tarda en trasladarlos hasta el paciente también habría que valorarlo a la hora de elegir el radioisótopo, así como el tiempo que le cuesta distribuirse y ser absorbido en el interior del cuerpo.
- Energía de emisión del positrón baja: Cuando un positrón es emitido, no se aniquila con un electrón hasta que ha perdido casi toda su energía mediante colisiones con el medio. Esto introduce una incertidumbre en la medida, ya que lo que buscamos saber es el punto donde se produce la emisión, no el de la aniquilación. La diferencia entre ambos será menor cuanto menor sea la energía de emisión.
- Fácil incorporación al radiofármaco: Debe poder añadirse al resto de los componentes sin modificar sus propiedades.
- Tiene que estar disponible fácilmente y no suponer un coste muy elevado.

Radionúclido	Tiempo de vida media (minutos)	Probabilidad de desintegración β^+	Energía máxima (MeV)	Rango (mm)	Cómo se producen
^{11}C	20,4	0,99	0,96	0,28	Ciclotrón
^{13}N	10	1,00	1,19	0,45	Ciclotrón
^{15}O	2	1,00	1,72	1,04	Ciclotrón
^{18}F	110	0,97	0,64	0,22	Ciclotrón
^{68}Ga	68	0,87	1,88	1,07	Generador
^{82}Rb	1,3	0,96	3,15	1,99	Generador

Figura 7: Radioisótopos emisores de positrones [8]

La Figura 7 muestra una tabla con los radioisótopos emisores de positrones y sus características.

Además del tiempo de vida media, hay que tener en cuenta que el radiofármaco también es eliminado por el organismo por diferentes vías de excreción como pueden ser la fecal, urinaria, transpiración etc [31]. Los radioisótopos más usados actualmente para el PET son el C^{11} , O^{15} , N^{13} y F^{18} .

La principal ventaja del C^{11} es que es posible de sustituir fácilmente por el C presente en casi todas las moléculas biológicas sin modificar sus propiedades. Debido a su corto periodo de semidesintegración, de 20,4 minutos, requiere ser producido en un ciclotrón que se encuentre en el mismo lugar donde será usado. Además no supone una radiación importante en el paciente tanto por su rápido decaimiento como por su baja energía de emisión. Algunos

radiofármacos marcados con C^{11} son la C^{11} -metionina o la C^{11} -Colina. La metionina es un aminoácido esencial en la síntesis de proteínas. Los gliomas (tumores cerebrales) tienen un metabolismo proteico mayor que los tejidos normales, por lo que la C^{11} -metionina se utiliza en el diagnóstico de tumores cerebrales. Lo que hace idóneo el uso de la C^{11} -Colina para evaluar tumores de vejiga y próstata es que este radiofármaco no se elimina por vía urinaria [32].

El O^{15} tiene un periodo de semidesintegración de solo 2,05 minutos, lo que dificulta mucho su uso y solo es posible la síntesis de radiofármacos sencillos como el monóxido de carbono, dióxido de carbono, butanol o agua, que sirven para estudiar el metabolismo del oxígeno y del flujo sanguíneo. Se utiliza para realizar estudios múltiples en un paciente de forma repetida dejando transcurrir un tiempo de entre 16 a 20 minutos entre ellos. La energía de emisión de los positrones es de 1,74 MeV, mucho más elevada, lo que supone que los positrones tengan un rango mucho mayor y en consecuencia la resolución de la imagen sea peor.

El N^{13} también tiene un periodo de semidesintegración muy corto y es difícil su incorporación a moléculas orgánicas. Su uso se limita a incorporarlos al amoníaco ($^{13}NH_3$), un residuo del organismo que se acumula en la sangre. Las imágenes obtenidas del PET con este radiofármaco son muy sensibles y específicas para la detección de enfermedades coronarias [33].

El radioisótopo más utilizado es el F^{18} porque presenta numerosas ventajas:

- Puede producirse fácilmente en grandes cantidades.
- Su periodo de semidesintegración de 110 minutos es suficiente como para realizar síntesis complejas, poder transportarlo hasta los hospitales y realizar estudios que necesiten más tiempo, sin ser demasiado elevado como para suponer un riesgo alto en el paciente.
- La energía de emisión del positrón es muy baja por lo que su rango es de solo 0,3 mm y la resolución será mejor.
- A pesar de que las moléculas biológicas no suelen contener F, puede sustituir a un átomo de H o a un grupo OH sin provocar muchos cambios en la estructura.

El principal radiofármaco donde se incorpora este marcador es en la ^{18}FDG (fluorodesoxiglucosa), que es un compuesto muy similar a la glucosa. Debido a que las células tumorales tienen un crecimiento mucho más elevado que las normales, consumen más energía y por lo tanto el ^{18}FDG se acumulará en mayor proporción en ellas, permitiendo la visualización y diagnóstico de tumores. A pesar de ser el más utilizado también tiene como inconveniente que el alto consumo de glucosa en otros órganos del cuerpo dificulta la evaluación de tumores.

