

Discussió

En el primer treball “*Determinación de la distancia focal y evaluación de la convergencia en colimadores de geometría focalizada*” s’ha presentat un mètode experimental per calcular els paràmetres intrínsecs de col·limadors focalitzats tipus fan-beam. Aquests paràmetres tenen una incidència directa en la qualitat de les imatges i el seu valor real no sempre coincideix amb el teòric. Concretament, la reconstrucció d’un estudi amb una distància focal que no es correspongui amb la real pot afectar la quantificació posterior.

El mètode establert permet determinar la distància focal i avaluar la convergència dels forats a la línia focal -paràmetre indicatiu de la qualitat d’un col·limador- a partir de l’adquisició d’imatges d’una font puntual col·locada en posicions conegudes, en un mateix pla vertical perpendicular a la línia focal. Per al càlcul de la focal es va minimitzar la suma de distàncies entre el punt experimental i el teòric de detecció. El punt de detecció teòric s’obtingué fent la intersecció entre la recta focus-font i el pla de detecció. Si la convergència dels forats fos ideal i la focal mesurada coincidís amb la teòrica, la imatge d’interseccions del conjunt de rectes font-punt detecció, a l’alçada corresponent a la distància focal, seria un punt. L’existència d’anomalies en la focalització dels forats fa que la imatge intersecció sigui un núvol de punts. La dispersió d’aquest núvol és un índex quantitatiu de la convergència dels forats.

Els resultats obtinguts per als col·limadors *fan-beam* utilitzats al Servei de Medicina Nuclear de l’Hospital Clínic indiquen que el valor de la distància focal presenta una diferència respecte al valor teòric d’un 1.5% per als dos capçals i que els forats convergeixen a una zona focal -més que a una línia- amb desviacions estàndard respecte el focus teòric de $\sigma_x = 2.5\text{mm}$ i $\sigma_z = 7.1\text{mm}$. Tot i que la distància focal mesurada no coincideix amb la teòrica i la regió focal presenta una certa extensió, la valoració dels resultats permet concloure que la qualitat dels col·limadors emprats és acceptable.

Els col·limadors *fan-beam* augmenten de manera significativa el nombre de comptes en les projeccions, millorant la *SNR* de les imatges. La modelització de la resposta característica d’aquest tipus de col·limadors, primer objectiu específic, permet corregir el seu efecte degradant en les imatges reconstruïdes amb algoritmes iteratius. En el segon treball, “*Characterisation of fan-beam collimators*”, s’estableix una caracterització completa d’aquests col·limadors, incloent-hi el valor de la focal determinat en el treball anterior.

Primerament s’avaluà la validesa de la hipòtesi que la resposta del col·limador o *PSF*

es pot considerar gaussiana per qualsevol posició del punt font, calculant els moments de segon i tercer ordre de la distribució. Seguidament i partint d'arguments geomètrics, s'establiren funcions analítiques per la resolució i l'eficiència, depenents dels paràmetres intrínsecs del col·limador i de les coordenades de la font.

La resolució té dues contribucions: la intrínseca del sistema i la geomètrica del col·limador,

$$\sigma = \sqrt{\sigma_i^2 + \sigma_c^2} = \sqrt{\sigma_i^2 + \left(a \frac{w(z_0 + L + B)(2F + L)}{\sqrt{L^2(F - z_0)^2 - w^2(L + 2z_0)^2}} \frac{1}{\cos \theta} \right)^2}$$

on σ_i si és la desviació estàndard de la gaussiana que representa la resposta intrínseca del detector, w el valor del costat del forat hexagonal central del col·limador, L la seva longitud, F la distància focal, z_0 l'alçada de la font puntual i θ l'angle, en el pla vertical que passa per la font i perpendicular a la línia focal, de la recta que passa per la font-focus amb l'eix vertical. La constant a representa la relació entre l'abast màxim dels fotons sobre el pla detector i la desviació estàndard de la gaussiana que representa la resposta del col·limador. Aquesta constant es determina a partir de les mesures experimentals.

L'eficiència presenta una dependència angular relacionada amb de la configuració dels forats,

$$s(z_0, \theta) = k \frac{(F + L)}{(F - z_0)} \cos^n \theta$$

on F , L , z_0 , θ representen les mateixes variables ja definides, n és un paràmetre a determinar a partir de les mesures experimentals i k és una constant que depèn de l'angle sòlid amb que es veu el pla detector des de la font i de l'eficiència intrínseca del detector de centelleig. En la posterior utilització de la funció que modelitza l'eficiència del col·limador en els algorismes iteratius, només interessaran valors relatius pel que el seu valor s'ha fixat a 1.