El índice más usado para determinar la captación del marcador es el SUV (Standard Uptake Value), que mide la cantidad de radioisótopo absorbido en el tejido dañado con la siguiente fórmula:

$$SUV = \frac{\text{Actividad en una lesión(Bq)}/\text{Volumen píxel(ml)}}{\text{Actividad inyectada(Bq)}/\text{Peso paciente(g)}} \quad (1)$$

Un valor de SUV mayor de 2,5 indica que la acumulación del marcador se debe con mayor probabilidad a un tumor, si la distribución del radiofármaco fuera uniforme valdría 1 [34].

3. Simulaciones

En esta sección se expone la parte práctica de este trabajo, que son las simulaciones realizadas [35]. Se explica a continuación brevemente el software utilizado y los códigos, y por último, cómo simular y analizar los resultados.

3.1. Software de la simulación

El entorno que se usa para realizar las simulaciones es RestSoft, un software creado por el grupo de Física Nuclear y de Partículas de la Universidad de Zaragoza basado en el lenguaje C++ y en ROOT. Permite la generación de partículas, su interacción con diferentes materiales, el diseño de un detector gaseoso y el estudio de los procesos físicos que ocurren en él, así como el análisis posterior de los datos y sus representaciones gráficas. Para esto hace uso de otros programas como son los siguientes:

- ROOT: es un software desarrollado en el CERN que se usa principalmente en la física de partículas. Nos permite realizar el procesamiento, análisis estadístico, visualización y almacenamiento de datos.
- GEANT4: es un programa que realiza simulaciones de las partículas elementales dando información de sus trayectorias al atravesar la materia, interacciones, desintegraciones o sus energías. También sirve para crear la geometría y material de los detectores, simulando su respuesta cuando detecta partículas.

Este módulo sobre la tomografía por emisión de positrones se centra en concreto en tumores cerebrales, pero se pretende que el alumno entienda el programa y pueda posteriormente modificar y lanzar simulaciones con otras geometrías. A continuación se va a explicar brevemente los archivos necesarios para realizar las simulaciones del trabajo.

- En primer lugar se deben definir todos los materiales que se necesiten. Se definen los elementos básicos como puede ser el hidrógeno y a partir de estos se pueden describir compuestos como el agua. Todo esto se escribe en un archivo tipo XML que en nuestro caso se llama “materials.xml”.

También hay un fichero llamado “materialPET.xml” que contiene los materiales necesarios para simular la cabeza como son el cráneo, cerebro y piel.

- La geometría se escribe en un archivo tipo GDML que se llamará “BoxGeometry.gdml”. Se tienen que definir los detectores, la cabeza y la fuente simulados mediante cajas y elipses respectivamente. También se asignan los materiales a cada elemento.
- En el archivo “BoxSetup.gdml” se asignan los valores a los volúmenes definidos anteriormente y la posición de cada uno.
- El archivo de las simulaciones se llama “PETSim.rml” y contiene todas las propiedades de la simulación: el número de sucesos lanzados, el fichero donde se guardan los datos, la generación de las partículas emitidas por la fuente etc.
- Por último hacen falta los archivos para analizar las simulaciones. El fichero “Processes.rml” selecciona los sucesos ocurridos en detectores enfrentados y mediante el archivo “restPETSimManager.rml” se realiza el análisis final.

3.2. Geometría

La tomografía por emisión de positrones tiene múltiples aplicaciones como se ha explicado en la parte teórica, sin embargo las simulaciones realizadas en este módulo se centrarán en el diagnóstico de tumores, concretamente en la cabeza ya que es una parte del cuerpo bastante sencilla de recrear. Para ello hay que simular tanto la cabeza como la fuente radiactiva junto con los detectores utilizados. Esta geometría se basa en un Trabajo de Fin de Grado previo: “Diseño de un sistema PET basado en triple coincidencia aniquilación positrón-emisión gamma” de D. Gayán [36].

El origen del sistema de coordenadas se sitúa en el centro de la cabeza del paciente, que se simula mediante una elipse cuyo interior está compuesto por agua. El volumen tomado en esta geometría corresponde a unas dimensiones promedio de $6,283 \times 10^2 \text{ cm}^3$. Esto es un modelo muy simplificado pero suficiente para este trabajo ya que el objetivo consiste en aprender a realizar las simulaciones, y no tanto en hacer un análisis sobre los resultados que sea muy similar a la realidad.

Figura 8: Geometría de la simulación

or de BC-408, un tipo de centelleador
tiene al primer detector. Se puede usar
es radiactivas junto con los positrones

A continuación se va a explicar los pasos que se han seguido para lanzar las simulaciones y analizarlas posteriormente.

cd PET-REST/G4Sim/restSim

```
gedit PETSim.rml
```

1. El radioisótopo de la fuente.

2. El número de sucesos que queremos que lance la simulación. Un número muy bajo de eventos no nos permitirá realizar un buen análisis por lo que será mínimo de un millón.

```
<variable name="REST_NEVENTS" value="10000000" overwrite="true" />
```

3. El nombre del fichero de salida donde se guardarán los datos. Es importante cambiarlo cada vez que realicemos una simulación ya que sino se sobrescribe en lo que había anteriormente.

```
<parameter name="outputFile" value="F18_1.root" />
```

Otros parámetros que nos puede interesar cambiar en cuanto a la fuente radiactiva serían su tamaño y posición, que se encuentran en el fichero “BoxSetup.gdml”, que está en el siguiente directorio:

```
cd PET-REST/G4Sim/geometry/4Boxes
```

Para abrirlo procedemos igual que en el caso anterior:

```
gedit BoxSetup.gdml
```

En este caso la fuente es una esfera de 1 mm de radio situada en el centro del cerebro. Esto se puede modificar en las líneas de código que se muestran a continuación:

```
<constant name="SourceAx" value="1" /> <!--in mm's , size of the ellipsoide-source-->
<constant name="SourceBx" value="1" />
<constant name="SourceCx" value="1" />

<position name="SourcePosition" unit="mm" x="0" y="80" z="0" />
```

Una vez hayamos realizado todos los cambios lanzamos la simulación con el siguiente comando:

```
restG4 PETSim.rml
```

Es importante asegurarse de que estamos en el directorio donde se encuentra el fichero de la simulación cuando la vayamos a lanzar. Conviene utilizar el símbolo & al final del comando para no bloquear la terminal. Si además escribimos “screen”, le damos a enter y posteriormente lanzamos la simulación, el programa seguirá funcionando aunque nos desconectemos. Esto resulta muy útil ya que el tiempo que requiere la simulación en terminar suele ser de varias horas si queremos tener suficientes datos para realizar posteriormente una buena estadística.

Podemos llegar hasta el fichero donde se guardan los datos con el comando:

```
cd restData/PET/4Boxes
```

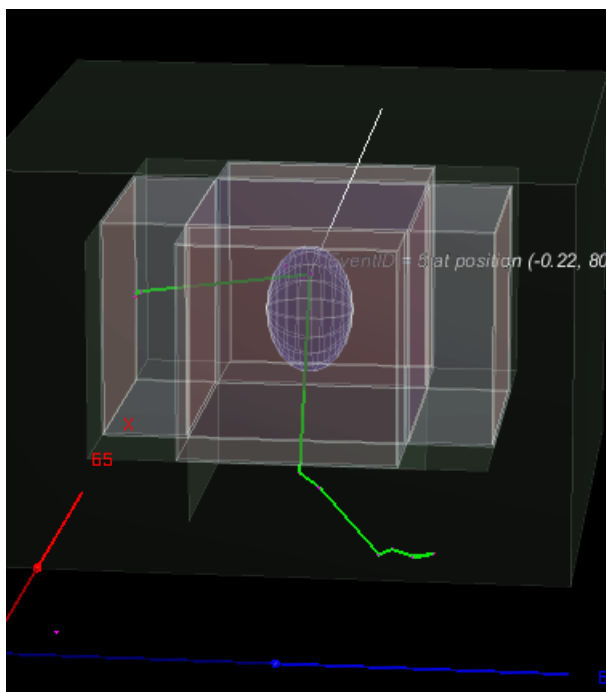


Figura 9: Ejemplo de simulación

Una vez ahí accedemos al programa Root escribiendo “restRoot” para poder visualizar los eventos generados ejecutando el siguiente comando:

```
REST_ViewG4Event(“nombre del fichero”)
```

En la figura 9 podemos ver la simulación de un evento donde las líneas verdes representan las trazas de los fotones.

Si ejecutamos el comando “new TBrowser” se abre una ventana como la que se muestra en la Figura 10. Para obtener más información sobre la simulación seleccionamos el fichero (en este ejemplo es el “F18_7.root”) y a continuación seleccionamos EventTree y después TRestG4EventBranch. Haciendo click sobre cualquiera de las hojas que aparecen podemos ver distintas gráficas. En la Figura 4 vemos la gráfica correspondiente a fSensitiveVolumeEnergy, que representa en el eje y en escala logarítmica el número de sucesos y en el x la energía depositada por los fotones en el detector. Vemos claramente que aparece un pico para una energía de unos 1022 keV, que corresponde a los fotones de aniquilación que no han sufrido interacciones en su trayectoria. Lo ideal sería que todos los eventos depositaran esta energía en el detector, sin embargo en la realidad es imposible y basta con tener suficientes como para poder tener una buena estadística al analizar los datos. En esta gráfica aparecen solo el número de eventos que interaccionan, que son muchos menos que los que lanzamos. Se puede ver este número en el recuadro que aparece arriba a la derecha donde pone Entries.