Les diferències en els moments de tercer i quart ordre per posicions de la font en eix i pel màxim angle d'obertura no resultaren significatives, pel que la hipòtesi que les *PSFs* són gaussianes és vàlida en aquests col·limadors. Determinada la constant $a = 0.337$ i el grau de dependència angular $n = 1.98$, es varen comparar les dades predites pel model amb les obtingudes experimentalment. El coeficient de correlació per la resolució va ser de 0.994 i per l'eficiència, 0.991. Amb els resultats obtinguts es pot concloure que les funcions proposades, utilitzant el valor de la focal calculat prèviament, permeten la caracterització completa de la resposta del col·limador *fan-beam*.

El model proposat pels col·limadors *fan-beam* s'ha ajustat a dades obtingudes amb un col·limador determinat. La generalització de les funcions passaria per adquirir *PSFs* en col·limadors de diferents paràmetres i configuracions. L'alternativa a les mesures experimentals serien les eines de simulació numèrica. En el següent treball, "*Geometrical response modeling in fan-beam collimators. A numerical simulation*", es proposa un

algoritme de simulació numèrica que reproduïx la contribució geomètrica de la *PSF* utilitzant principis de fotometria. La raó per no tenir en compte la dispersió i la penetració septal en el col·limador és que en un dels treballs complementaris [76], s'ha demostrat que per fotons de baixa energia -com els 140 keV del ^{99m}Tc - la contribució geomètrica és majoritària (95%) i constant per qualsevol posició de la font. L'error que es fa en considerar la *PSF* geomètrica com la total és menor del 5%.

La versatilitat del mètode permet reproduir fàcilment col·limadors amb diferents configuracions i estudiar aspectes com la dependència angular de l'eficiència en relació a l'espaiat constant o variable entre els forats. Per validar l'eina de simulació, s'han simulat les *PSFs* en les posicions del treball anterior i el mateix col·limador. La resolució s'ha determinat a partir de l'ajust de la resposta a una gaussiana i l'eficiència, integrant la *PSF* sobre el pla de detecció.

Els moments d'ordre superior de la distribució presenten una tendència a mida que augmenta la separació punt emissor-eix central, però les diferències no foren significatives i les *PSFs* es poden considerar gaussianes, confirmant així, els resultats del treball anterior. Amb els valors obtinguts, s'ajustaren les constants de les funcions analítiques per la resolució i l'eficiència ($a = 0.345$ i $r^2 = 0.999$; $n = 2.00$ i $r^2 = 0.999$). Els coeficients de correlació entre els valors predits per les funcions i les mesures experimentals foren 0.994 per la resolució i 0.992 per l'eficiència. Pel que fa a l'estudi de la dependència angular de l'eficiència amb la configuració dels forats, l'ajust dels valors assenyalava una dependència en $\cos\theta$ quan la distància entre els forats és constant, i en $\cos^2\theta$ quan augmenta angularment.

El mètode de simulació numèrica implementat reproduïx la *PSF* geomètrica d'un col·limador de forma ràpida i precisa; per un punt font col·locat a 300mm d'alçada -que seria la *PSF* més extensa- el temps de càlcul és de 12min en una estació de treball HP-Apollo9000-C160. La versatilitat del mètode permet estudiar com afecta la variació d'algun dels paràmetres intrínsecs a la resolució i l'eficiència del col·limador, aplicació de gran interès en el disseny de col·limadors.

Després de validar el model proposat de la *PSF* dels col·limadors *fan-beam*, es va implementar un algoritme iteratiu, basat en subconjunts ordenats de projeccions, per a la reconstrucció d'estudis de *SPECT* cerebral amb col·limadors *fan-beam*. Aquest algoritme permet corregir l'efecte de la *PSF*, incorporant a la matriu de pesos la funcions analítiques establertes per la resolució i l'eficiència. Amb aquesta implementació es va assolir el segon objectiu de la tesi. El pas següent va ser valorar l'efecte de les correccions de les degradacions i, en particular de la *PSF* en la quantificació de les imatges de *SPECT*. Aquesta valoració s'ha realitzat en dos treballs metodològics on es simulen estudis de *SPECT* cerebral en condicions d'interès clínic.