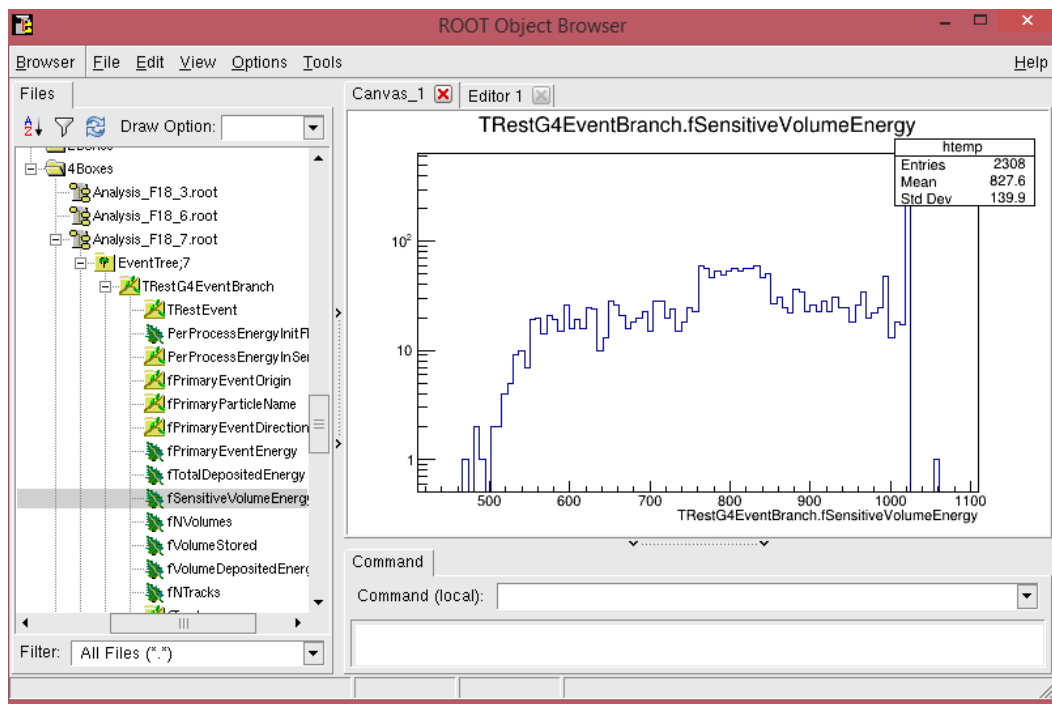


Figura 10: Energía depositada en el detector

Ahora vamos a pasar a analizar los datos. En primer lugar abriremos el fichero “Proces-ses.rml” que se encuentra en el directorio que se indica:

```
cd PET-REST/G4Sim/restProcesses
```

Aquí podemos cambiar la energía mínima que tiene que tener cada traza para que la consideremos válida. Tenemos que poner una energía no muy alta para tener suficientes eventos pero no demasiado baja ya que supondría aumentar el error en la posición. En este caso el límite está puesto en 250 keV.

```
<parameter name="petThresholdEnergy" value="250keV" />
```

El fichero con el que lanzamos el análisis de los datos, “restPETSImManager.rml”, se encuentra en el mismo directorio que el anterior. Aquí debemos cambiar tanto el isótopo de la simulación como los ficheros de entrada y de salida. En el fichero de entrada tenemos que poner el nombre del fichero que queremos analizar, en este caso “F18_7.root”. El fichero de salida se llama “Analysis_F18_7.root”, es importante cambiar el nombre en cada simulación ya que sino los datos se sobrescriben. A continuación vemos las líneas del código que hay que modificar:

```
<parameter name="runTag" value="F18"/>
```

```
<parameter name="outputFile" value="Analysis_F18_7.root" />
<parameter name="inputFile" value="{PET_DATAPATH}/F18_7.root"/>
```

Una vez hecho esto ya podemos lanzar la simulación con el siguiente comando:

```
restManager -c restPETSimManager.rml
```

Todos los ficheros creados se guardan en el directorio mencionado anteriormente.

Si volvemos a entrar en Root mediante “restRoot” y ejecutamos “new TBrowser” nos aparece la ventana explicada anteriormente. Si ahora seleccionamos el fichero de análisis y después AnalysisTree podemos ver distintas gráficas de los eventos tipo PET, es decir, de los sucesos que estén enfrentados y que tengan dos trazas. Podemos ver por ejemplo la energía depositada en el detector por una de las trazas. Si seleccionamos la otra traza vemos que en ambos casos sale parecido, con un pico en torno a 511 keV como es de esperar. También podemos visualizar por separados los sucesos en la posición x,y o z de cada traza seleccionando las hojas llamadas petAna_Pos.

El objetivo de la tomografía por emisión de positrones en este caso es conocer el lugar donde se encuentra el tumor con la mayor precisión posible. Para esto el programa calcula las rectas que unen los sucesos considerados válidos y busca el punto de distancia mínima a todas ellas, tomándolo como el origen de las emisiones. El comando que usaremos para realizar el cálculo es el siguiente:

```
REST_PetAnalysis(“Analysis_F18_7.root”, 2, 0.5, 0, 900, 0)
```

Lo primero que hay que indicar es el nombre del fichero que se ha analizado previamente. En segundo lugar el número de iteraciones del algoritmo para calcular el punto con una menor dispersión (con 2 o 3 suele ser suficiente), en tercer lugar la desviación a la que se encuentran las líneas del punto, el cuarto parámetro es la cantidad de datos que queremos analizar (0 significa todos los datos), el siguiente es el límite inferior de la energía de la suma de las dos trazas y el último la energía que se deposita en el veto, que en este caso poniendo el valor 0 es como si no lo considerásemos.

En la Figura 11 podemos ver los resultados que aparecerán en la pantalla, donde se ve claramente el número de sucesos con los que nos quedamos finalmente y el punto donde calcula que está la fuente para las dos iteraciones.

Además aparecen varias imágenes como la Figura 12 y 13 que nos dan más información sobre los resultados.

```

total entries 900, 434 with energy higher than 0 and veto energy higher than 0, to perform 2 fit ...
FCN=19.9467 FROM MIGRAD STATUS=CONVERGED 61 CALLS 62 TOTAL
EDM=2.61828e-09 STRATEGY= 1 ERROR MATRIX ACCURATE
EXT PARAMETER
NO. NAME VALUE ERROR STEP FIRST
1 Constant 4.30968e+01 2.58027e+00 4.68221e-03 -3.44220e-05
2 Mean 7.03917e-01 2.00491e-03 4.46347e-06 7.15162e-04
3 Sigma 3.95688e-02 1.49304e-03 2.30038e-05 -3.65983e-03
PET point (2.44384,65.8616,-3.62792) and error (sigma) in distances 0.0395688 for a mean distance...
FCN=19.9467 FROM MIGRAD STATUS=CONVERGED 59 CALLS 60 TOTAL
EDM=2.61844e-09 STRATEGY= 1 ERROR MATRIX ACCURATE
EXT PARAMETER
NO. NAME VALUE ERROR STEP FIRST
1 Constant 4.30968e+01 2.58027e+00 4.68221e-03 -3.44241e-05
2 Mean 7.03917e-01 2.00491e-03 4.46347e-06 7.08460e-04
3 Sigma 3.95688e-02 1.49304e-03 2.30038e-05 -3.66190e-03
PET point (2.44384,65.8616,-3.62792) and error (sigma) in distances 0.0395688 for a mean distance...
(int) 0

```

Figura 11: Resultados análisis PET

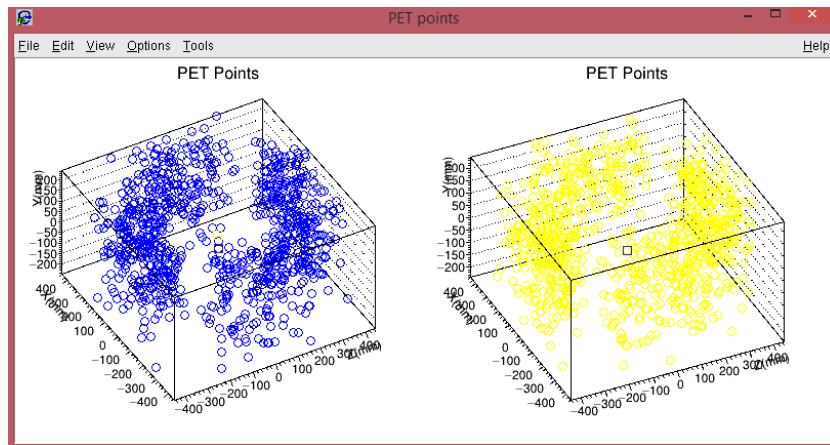


Figura 12: A la derecha aparecen los eventos válidos en la primera iteración y a la izquierda los eventos válidos finales