En el primer treball metodològic "*Iterative reconstruction with compensation of the spatial variant fan-beam collimator response in SPET neurotransmission imaging*", s'assoleix el tercer objectiu proposat. En aquest treball s'avaluà la millora en la quantificació d'estudis de neurotransmissió dopaminèrgica quan s'inclou la correcció per atenuació,

dispersió i *PSF* de col·limadors *fan-beam* en la reconstrucció. La *PSF* pot tenir un paper especialment important quan s'avaluen estructures petites, com els ganglis basals, on hi ha una alta concentració de neurones dopaminèrgiques. L'estreta relació entre la dopamina i la coordinació del sistema motor és el motiu que el transportador de dopamina, clar indicador de l'estat de la funció dopaminèrgica, hagi esdevingut una potent eina per diagnosticar la malaltia neurodegenerativa de Parkinson. Encara que la valoració visual de les imatges acostuma a ser suficient, una quantificació acurada pot ajudar a establir els diferents estadis d'evolució de la patologia.

Les projeccions es van generar a partir d'un model numèric utilitzant codi *SimSET*, prèviament validat amb models físics. El model numèric es va obtenir digitalitzant el prototipus d'*Alderson*, un model físic dissenyat expressament per a estudis de la funció dopaminèrgica. La relació entre la captació dels ganglis basals i la inespecífica va ser 7/1 per simular una situació normal i 5/1 i 3.5/1 per reproduir dos graus d'afectació. El nombre d'històries simulades fou de 500Mc, obtenint uns 3.5Mc a les projeccions. La reconstrucció de les projeccions es va realitzar amb *OSEM* -6 subsets, valorant de 1 a 32 iteracions-, i *FBP* -filtre de Butterworth amb freqüència de tall $f_c = 0.79\text{cm}^{-1}$ i ordre= 5.2-. Les diferents condicions de reconstrucció estudiades per *OSEM* foren: 1) correcció de dispersió, atenuació i *PSF*, 2) correcció de dispersió, atenuació i no de *PSF* i 3) no correcció de dispersió, atenuació i *PSF*. La quantificació amb *ROIs* es basà en la relació entre els ganglis i la regió occipital, on només hi ha captació no específica.

La comparació dels valors recuperats respecte els originals indiquen que la correcció per atenuació, dispersió i *PSF* milloren el càlcul de la relació estriat/fons un 30% en el putamen i un 43% en el caudat. L'efecte de la *PSF* en aquesta millora és del 8% i del 16% respectivament. El valor normalitzat de captació estriatal respecte fons -valor màxim seria 1- és de 0.69 quan no es corregeix cap degradació i de 0.90 quan s'efectua la correcció, en el putamen i de 0.60 i 0.86, respectivament, en el caudat. Els resultats permeten concloure que la inclusió de la correcció de la *PSF* en els algorismes iteratius millora la quantificació d'estudis de *SPECT* de neurotransmissió.

El darrer objectiu plantejat fou la quantificació, estandardització i anàlisi estadística d'estudis de *SPECT* cerebral de perfusió. Aquest objectiu es va desenvolupar en el marc del treball "*Assessment of SPM analysis in the comparison of two sets of 99mTc-HMPAO brain SPECT studies. A numerical simulation study*", on es varen estudiar els canvis de flux regional sanguini cerebral (*rCBF*) entre dos grups d'estudis de *SPECT* cerebral. Aquests grups poden correspondre a una població control *versus* una que presenta canvis de *rCBF* associats a una malaltia, o bé a una mateixa població en dues condicions diferents (basal *versus* activat, inici tractament *versus* final tractament).

L'estudi es va realitzar tant en condicions de disminució com d'augment del flux, abastant així les situacions d'hipo- i les d'hiperperfusió. En el treball s'estudià la recuperació del canvi de *rCBF* simulat entre els dos grups, així com el mínim nombre de parelles necessàries per a poder detectar el mateix canvi de *rCBF*. En ambdós casos es va valorar l'efecte de la correcció de l'atenuació, la dispersió i la resposta del col·limador.

Les projeccions s'obtingueren amb simulació numèrica. L'estratègia de treball va ser: 1) Utilització d'un model numèric de distribució del flux regional cerebral i d'un mapa d'atenuació, 2) Generació de les projeccions, 3) reconstrucció de les projeccions, 4) quantificació dels canvis de flux i 5) valoració estadística dels canvis de flux i determinació del mínim nombre de parelles necessari per a detectar un canvi donat.