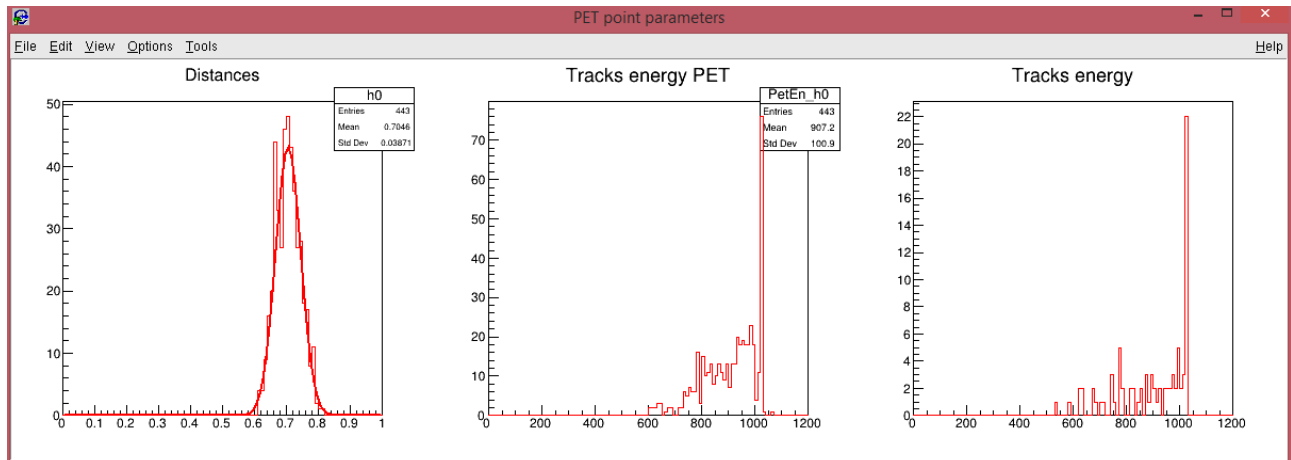


Figura 13: A la izquierda se muestra la distribución de la distancia media de corte de las rectas a la posición de la muestra. En el centro se representa la energía depositada en el detector por los eventos válidos. A la derecha se muestra la energía depositada por todas las trayectorias

4. Resultados

El resultado final de este trabajo es la creación de una página web educativa [35]. Para esto se ha usado la aplicación online de Google Sites que permite de forma gratuita diseñar una página de forma muy sencilla. Otra de las ventajas de usar esta aplicación es que se puede subir información muy variada como presentaciones, archivos o vídeos y se puede designar a las personas que tienen acceso a su visualización.

La página web se ha creado con distintos apartados de forma que resulte lo más clara posible para el alumno y pueda seguir el módulo con facilidad. En el inicio vemos una breve explicación del tema que se trata y unas pautas del orden que se debe seguir para el correcto aprendizaje.

El primer apartado es la teoría que se divide en 4 archivos. El primer documento llamado “Fundamentos físicos e interacción con la materia” explica los conceptos básicos necesarios para entender el funcionamiento de la tomografía por emisión de positrones. Por lo tanto el módulo está pensado para que lo pueda realizar cualquier alumno, sin necesidad de haber cursado asignaturas de física nuclear. Para los alumnos que ya hayan estudiado alguna asignatura relacionada con este tema puede ser útil como repaso. En segundo lugar en el documento “Tomografía por emisión de positrones” se explican las principales características de esta técnica: la formación de la imagen, posibles errores, ventajas e inconvenientes y aplicaciones. El documento “Detectores de radiación” trata sobre los detectores usados actualmente en este tipo de sistemas y los detectores que se usarán en la simulación. Por último en “Radiofármacos” se exponen las características de los radioisótopos que se usan en el PET, los más utilizados y los compuestos a los que se incorporan.

La siguiente sección llamada “Extras” contiene una parte con varios vídeos explicativos sobre alguno de los temas tratados en la teoría. No es estrictamente necesaria su visualización para realizar el módulo pero puede ayudar a comprender mejor algunos conceptos y es una forma más dinámica de repasar lo estudiado. Al final también hay varios enlaces a otras páginas que amplían los temas tratados como por ejemplo otras aplicaciones de esta técnica.

Una vez que se ha entendido la parte teórica se pasa a la parte de simulaciones. El primer archivo que encontramos, “Software de la simulación” explica brevemente los programas que se utilizan en esta parte práctica y los principales ficheros que se necesitan para lanzar las simulaciones con una pequeña aclaración del código. El siguiente documento que vemos es el de “Geometría de las simulaciones” donde se pueden ver las figuras creadas y sus principales características como las medidas y materiales de los que están compuestas. Por último el documento “Realizar simulaciones y analizarlas” explica detalladamente los pasos a seguir para lanzar las simulaciones, analizarlas y obtener gráficas que nos permitan visualizar los resultados. Al final de esta sección se incluyen enlaces a tutoriales más extensos sobre REST,

Geant4, ROOT Y GDML para los alumnos que quieran aprender más sobre estos programas.

La última parte consiste en los ejercicios tanto teóricos como prácticos que pueden servir como forma de evaluación. En esta sección encontramos primero dos ejercicios teóricos con 10 preguntas tipo test en cada uno, mediante los cuales los alumnos podrán comprobar si han entendido los conceptos del módulo. Una vez realizado se muestran las respuestas correctas para que se puedan ver los fallos y repasar las partes que no hayan quedado claras. Después se plantean 6 ejercicios prácticos sobre las simulaciones, el código y algún cálculo a realizar que deberían poder hacer los alumnos sin dificultad si se sigue paso a paso las indicaciones de la parte “Simulaciones”.

Además hay una encuesta para que los alumnos que realicen el módulo puedan valorarlo y dar su opinión, de forma que se pueda mejorar en un futuro.

5. Conclusiones

El objetivo final de este trabajo es crear el módulo educativo con el propósito de que sea utilizado por otros alumnos posteriormente. Para esto ha sido necesario en primer lugar un estudio de toda la teoría sobre la tomografía por emisión de positrones. Una vez comprendido el tema tratado comencé a realizar simulaciones sencillas para familiarizarme con el programa, y finalmente ser capaz de lanzar simulaciones más complejas y analizar los datos tipo PET. Paralelamente también he aprendido a crear y diseñar la página web expuesta.

Como se puede ver, este proyecto es poco común en un trabajo de fin de grado que suele consistir en el estudio de un tema concreto, ya sea de forma teórica o experimental. Sin embargo, este trabajo está pensado para que pueda ser usado en otras asignaturas del grado. Esto puede tener ciertos inconvenientes debidos principalmente al hecho de que un módulo educativo está diseñado para realizarse individualmente. De esta forma el profesor no puede comprobar que el trabajo se realiza siguiendo el orden indicado y dedicando el tiempo necesario a cada parte, aunque los ejercicios propuestos al final están pensados a modo de evaluación para verificar esto. Otra desventaja que podría tener es que surjan dudas acerca de la teoría o problemas al realizar la parte práctica que impidan continuar con el módulo de forma individual. Durante mi proceso de aprendizaje y realización del módulo me he encontrado con ciertas dificultades como las que podrían tener los alumnos y he intentado que quedaran bien explicadas para evitar este problema.

Sin embargo, el trabajo ha sido crear este módulo pero todavía no lo ha realizado ningún alumno, por lo que no se tienen datos más objetivos acerca su utilidad en el aprendizaje o el tiempo invertido.

Aún así se espera que el módulo resulte útil e interesante y que la ventaja que supone disponer de otro tipo de material didáctico sea mayor que los posibles inconvenientes. Además al realizarse de forma autónoma, una vez asimilados los conceptos básicos, los alumnos pueden cambiar las simulaciones según les parezca, realizando si quieren más ejercicios que los propuestos y de mayor dificultad como podría ser por ejemplo cambiar completamente la geometría.

Actualmente el software utilizado en la parte práctica no es público y solo se utiliza en la Universidad de Zaragoza, pero la idea es que tanto esta página como otras que han sido creadas en otros trabajos de fin de grado con distintas temáticas puedan estar abiertas a cualquier público y sean usadas como una herramienta complementaria a diversos estudios.

Referencias

- [1] Cristina Moreno Gómez de Segura, 2019. *Módulo educativo sobre rayos cósmicos utilizando el entorno "RestSoft"*. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza.
- [2] Luz M. Arroyo Berríos. *Uso de tecnología en la educación*. 2012.
<https://es.slideshare.net/luzmir/qu-es-un-mdulo-educativo-y-cul-es-la-estructura-basica-que-lo-compone-15653481>.
- [3] *Exploración por tomografía por emisión de positrones-tomografía computada(PET/TC)*. 2019.<https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=pet>.
- [4] *Medicina nuclear para su salud*. 2008. <http://www.petsalud.es/PET.html>.
- [5] Margarita Núñez, 2008. *Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos*. Escuela Universitaria de Tecnología Médica UdelaR, Montevideo.
- [6] Maria del Pilar Guerrero Pertíñez, 2016. *Caracterización de un equipo de tomografía por emisión de positrones*. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Málaga.
- [7] Miguel Ángel de la Cámara Egea, 2014. *Parámetros de procesamiento y adquisición en PET*. Seminario de Medicina Nuclear.
- [8] Ramesh Chandra, 1998. *Nuclear Medicine Physics: The Basics* Philadelphia,USA, Wolters Kluwer.
- [9] Dra.Roxana Campisi y Dr.Ricardo Geronazzo, 2011. *Modalidades de imagen, cardiología nuclear Tomografía por emisión de positrones*. Programa de actualización continua de la sociedad argentina de cardiología, módulo 6, fascículo 2.