El model numèric utilitzat va ser el de Zubal, que correspon a una imatge de RMN d'un cervell real. La imatge de RMN es va segmentar, separant matèria grisa, matèria blanca i líquid cefaloraquídi. Aquesta imatge es va utilitzar per generar el patró d'activitat corresponent a l'estudi basal o control. Per generar el patró de flux activat es col·locaren focus de diferents grandària sobre el cingulat. El mapa d'atenuació es va obtenir a partir de la imatge de RMN.

La simulació de les projeccions es va realitzar mitjançant el codi *SimSET*. Les projeccions simulades es van reconstruir amb l'algoritme iteratiu *OSEM* sense correcció de les degradacions així com corregint l'atenuació, la dispersió i la resposta del col·limador fan-beam.

El canvi en el *rCBF* entre cada parella d'imatges reconstruïdes corresponents al patró basal i activat va ser quantificat per un factor d'activació, definit com a la variació relativa entre les imatges activada i basal en la regió del focus.

Es va utilitzar el software *SPM* per a realitzar l'anàlisi estadística de les dades i obtenir el nombre de parelles necessari per detectar els focus de grandària i activació simulats.

Els resultats indiquen que la correcció de les degradacions millora la determinació del factor d'activació en un 12%, 10% i 3% en mitjana pels focus de volum 1.0, 2.1 i 3.7 cm³. Aquesta millora permet aconseguir recuperacions del factor d'activació del 78%, 93% i 93%, respectivament.

L'anàlisi estadística no mostra diferències de sensibilitat en la detecció de regions amb augment o disminució del *rCBF*. Els resultats indiquen que la correcció de les degradacions permet disminuir el nombre de parelles necessari per a detectar canvis en el *rCBF*. Aquesta disminució és tant més important quan més petit és el factor d'activació. Pel focus d'1 cm³ el nombre de parelles passa de 17 sense correcció a 13 amb correcció de totes les degradacions, el que representa una disminució d'un 30%.

Conclusions

1. S'ha posat a punt un mètode per determinar experimentalment la distància focal d'un col·limador *fan-beam* i avaluar la convergència dels forats a la línia focal. El mètode s'ha aplicat als col·limadors de fundició emprats habitualment en l'adquisició d'estudis de *SPECT* cerebral, obtenint valors de la focal que difereixen en un 1.5% de la focal nominal. Els forats convergeixen a una zona focal -més que a una línia- amb desviacions estàndard respecte els focus teòric de $\sigma_x = 2.5\text{mm}$ i $\sigma_z = 7.1\text{mm}$. Els resultats permeten concloure que els col·limadors estudiats entren dins els estàndards de qualitat requerits per la seva aplicació en la rutina clínica.

2. S'ha caracteritzat la resposta puntual d'un col·limador *fan-beam* en funció dels paràmetres intrínsecs i de les coordenades de la font, a partir de mesures experimentals. Els moments de segon i tercer ordre de la distribució no presenten diferències significatives, per les diferents posicions de la font, respecte els valors d'una distribució normal. Conseqüentment, la resposta s'ha modelitzat com una gaussiana.

3. S'han obtingut funcions analítiques que permeten calcular la resolució i l'eficiència del col·limador en funció dels paràmetres intrínsecs i de les coordenades de la font. Els alts coeficients de correlació entre els valors predits pel model i els resultats experimentals -0.994 per la resolució i 0.991 per l'eficiència - indiquen que les funcions proposades reproduïen correctament la resposta dels col·limadors *fan-beam*.

4. S'ha desenvolupat un algorisme de simulació numèrica que permet determinar la resposta puntual geomètrica d'un col·limador a partir dels seus paràmetres intrínsecs i la distribució dels forats. L'algorisme ha permès ratificar la utilització de distribucions gaussianes per modelitzar la resposta puntual dels col·limadors *fan-beam* utilitzats. Els valors predits de resolució i eficiència presenten una alta correlació amb els valors experimentals. Aquest resultat obre la possibilitat d'utilitzar l'algorisme en el disseny i avaluació de col·limadors.

5. S'ha determinat que l'origen de la dependència angular de l'eficiència d'un col·limador *fan-beam* es troba en la disposició dels forats. Quan la distància entre els centres és constant, l'eficiència varia com a $\cos \theta$ mentre que quan la distància augmenta segons $1/\cos \theta$, l'eficiència varia com a $\cos^2 \theta$.

6. S'ha implementat un algorisme de reconstrucció iteratiu basat en subconjunts ordenats que inclou la correcció de la resposta de col·limadors *fan-beam*. La matriu

de pesos de l'algoritme inclou les funcions analítiques obtingudes per l'eficiència i la resolució.

7. S'ha validat la simulació de projeccions realistes de *SPECT* cerebral amb codi *SimSET*. Les proves a que s'ha sotmès el simulador, comparant les projeccions simulades amb les experimentals obtingudes amb models físics, indiquen que *SimSET* és una eina adient per simular projeccions de *SPECT* cerebral.

8. S'ha avaluat la importància de la correcció de les diferents degradacions en el procés de reconstrucció d'estudis simulats de neurotransmissió dopaminèrgica. Les projeccions es van generar amb *SimSET* a partir del model d'Alderson. La comparació dels valors de captació recuperats respecte els teòrics indiquen que la correcció per atenuació, dispersió i *PSF* milloren el càlcul de la relació de captació relativa estriatal respecte l'occipital un 30% en el putamen i un 43% en el caudat. L'efecte de la *PSF* en aquesta millora és del 8% i del 16% respectivament.

9. S'ha avaluat la importància de la correcció de les diferents degradacions en el procés de reconstrucció d'estudis simulats de perfusió cerebral. Els resultats indiquen que la correcció de les degradacions millora la determinació del factor d'activació en un 12%, 10% i 3% en mitjana pels focus de volum 1.0, 2.1 i 3.7 cm³. Aquesta millora permet aconseguir recuperacions del factor d'activació del 78%, 93% i 93%, respectivament.

10. S'ha validat *SPM* en la valoració d'estudis de *SPECT* cerebral de perfusió. Per a la validació, s'han simulat estudis de flux cerebral a partir del model numèric de Zubal i s'ha fet un estudi de la sensibilitat de detecció de canvis de *rCBF* en un disseny típic de comparació de grups. S'ha comprovat que la correcció de la *PSF* permet disminuir el tamany de grup necessari per obtenir significació estadística, en situacions en que hi ha canvis petits en regions petites. L'anàlisi estadística no mostra diferències de sensibilitat en la detecció de regions amb augment o disminució del *rCBF*.

Agraïments

Als primers a qui voldria agrair el suport, invaluable, durant aquests quatre anys és a en Domènec Ros i en Javier Pavía. A més de compartir els seus coneixements, esperit crític i contagiarme les ganes de fer recerca, m'enduc la seva amistat. L'Ignasi Juvells també va empenyer en les primeres etapes, les més dures.

La realització d'un doctorat compartit amb el Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic m'ha permès endinsar-me en el món de la fisiologia i patologia cerebral. El Dr Lomeña i el seu inagotable coneixement han sigut un estímul constant. Junt amb el Dr Setoian i la Dra Pons, els agraeixo les oportunitats professionals ofertes i que espero, he sabut aprofitar. També els cafès amb la resta del Servei.

Al Dr Arroyo i la Dra Bargalló per catalitzar i entusiasmar-se amb les primeres fusions de RMN-*SPECT*. I al Dr San, per començar a estructurar-me l'anatomia cerebral. El Dr Vieta i el Dr Benabarre per encetar un treball conjunt.

L'ajut de la Carme Junqué i la Dra Gómez per a realitzar l'estada al *Laboratorium de Neuropsico-fisiologie* de la *KULeuven* (Bèlgica). Al Dr Orban, per donar-me l'oportunitat de desenvolupar un projecte propi de recerca en Neurociència, així com a Hendrik, la resta del laboratori i el servei de radiologia. I a Marta, Iacopo, Benedetta i Thierry, que van formar part de la fantàstica experiència.

L'Anna Planas, per la seva empenya i possibilitat de projectes futurs. I tot i no aparèixer fins la darrera etapa, la Dra Biegon del *Lawrence Berkeley National Laboratory* (Berkeley, Califòrnia) per oferir-me la possibilitat de realitzar una estada postdoctoral, participant en un interessant projecte.

També el Dr Roca, per l'experiència que suposa participar en projectes europeus, i mostrar-me la importància dels aspectes personals.

A la resta dels companys de la Unitat de Biofísica, especialment en Carles i l'Albert. I els que hi van passar una temporada com l'Antoinette, l'Esther i la Sara.

I després la guapa de l'Eli, per tots els matins, migdies i tardes compartits. I l'Alba, la Càrol, l'Agnès, la Núria, el Jui, el Sergi, l'Amaya, la Merche, Nina i Bill. Al Perelló i tota la *troupe*. I segur que me'n deixo.

I finalment l'ajut incondicional i confiança de l'Enric, la Yola -els pares de la criatura- i les *manas*, la iaia i la resta de la família. La il·lusió del meu avi, a qui dedico aquesta tesi. I lo xic, per no perdre's ni un dels capítols. Un petó fort.

Referències

- [1] Kandel ER, Squire LR (2000) “Neuroscience: Breaking Down Scientific Barriers to the study of Brain and Mind”; *Science* **290** (5494) 1113.
- [2] Villringer A, Dirnagl U (1995) “Coupling of brain activity and cerebra blood flow: basis of functional neuroimaging”; *Cereb and Brain Metabol Rev* **7** 240.
- [3] ”Neuroenergetics: Relevance For Functional Brain Imaging” Eds Frackowiak RSJ, Magistretti PJ, Shulman RG, Altman JS, Adams M; HFSP, Strasbourg, 2001 (<http://www.hfsp.org>).
- [4] Laruelle M (2000) “Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review”; *J Cereb Blood Flow and Metab* **20** 423.
- [5] Catafau AM (2001) “Mini-symposium. In vivo neuroimaging of neurotransmission: a new era for nuclear neuroimaging”; *Nucl Med Commun* **22** 817.
- [6] Roy CS, Sherrington CS (1889) “On the regulation of the blood-supply of the brain”.
- [7] Costa DC, Ell PJ, Cullum ID, Jarrit PH (1986) “The in vivo distribution of ^{99m}Tc -HMPAO in normal man”; *Nucl Med Com* **7** 647.
- [8] Neireinckx RD, Canning LR, Piper IM et al (1987) “Technetium-99m d,l-HMPAO: a new radiopharmaceutical for for SPECT imaging of regional cerebral blood flow perfusion”; *J Nucl Med* **28** 191.
- [9] Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Forster AM, Andersen AR, Lassen NA (1988) “The retention mechanism of technetium-99m HM-PAO: intracellular reaction with glutathione”; *Eur J Nucl Med* **15** 100.
- [10] Zerarka S, Pellerin L, Slosman D, Magistretti P (2001) “Astrocytes as a predominant cellular site of ^{99m}Tc -HMPAO retention”; *J Cereb Blood Flow and Metab* **21** 456.
- [11] Catafau AM *et al* (1996) “Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers. A ^{99m}Tc -HMPAO SPECT study”; *Nucl Med Commun* **23** 1329.

- [12] Pagani M, salmaso D, Jonsson C, Hatherly R, Jacobsson H, Larsson SA, Wagner A (2002) “Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and ^{99m}Tc -HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender”; *Eur J Nucl Med* **29** 67.
- [13] Neary D *et al* (1987) “Single photon emission tomography using ^{99m}Tc -HMPAO in the investigation of dementia”; *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* **50** 1101.
- [14] Varrone A *et al* (2002) “Voxel-based comparison of rCBF SPET images in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease highlights the involvement of different cortical networks”; *Eur J Nucl Med* DOI 10.1007/s00259-002-0883-5.
- [15] Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Sato M, Fukuda H (1996) “Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardisation technique”; *J Nucl Med* **37** 410.
- [16] Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leriy RF, Rowe CC (1998) “SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis”; *J Nucl Med* **39** 285.
- [17] Bryant CA, Jackson SH (1998) “Functional imaging of the brain in the evaluation of drug response and its applications to the study of aging”; *Drugs Aging* **13** 211.
- [18] Catafau AM *et al* (1998) “Role of cingulate gyrus during wisconsin card sorting test: a single-photon emission computed tomography (SPECT) in normal volunteers”; *Psychiatry Res Neuroimaging* **83** 67.
- [19] Woods SW *et al* (1991) “Visual stimulation increases technetium-99m-HMPAO distribution in human visual cortex”; *J Nucl Med* **32** 210.
- [20] Marek KL *et al* (1996) “[^{123}I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson’s disease”; *Neurology* **46** 231.
- [21] Ichise M *et al* (1999) SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic alterations in L-dopa untreated PD”; *Neurology* **52** 1206.
- [22] Bussato GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Lingford-Hughes A, Kerwin RW (1995) “In vivo imaging of GABAA receptors using sequential whole-volume iodine-123 iomazenil single-photon emission tomography”; *Eur J Nucl Med* **22** 12.
- [23] Bussato GF *et al* (1997) “Initial evaluation of 123I-5-I-R91150, a selective 5-HT_{2A} ligand for single-photon emission tomography in healthy human subjects”; *Eur J Nucl Med* **24** 119.
- [24] Kuikka JT, Tammela L, Bergstrom KA, Karhunen L, Uusitupa M, Tiihonen J (2002) “Effects of ageing on serotonin transporters in healthy females”; *Eur J Nucl Med* DOI 10.1007/s002590100540.

- [25] Crawley JCW *et al* (1983) “Dopamine receptors displayed in living human brain with $^{77}\text{Br-p-bromospiperone}$ ”; *Lancet* **1** 975.
- [26] Bigliani V *et al* (2000) “Striatal and temporal cortical D2/D3 receptor occupancy by olanzapine and sertindole in vivo: a [^{123}I]epidepride single photon emission tomography (SPET) study”; *Psychopharmacology* **150** 132.
- [27] Kenji N *et al* (2001) “SPET imaging of central muscarinic acetylcholine receptors with iodine-123 labelled E-IQNP and Z-IQNP”; *Eur J Nucl Med* **28** 13.
- [28] Booij J, Hemelaar JTGM, Speelman JD, de Bruin K, Janssen AGM, van Royen EA (1999) “One-day protocol for imaging nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson’s disease by [^{123}I]FPCIT SPECT”; *J Nucl Med* **40** 753.
- [29] Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken J, van Ryen EA (2000) “Effect on age and gender on dopamine transporter imaging with [^{123}I]FP-CIT SPET in healthy volunteers”; *Eur J Nucl Med* **27** 867.
- [30] Løkkegaard A, Werdelin LM, Friberg L (2002) “Clinical impact of diagnostic SPET investigations with a dopamine re-uptake ligand”; *Eur J Nucl Med* DOI s00259-002-0938-7.
- [31] Benamer HTS *et al* (2000) “Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]-FP-CIT SPECT imaging: The [^{123}I]-FP-CIT study group”; *Mov Disord* **15** 503.
- [32] Vanlaere K, Koole M, Versijpt J, Dierckx R (2001) “Nonuniform versus uniform attenuation correction in brain perfusion Spet of healthy volunteers”; *Eur J Nucl Med* **28** 90.
- [33] Jaszczak RJ *et al* (1984) “Improved SPECT quantification using compensation of scattered photons”; *J Nucl Med* **25** 893.
- [34] El Fahkri G, Moore SC, Maksud P, Aurengo A, Kijewski MF (2001) “Absolute activity quantitation in simultaneous $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ brain SPECT”; *J Nucl Med* **42** 300.
- [35] Tsui BMW, Gullberg GT, Edgerton ER, Gilland DR, Perry JR, McCartney WH (1986) “Design and clinical utility of a fan beam collimator for SPECT imaging of the head”; *J Nucl Med* **27** 810.
- [36] Shepp LA, Vardi Y (1982) “Maximum likelihood reconstruction for emission tomography”; *IEEE Trans Med Imag* **MI-1** 113.
- [37] Hudson HM, Larkin RS (1994) “Accelerated image reconstruction using ordered subsets projection data”; *IEEE Trans Med Imag* **13** 601.
- [38] Williams WSC (1992) “Nuclear particle physics” *Clarendon Press, Oxford*.

- [39] Anger HO (1958) “Scintillation camera”; *Rev Sci Instru* **29** 27-33.
- [40] Sorenson JA, Phelps ME (1987) “Physics in nuclear medicine” 2nd Edition, Grune and Stratton, London.
- [41] Acton PD, Choi SR, Plössl K, Kung HF (2002) “Quantification of dopamine transporters in the mouse brain using ultra-high resolution single-photon emission tomography”; *Eur J Nucl Med* **29** 691.
- [42] Wong PC, Cai H, Borchelt DR, Price DL (2002) “Genetically engineered mouse models of neurodegenerative diseases”; *Nature Neurosci* **5** 633.
- [43] Muehllehner G, Luig H (1973) “Septal penetration in scintillation camera collimators”; *Phys Med Biol* **18** 855.
- [44] Moore SC, Kouris K, Cullum I (1992) “Collimator design for single-photon emission tomography”; *Eur J Nucl Med* **19** 138.
- [45] Moyer RA (1974) “A low-energy multihole converging collimator compared with a pinhole collimator”; *J Nucl Med* **15** 1704.
- [46] Formiconi AR (1998) “Geometrical response of multihole collimators”; *Phys Med Biol* **43** 3359.
- [47] González RC, Wintz P (1977) “Digital Image Processing” *Addison-Wesley, Massachusetts*.
- [48] Kak AC (1984) “Image reconstruction from projections” publicat en el llibre “Digital Image Processing Techniques” *Ekstrom MP (Ed), Academic Press, Orlando* 111.
- [49] Gilland DR *et al* (1990) “Determination of the optimum filter function for SPECT imaging”; *J Nucl Med* **29** 643.
- [50] Puchal R (1997) “Filtros de Imagen en Medicina Nuclear”; *Ed Eurobook S.L., Madrid*.
- [51] Falcón C (1999) Tesi doctoral: “Métodos iterativos de reconstrucción tomográfica en SPECT”; *Universitat de Barcelona*.
- [52] Rockmore AJ, Macovski A (1976) “A maximum likelihood approach to emission image reconstruction from projections”; *IEEE Trans Nucl Sci* **NS-23** 1428.
- [53] Deminovich BP, Maron IA (1977) “Cálculo numèrica fundamental”; *Ed Paraninfo, Madrid*.
- [54] Lassen NA, Henriksen L, Paulson O (1981) “Regional cerebral blood flow in stroke by ^{133}Xe inhalation and emission tomography”; *Stroke* **12** 284-287.

- [55] Murase K, Tanada S, Fujita H, Sakaki S, Hamamoto K (1992) "Kinetic behavior of technetium-99m-HMPAO in the human brain and quantification of cerebral blood flow using dynamic SPECT"; *J Nucl Med* **33** 135.
- [56] Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y (2001), "An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models"; *J Nucl Med* **42** 755.
- [57] Oliveira JMP, Acton PD, Costa DC (1992) "Influence of reference structure in the quantification of brain perfusion maps with single photon emission tomography"; *Nucl Med Commun* **18** 320.
- [58] Syed GMS, Eagger S, Toone BK, Levy R, Barret JJ (1992) "Quantification of regional cerebral blood flow (rCBF) using 99mTc-HMAPO and SPECT: choice of the reference region;" *Nucl Med Commun* **13** 811.
- [59] Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ (1995), "Spatial registration and normalisation of images"; *Human Brain Mapping* **2** 165.
- [60] Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994) "Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space"; *J Comp Assist Tomogr* **18** 192.
- [61] Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE (1994) "Anatomic standardisation: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images"; *J Nucl Med* **35** 1528.
- [62] Lin KP, Iida H, Kanno I, Huang SC (1996) "An elastic image transformation method for 3D intersubject brain image mapping" en Myers R, Cunningham V, Bailey D Jones T (Eds) "Quantification of brain function using PET" *San Diego, Academic Press*, 404.
- [63] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.
- [64] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995), "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach"; *Human Brain Mapping* **2** 189.
- [65] <http://www.mni.mcgill.ca>.
- [66] Talairach J, Tournoux P (1988), "Coplanar stereotaxic atlas of the human brain"; Thieme, New York.
- [67] "Monte Carlo Simulations in Nuclear Medicine. Applications to diagnostic imaging" *Ljunberg M, Strand SE, King MA (Eds) Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia*.

- [68] Frey EC, Ju ZW, Tsui BMW (1993) “A fast projector-backprojector pair modeling the asymmetric, spatially varying scatter response function for scatter compensation in SPECT imaging”; *IEEE Trans Nucl Sci* **49** 12.
- [69] Andreo P (1991) “Monte Carlo techniques in medical radiation physics”; *Phys Med Biol* **36** 861.
- [70] Radiology Support Devices, RSD, Inc., Long Beach, CA.
- [71] Hoffman EJ, Cutler PD, Digby WM, Mazziota JC (1990) “3-D phantom to simulate cerebral blood-flow and metabolic images for PET”; *IEEE Trans Nucl Sci* **37** 616.
- [72] Zubal I, Harrel CR, Smith ED, Rattner Z, Gindi G, Hoffer PB (1994) “Computing three-dimensional segmented human anatomy”; *Med Phys* **212** 299.
- [73] Catafau AM (2001) “Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion”; *J Nucl Med* **42** 259.
- [74] Harrisson RL, Haynor DR, Gillispie SB, Vannoy SD, Kaplan MS, Lewellen TK (1993) “A public-domain simulation system for emission tomography. Photon tracking through heterogeneous attenuation using importance sampling”; *J Nucl Med* **34** 60.
- [75] http://depts.washington.edu/~simset/html/simset_home.html.
- [76] Cot A, Sempau J, Pareto D, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D (2002) “Evaluation of the geometric, scatter and septal penetration components in fan-beam collimators using Monte Carlo simulation”; *IEEE Trans Nuc Sci* **49** 12.