- [10] Ministerio de sanidad y consumo, 2016. *Tomografía por emisión de positrones combinada con resonancia magnética(PET/RM)*.
- [11] Mercedes Reza, 2004. *Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC*. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Madrid.
- [12] Beatriz Sevilla. *Número de escáneres de PET España 2010-2017*. 2019. <https://es.statista.com/estadisticas/648802/numero-de-aparatos-de-pet-en-espana/>.
- [13] Sara Abad, Marta Pellicer y Elisabeth Rodríguez, 2019. *Tiempos de centelleo característicos de diversos materiales*. Práctica I, técnicas físicas III, actividad 2, Universidad de Zaragoza.
- [14] Sara Pérez Avelleira, 2014. *Datación de sedimentos y evaluación de la tasa de acumulación sedimentaria mediante el análisis de la radiactividad de Pb^{210} y Cs^{137}* . Trabajo de fin de Grado, Universidad de Cantabria.
- [15] Juan José Garcés Pérez, 2014. *Experimentación con detectores gaseosos en una cámara de proyección temporal (TPC)*. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza.
- [16] Ciencia y tecnología. *La gammacámara*. <http://tecnologia-encasa.blogspot.com/2009/12/la-gammacamara.html>.
- [17] M.L. Sarsa, 2019. *Diseño, montaje, caracterización y aplicación de un detector de radiación y partículas*. Técnicas físicas III, actividad 2, Universidad de Zaragoza.
- [18] Syed Naeem Ahmed, 2007. *Physics and Engineering of Radiation Detection*. Queen's University, Kingston, Ontario, Elsevier.
- [19] Javier Vicente Amatriain, 2018. *Diseño de un sistema PET basado en detectores gaseosos*. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza.
- [20] *Working principle of a TPC*. <https://www.lctpc.org/e8/e57671>.
- [21] Georges Charpak y el desarrollo de las cámaras proporcionales multihilos. 2007. <https://buscandoasusy.wordpress.com/2007/12/24/george-charpak-y-la-camara-proporcional-multihilos/>.
- [22] Pedro Ladrón de Guevara, 2013. *Principios de los detectores de partículas*. Departamento de física UCM.
- [23] James E. Turner, 2007. *Atoms, Radiation and Radiation Protection*. Oak Ridge, USA, WILEY-VHC.

- [24] Curiosoando.com. *¿Qué propiedades tienen los gases nobles?*. 2017. <https://curiosoando.com/que-propiedades-tienen-los-gases-nobles>.
- [25] Tom Francke y Vladimir Peskov, 2004. *Micropattern Gaseous Detectors*. Innovative Detectors for Supercolliders, World Scientific.
- [26] ScienceDirect. *Signal characteristics of a resistive-strip micromegas detector with an integrated two-dimensional readout*. 2014. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900214009942>.
- [27] Instituto nacional del cáncer. *Radiofármaco*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/radiofarmaco>.
- [28] I Peñuelas Sánchez, 2001. *Radiofármacos PET*. Revista Española de Medicina Nuclear 20 (447-498).
- [29] Iván Herrera Pico. *Características de las células tumorales*. 2019. <https://juntosxtusalud.com/celulas-tumorales-como-aparecen-y-que-caracteristicas-tienen>.
- [30] Catherine Sánchez, 2013. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer*. Revista médica clínica Las Condes, Volumen 24, pp 553-562.
- [31] B.Soriano, L.Mendarte y E.San Martín. *Agentes de diagnóstico y radiofarmacia*.
- [32] Ignacio Casas, Jorge L. Igirio, Yamila Blumenkrantz, Gabriel Bruno, Alejandra Báez, José G. Tafur, Mariana Báez y Valeria Kuchkaryan, 2013. *Utilidad de C11-Metionina PET/CT en neurooncología*, Buenos Aires.
- [33] Rafael Ojeda-Flores, Nayelli Ortega-López, Miguel Ángel Ávila-Rodríguez, Fernando Trejo-Ballado, Erick Alexánderson-Rosas, 2010. *Modelo de evaluación de metabolismo y perfusión en el miocardio de rata mediante 18F-FDG, 1-11C-acetato, 13N-amoniaco y micro-tomografía por emisión de positrones (micro PET)*. Elsevier Vol.8.Núm.4.
- [34] David Ladrón de Guevara, 2018. *PET/CT en Urología Oncológica:Puesta al día*. Revista Médica Clínica Las Condes, Vol.6,Núm.2.
- [35] Elisabeth Rodríguez. *Módulo educativo: Tomografía por emisión de positrones*. <https://sites.google.com/unizar.es/mdulo-educativo/inicio>.
- [36] Daniel Gayán Tisner, 2019. *Diseño de un sistema PET basado en triple coincidencia aniquilación positrón-emisión gamma*. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza.