

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 999**

51 Int. Cl.:

**G01T 1/16** (2006.01)

**G01T 1/29** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2014 PCT/EP2014/068374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15028604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2014 E 14784189 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3039453**

54 Título: **Un tomógrafo TOF-PET y un procedimiento de obtención de imágenes usando un tomógrafo TOF-PET, en base a una probabilidad de producción y a la semivida de un positronio**

30 Prioridad:

**30.08.2013 PL 40518513**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.02.2021**

73 Titular/es:

**UNIWERSYTET JAGIELLONSKI (100.0%)  
ul. Golebia 24  
31-007 Krakow, PL**

72 Inventor/es:

**MOSKAL, PAWEL;  
MOSKAL, INES y  
MOSKAL, GABRIEL**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 804 999 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Un tomógrafo TOF-PET y un procedimiento de obtención de imágenes usando un tomógrafo TOF-PET, en base a una probabilidad de producción y a la semivida de un positronio

**Campo técnico**

- 5 La presente divulgación se refiere a un tomógrafo TOF-PET y a un procedimiento de obtención de imágenes usando un tomógrafo TOF-PET, en base a una probabilidad de producción y a la semivida de un positronio.

**Antecedentes**

- 10 Las imágenes del interior de los cuerpos pueden ser adquiridas usando diversos tipos de técnicas tomográficas, que implican el registro y la medición de la radiación de los tejidos y el procesamiento de los datos adquiridos en imágenes.

Una de estas técnicas tomográficas es la tomografía por emisión de positrones (PET), que implica la determinación de la distribución espacial de una sustancia seleccionada a lo largo del cuerpo y facilita la detección de cambios en la concentración de esa sustancia con el tiempo, lo que permite determinar las tasas metabólicas en las células de los tejidos.

- 15 La sustancia seleccionada es un radiofármaco administrado al objeto examinado (por ej., un paciente) antes de la tomografía por emisión de positrones. El radiofármaco, también denominado trazador isotópico, es una sustancia química que tiene al menos un átomo reemplazado por un isótopo radioactivo, por ej.,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ , seleccionado de manera tal que sea sometido a una descomposición radiactiva, que incluye la emisión de un positrón (antielectrón). El positrón es emitido desde el núcleo del átomo y penetra en el tejido del objeto, en el que es aniquilado en reacción con un electrón presente dentro del cuerpo del objeto.

- 20 El fenómeno de la aniquilación de positrones y electrones, que constituye el principio de la obtención de imágenes por PET, consiste en convertir las masas de ambas partículas en energía emitida como fotones de aniquilación, cada uno con una energía de 511 keV. Un solo evento de aniquilación por lo general conduce a la formación de dos fotones que divergen en direcciones opuestas en un ángulo de  $180^\circ$  de acuerdo con la ley de conservación del momento dentro del marco de descanso del par electrón-positrón, con la línea recta de emisión de fotones denominada como la línea de respuesta (LOR). La corriente de fotones generada en el proceso anterior es denominada radiación gamma y cada fotón es denominado cuanto de gamma para resaltar el origen nuclear de esta radiación. Los cuantos de gamma son capaces de penetrar la materia, incluidos los tejidos de los organismos vivos, lo cual facilita su detección a cierta distancia del cuerpo del objeto. El proceso de aniquilación del par positrón-electrón por lo general ocurre a una distancia de varios milímetros del sitio de la descomposición radiactiva del trazador isotópico. Esta distancia constituye una limitación natural de la resolución espacial de las imágenes de PET a unos pocos milímetros.

- Además de la aniquilación directa, también puede existir una aniquilación a través del estado enlazado a positrones de electrones. La aniquilación en el estado enlazado ocurre junto con la creación del estado cuasi-estable con el denominado positronio (Ps). Las dimensiones del positronio son cercanas al tamaño del átomo de hidrógeno; sin embargo, la estructura energética del positronio es significativamente diferente de la estructura energética del átomo de hidrógeno. El positronio, de manera similar al átomo de hidrógeno, puede ser formado en un estado singlete de la orientación de giro antiparalelo, el llamado para-positronio (p-Ps), con un tiempo de semivida promedio en un vacío de  $\tau_{p\text{-Ps}} = 0,125$  ns, o en un estado triple de orientación de giro paralelo, el denominado orto-positronio (oPs) con un tiempo de semivida promedio en un vacío de  $\tau_{o\text{-Ps}} = 142$  ns. La semivida del orto-positronio  $\tau_{o\text{-Ps}}$  disminuye a unos pocos nanosegundos en los espacios entre las células, si bien en el caso de materiales de alta densidad de electrones, tal como metales, el o-Ps no es formado en absoluto. Debido a la simetría de la conjugación de carga, el p-Ps es sometido a aniquilación con la emisión de un número par de cuantos de gamma (con mayor frecuencia, dos cuantos), si bien o-Ps es sometido a aniquilación con la emisión de un número impar de cuantos de gamma (con mayor frecuencia, tres cuantos). La probabilidad de creación de o-Ps es tres veces mayor que la probabilidad de creación de p-Ps, si bien la interacción múltiple del positronio con los electrones del entorno provoca que en el momento de la aniquilación, la proporción de o-Ps a p-Ps pueda diferir de tres. Los procesos que conducen a cambios en esta proporción son denominados procesos de enfriamiento de positronio. Uno de los procesos de enfriamiento es el llamado proceso de "recogida", que consiste en el hecho de que el positrón enlazado al electrón en el positronio es aniquilado con otro electrón del ambiente. Este proceso implica una rápida ruptura del "enlace" positrón-electrón en el positronio y la aniquilación inmediata del positrón con un electrón del ambiente. Otro ejemplo del proceso que conduce a acortar la semivida de o-Ps es la transición de o-Ps al estado de p-Ps. La probabilidad de los procesos de enfriamiento con positronio depende del tamaño de los volúmenes libres de electrones, en la que cuanto mayor sea el volumen libre en el material, menor será la probabilidad de que ocurran los procesos de enfriamiento y mayor será la semivida de o-Ps.

Para los positrones libres, la aniquilación directa con electrones en dos cuantos de gamma es aproximadamente 370 veces más probable que la aniquilación en 3 cuantos de gamma, y casi un millón de veces más probable que la aniquilación en cuatro cuantos de gamma. Tales diferencias drásticas principalmente son debido al pequeño valor de

la constante de acoplamiento electromagnético de  $1/137$ . Esto significa que la aniquilación por lo general es llevada a cabo en dos cuantos de gamma. Las aniquilaciones producidas con la creación, en un estado intermedio, de orto-positronio también ocurren, en la gran mayoría, en dos cuantos de gamma porque son el resultado de la conversión de orto-positronio en para-positronio o la interacción del positrón con el electrón no enlazado a este.

5 Actualmente, en la técnica de PET, el fenómeno de producción de positronio no está registrado ni es usado para la obtención de imágenes. El uso de tomógrafos PET convencionales proporciona información sobre la distribución de un radiofármaco en el cuerpo del objeto. El sistema de detección de tomógrafos PET convencionales está programado para registrar datos sobre aniquilación en dos cuantos de gamma de energía de 511 keV.

10 Un equipo de PET comprende dispositivos de detección usados para detectar radiación gamma, así como también hardware y software electrónicos que permiten determinar la posición de la aniquilación del par positrón-electrón sobre la base de la posición y el tiempo de detección de un par particular de los cuantos de gamma. Los detectores de radiación por lo general están dispuestos en capas que forman un anillo alrededor del cuerpo del objeto y están fabricados principalmente con un material de centelleo inorgánico. Un cuanto de gamma ingresa al centelleador, que absorbe su energía para volver a emitirlo en forma de luz (una corriente de fotones). El mecanismo de absorción de  
15 energía de cuanto de gamma dentro del centelleador puede ser de naturaleza dual, ya sea por el efecto de Compton o por el fenómeno fotoeléctrico, teniendo en cuenta únicamente el fenómeno fotoeléctrico en los cálculos llevados a cabo por los equipos de PET actuales. Por lo tanto, es asumido que el número de fotones generados en el material del centelleador es proporcional a la energía de los cuantos de gamma depositados dentro del centelleador.

20 Cuando un par de detectores detectan dos cuantos de gamma de aniquilación en un intervalo de tiempo no mayor que varios nanosegundos, es decir, en coincidencia, puede ser determinada la posición del punto de aniquilación a lo largo de la línea de respuesta, es decir, a lo largo de la línea que conecta los centros detectores o los puntos dentro de las tiras del centelleador en las que es depositada la energía de los cuantos de gamma. Las coordenadas del sitio de aniquilación son obtenidas a partir de la diferencia en los tiempos de llegada de dos cuantos de gamma a los detectores ubicados en ambos extremos del LOR. En la bibliografía de la técnica anterior, esta técnica es denominada técnica de tiempo de vuelo (TOF), y los equipos de PET que usan mediciones de tiempo son denominados equipos de PET-TOF. Esta técnica requiere que el centelleador tenga una resolución temporal de unos  
25 pocos cientos de picosegundos.

30 Los pulsos de luz que llegan al centelleador pueden ser convertidos en pulsos eléctricos por medio de fotomultiplicadores o fotodiodos. Las señales eléctricas de los convertidores llevan información sobre las posiciones y los tiempos de los cuantos de aniquilación sujetos a detección, así como también sobre la energía depositada por estos cuantos.

35 Los sistemas de detección estándar de los tomógrafos PET comprenden una capa de centelleador que rodea la cámara de detección, que absorbe los cuantos de gamma, que son un producto de la descomposición del radiofármaco, y emite fotones de centelleo. Los centelleadores más usados son los cristales inorgánicos. Además, existen centelleadores de polímeros conocidos para su uso en tomógrafos PET, como es desvelado en las solicitudes de patente WO2011/008119 y WO2011008118; permiten lograr una resolución temporal mucho mejor del sistema de detección, a un nivel de 100 ps.

40 El documento WO2012135725 desvela además un equipo de PET con detectores de imágenes capaces de detectar rayos gamma de aniquilación y que incluye detectores de rayos gamma inmediatos. Una ventana de tiempo es definida para las coincidencias triples compuestas por dos golpes gamma de aniquilación y un golpe gamma de desexcitación entre la emisión de positrones y la emisión gamma inmediata.

45 También son conocidos los tomógrafos híbridos en los cuales la técnica de PET es combinada con otras técnicas de obtención de imágenes conocidas, tales como las imágenes por resonancia magnética (IRM) o la tomografía computarizada (TC). Por el uso de estos dispositivos, son obtenidas imágenes híbridas, por ejemplo, PET/TC o PET/IRM, que proporcionan información complementaria: anatómica, funcional y morfológica. La tomografía TC proporciona una imagen anatómica, la PET proporciona una imagen metabólica, mientras que la tomografía RM proporciona una imagen morfológica; la obtención de imágenes de PET es en particular ventajosa para la detección temprana de cambios metabólicos, antes de que ocurran cambios morfológicos detectables a través de obtención de imágenes de TC o RM. La combinación de imágenes metabólicas (PET) y anatómicas (TC), o la combinación de  
50 imágenes de PET con la imagen morfológica (RM), son en particular ventajosas dado que permiten la localización precisa de los cambios metabólicos en partes del cuerpo individuales y la determinación del grado de estos cambios.

55 El parámetro que determina el grado de cambios metabólicos registrados por PET es el índice SUV (*Valor de Absorción Estandarizado*), que expresa el valor de la absorción del radiofármaco en una unidad de volumen (vóxel) del organismo en relación con el valor promedio de la absorción del radiofármaco a lo largo del cuerpo. Cuanto mayor sea el SUV, mejor será la probabilidad de aparición de células con metabolismo alterado en una región determinada de tejido.

La medición de la semivida de los positrones es usada para estudiar la estructura de la materia a nivel atómico. La espectroscopia de semivida de aniquilación de positrones (PALS) permite recopilar datos en forma de espectros de

semivida de positrones, en base a los cuales puede ser determinado un grado de defecto del material de la muestra de ensayo. Los espectroscopios PALS, de manera similar a los tomógrafos PET, incluyen el sistema de detección de centelleadores que está conectado al ordenador. La medición del espectrómetro PALS consiste en la introducción de una muestra de material con un trazador de isótopos entre detectores y el registro de cuantos de gamma. La información de semivida de los positrones contenida en el espectro PALS es leída, por ejemplo, por medio de un programa de ordenador como resultado de un análisis numérico que consiste en el emparejamiento de la función teórica con el espectro temporal experimental. Tal análisis permite la determinación de los diversos componentes de la semivida de los positrones, incluida la semivida de los orto-positronios.

La bibliografía incluye numerosas publicaciones sobre la medición de la semivida de los positrones por el uso de la técnica de PALS.

En el artículo "Badanie zmian wolnych objętości w strukturze polimerowych dwuogniskowych soczewek kontaktowych metodą anihilacji pozytonów" [*Study of changes in free volume in the polymer structure of bifocal contact lenses using the positron annihilation method*] (J. Filipecki et al., Polimery w Medycynie 2010 [*Polymers in Medicine 2010*], Vol. 40, No. 4, pp. 27 - 33) fueron publicados resultados de investigaciones sobre el valor de semivida de los positrones en el material polimérico usado para la producción de lentes de contacto. Como fuente de positrones, fue usado el isótopo radioactivo  $^{22}\text{Na}$ . Los valores de semivida de los positrones fueron calculados por el uso de un programa de ordenador que tiene en cuenta la resolución temporal del sistema de detección de 270ps. La mejor coincidencia entre la función teórica y los puntos que constituyen el espectro de tiempo fue obtenida por medio de la división de los espectros de semivida de los positrones en tres componentes. El primer y el segundo componente fueron introducidos en el programa como los siguientes valores constantes:  $\tau_{p-Ps} = 0,125$  ns y  $\tau_b = 0,36$  ns (semivida promedio de los positrones con aniquilación libre). Para todas las muestras medidas por el uso del espectrómetro, fue calculado el tercer componente  $\tau_{o-Ps}$  responsable del proceso de aniquilación del orto-positronio relacionado con el proceso de "recogida" de orto-positronios por volumen libre en la matriz polimérica. El estudio mostró que la semivida del orto-positronio  $\tau_{o-Ps}$  refleja el tamaño promedio del volumen libre presente en la matriz polimérica.

En el artículo "Influence of neoplastic therapy on the investigated blood using positron annihilation lifetime spectroscopy" (R. Pietrzak et al. NUKLEONIKA 2013, 58 (1): pp. 199-202) es descrito un experimento en el que fue usado el espectrómetro PALS para medir la semivida de los positrones en muestras de sangre tomadas de objetos examinados sanos y objetos examinados con cáncer. Como una fuente de radiación gamma, fue usado el isótopo  $^{22}\text{Na}$ . El espectrómetro usado fue caracterizado por la resolución temporal de 226ps. Por el uso de un programa de ordenador, fue calculada la semivida promedio del orto-positronio en muestras de sangre de metabolismo normal y alterado. Los resultados mostraron que el radio promedio de los volúmenes entre las células es reducido de aproximadamente 0,25 nm en los glóbulos de metabolismo normal a aproximadamente 0,12 nm en los glóbulos con un metabolismo alterado.

Por lo tanto, cuanto mayor sea la proporción entre el volumen libre de átomos y el volumen de alta densidad de electrones, mayor será la probabilidad de que un positrón emitido por el radiofármaco cree un estado enlazado con el electrón. La probabilidad de creación y semivida del positronio depende del entorno electromagnético (densidad y distribución de momento de los electrones), en el que el positrón interactúa con un electrón, que a su vez depende del tamaño del espacio entre las células; estos, a su vez, dependen del tipo de tejido y, en particular, de la etapa de desarrollo de los trastornos metabólicos (edad de las células enfermas).

Sería deseable desarrollar un procedimiento de medición de la semivida de los positrones en organismos vivos sin la necesidad de un muestreo invasivo, y el desarrollo de un tomógrafo que permita obtener imágenes de las distribuciones de semivida de los positrones como una función de la posición en el cuerpo, para proporcionar información sobre la estructura del tejido a nivel atómico y que permita estimar el grado de trastorno del metabolismo celular.

### **Sumario**

La invención proporciona un tomógrafo de obtención de imágenes del interior de un objeto examinado de acuerdo con la reivindicación 1 y un procedimiento de obtención de imágenes de acuerdo con la reivindicación 6. Las realizaciones adicionales son detalladas en las reivindicaciones dependientes.

### **Breve descripción de las figuras**

Se presentan realizaciones ejemplares en un dibujo en el que:

La Figura 1 es un diagrama de bloques del proceso de reconstrucción de imágenes de distribución de la semivida del orto-positronio en la primera realización en un ejemplo de tomógrafo TOF-PET;

La Figura 2 es un diagrama de bloques del proceso de reconstrucción de imágenes de distribución de la semivida del orto-positronio en la segunda realización en un ejemplo de tomógrafo híbrido TOF-PET/TC;

La Figura 3 es un diagrama de bloques del proceso de reconstrucción de imágenes de distribución de la

semivida del orto-positronio en la tercera realización en un ejemplo de tomógrafo híbrido TOF-PET/IRM;

La Figura 4 presenta la estructura del tomógrafo TOF-PET para el proceso representado en la Figura 1;

La Figura 5 presenta la estructura del tomógrafo híbrido TOF-PET/TC para la realización del proceso representado en la Figura 2;

5 La Figura 6 presenta la estructura del tomógrafo híbrido TOF-PET/IRM para la realización del proceso representado en la Figura 3.

### **Descripción detallada**

Para el registro de cuantos de gamma por los medios presentados, pueden ser usados los detectores de TOF-PET de polímero descritos en las solicitudes de patente WO2011/008118 o WO2011/008119.

10 La Fig. 1 es un diagrama de bloques del proceso de obtención de imágenes de distribución de la semivida del orto-positronio como una función de la posición en un objeto examinado (por ej., un organismo vivo) con base en un ejemplo de tomógrafo TOF-PET; el tomógrafo TOF-PET comprende un sistema detector 110 que puede incluir múltiples módulos detectores y una cámara de centelleo, en la cual es introducido el objeto examinado después de la aplicación del radiofármaco para el registro de la radiación gamma.

15 Un único módulo detector está construido con un centelleador acoplado a al menos un fotomultiplicador o a un sistema de fotomultiplicador, en el que puede ser usado cualquier sistema de detección que registre la radiación gamma que permita una resolución temporal del tomógrafo por debajo de 100 ps. Por ejemplo, en el procedimiento presentado, las imágenes de la semivida del positrón pueden ser preparadas por el uso de un tomógrafo con tiras de centelleo de polímeros, en el que cada módulo de detección comprende centelleadores de polímeros para lograr una  
20 resolución temporal menor que 100 ps. Antes de la operación del tomógrafo TOF-PET, es administrado un radiofármaco con un trazador radioactivo a un objeto examinado, el trazador es seleccionado de isótopos radioactivos cuyos núcleos atómicos experimentan descomposición  $\beta^+$  y tras la emisión de positrones cambian a núcleos hijos que permanecen en un estado excitado durante algún tiempo, luego son desexcitados a través de la emisión de uno o varios cuantos de gamma, si bien la semivida del núcleo hijo en un estado excitado no debe exceder 100 ps. Un ejemplo de un radiotrazador que cumple los criterios anteriores es el isótopo de oxígeno:  $^{14}\text{O}$ ,  
25 que por medio de la emisión de un positrón se transforma en isótopo de nitrógeno:  $^{14}\text{N}$  en el estado excitado con una energía de aproximadamente 2,3 MeV y una semivida promedio de aproximadamente 0,07 ps.

El procedimiento comienza con la puesta en marcha del sistema de detección en la etapa 110, que registra los cuantos de gamma a partir de la aniquilación en dos cuantos de gamma de energía 511 keV, de manera análoga al  
30 tomógrafo TOF-PET conocido, y registra los cuantos de gamma a partir de la aniquilación en tres cuantos de gamma, así como también cuantos de gamma de desexcitación que surgen de la desexcitación del núcleo hijo del radiotrazador.

Los cuantos de gamma creados como resultado de la aniquilación y la desexcitación del núcleo hijo del radiotrazador son convertidos en señales eléctricas por medio de fotomultiplicadores y son enviados en la etapa 111  
35 a través de cables a las unidades electrónicas que constituyen el sistema de adquisición de datos (DAQ).

El sistema de adquisición de datos, con respecto a la señal de activación, determina la amplitud y el tiempo de creación de las señales y las envía en la etapa 112 como datos digitales a una grabadora, donde pueden ser guardadas en el disco; la señal de activación es el resultado de operaciones lógicas llevadas a cabo por el sistema electrónico en la etapa 111 con el fin de tomar la decisión de guardar o rechazar la señal. En la siguiente etapa, 113,  
40 por medio de un ordenador, es llevada a cabo una identificación y selección de tales señales que fueron registradas en la etapa 110 en al menos dos módulos de detección dentro de un intervalo de tiempo predeterminado (unos pocos nanosegundos).

El análisis y el procesamiento posterior por parte de un programa de ordenador será llevado a cabo solo para aquellas señales para las cuales dentro de un intervalo de tiempo:

- 45
- fueron registrados dos cuantos de gamma:  $\mu = 2$ , y ambos cuantos de gamma cumplen con los criterios para la identificación de los cuantos a partir de la aniquilación del electrón con el positrón en dos cuantos de gamma;
  - fueron registrados tres cuantos de gamma:  $\mu = 3$ , y dos de los tres cuantos de gamma cumplen con los criterios para la identificación de los cuantos a partir de la aniquilación del electrón con el positrón en dos cuantos de gamma y el tercer cuanto de gamma cumple con el criterio para la identificación de cuantos de gamma a partir de  
50 la desexcitación de un núcleo hijo;
  - fueron registrados cuatro cuantos de gamma:  $\mu = 4$ , y al menos un cuanto de gamma cumple con el criterio para la identificación de cuantos de gamma a partir de la desexcitación de un núcleo hijo;
  - donde  $\mu$  es una multiplicidad de un evento, es decir, el número de cuantos de gamma registrados dentro de un solo intervalo de tiempo, que surge de la descomposición del átomo radiotrazador radioactivo.

Los datos obtenidos a partir de los módulos de detección, que registran la multiplicidad de eventos de  $\mu = 2$  y  $\mu = 3$  pueden ser usados para reconstruir las imágenes de distribución de la densidad del radiofármaco en el cuerpo del objeto examinado:  $M(x, y, z)$ , con base en los procedimientos conocidos de reconstrucción de la imagen de PET 120, 121, 122, 123, por ejemplo, por medio de la técnica TOF-PET, en la que para los eventos con la multiplicidad de  $\mu = 2$  lo que es usado son los datos obtenidos de ambos módulos de detección 110, y para los eventos de multiplicidad de  $\mu = 3$ , en la primera etapa son identificados los módulos que registran los cuantos de aniquilación, dado que solo estos datos son usados para reconstruir una imagen metabólica  $M(x, y, z)$  122. En la etapa 120 es llevada a cabo la reconstrucción de los siguientes datos: LOR (Línea de Respuesta) y TOF (Tiempo de Vuelo), que son obtenidos en la etapa 121 y sobre esta base, la reconstrucción de la imagen es llevada a cabo en la etapa 122, para de ese modo obtener una imagen metabólica en la etapa 123.

Para eventos con multiplicidad de  $\mu = 3$  y  $\mu = 4$  con aniquilación en dos cuantos de gamma, los datos 113 y 117 a partir de los módulos de detección son usados para reconstruir los datos 118 de dos imágenes adicionales:

- a) una imagen de distribución de la semivida del orto-positronio como una función de la posición en un objeto examinado  $\tau_{p-Ps}(x, y, z)$  119 y
- b) una imagen de distribución de probabilidad de creación de positronio como una función de la posición en un objeto examinado  $P_{poz}(x, y, z)$  119,

en las que las coordenadas  $x, y$  y  $z$  indican el centro de un vóxel dado en el cuerpo del objeto examinado.

Además, para eventos con  $\mu = 4$  con la aniquilación en tres cuantos de gamma, los datos 117 obtenidos de los módulos de detección 110 son usados para reconstruir la imagen adicional 119 de distribución de la semivida del orto-positronio ( $\tau_{o-Ps}$ ) en la que la imagen es obtenida para áreas más grandes del cuerpo, debido a las bajas estadísticas de eventos (baja probabilidad de aniquilación en tres cuantos de gamma).

Los detectores 110 que registran los cuantos de aniquilación y los cuantos de desexcitación son identificados de manera tal que:

- es calculado el valor máximo de energía que un cuanto de gamma de aniquilación puede depositar en el centelleador,
- es calculado el valor máximo de energía que un cuanto de gamma de desexcitación puede depositar en el centelleador,
- es determinado el criterio energético de identificación de cuantos de gamma de aniquilación y desexcitación ( $E_{min.}$ ), cuyo valor es característico para un tomógrafo PET dado.

La energía máxima que un cuanto de gamma de aniquilación y desexcitación puede depositar en el material del centelleador -  $E_{max.}$  es determinada teniendo en cuenta el hecho de que la distribución de la energía depositada en el centelleador es continua en el intervalo de 0 a  $E_{max.}$ , por ejemplo, usando la fórmula:

$$E_{max} = ( E_{\gamma} / (m_e/2E_{\gamma} + 1) ) \quad \text{(Fórmula I)}$$

en la que:

- $E_{\gamma}$  - energía de cuanto de gamma emitida (aniquilación o desexcitación)
- $m_e$  - masa de electrones

La Fórmula I puede ser usada para calcular  $E_{max.}$  en centelleadores para los cuales no se produce el efecto fotoeléctrico para la cantidad de cuantos de gamma absorbidos de energía en el orden de 1 MeV, tal como los centelleadores de polímeros.

Por ejemplo, para el tomógrafo TOF-PET con tiras de centelleo de polímeros, el valor  $E_{max.}$  para los cuantos de aniquilación, calculados de acuerdo con la Fórmula I, es de aproximadamente 340 keV, si bien para el cuanto de desexcitación de desexcitación del núcleo  $^{14}N$ , que es un núcleo hijo en el caso del uso de radiofármacos trazados con el isótopo de oxígeno  $^{14}O$ , el valor de  $E_{max.}$  es de aproximadamente 2070 keV. Esta gran diferencia en los valores de  $E_{max.}$  de los cuantos de aniquilación y desexcitación depositados en centelleadores les permite ser identificados.

El criterio de energía  $E_{min.}$  puede ser determinado, por ejemplo, por medio de la maximización del producto de probabilidad de la identificación correcta y la eficiencia de la selección como una función del valor de  $E_{min.}$ , si bien  $E_{min.}$  debe ser optimizado para una resolución energética dada de los módulos de detección y el valor energético del cuanto de desexcitación.

Por ejemplo, para las tiras del centelleador de polímeros leídas por dos fotomultiplicadores, cuya resolución de energía es de aproximadamente el diez por ciento, el criterio energético para los cuantos de aniquilación de  $E_{max.} = 340$  keV es  $E_{min.} = 400$  keV. Esto significa que cada señal registrada que surge del depósito de energía  $\leq E_{min.}$  es

identificada como la señal de cuanto de aniquilación y cada señal registrada que surge del depósito de energía  $> E_{min.}$  es identificada como la señal de cuanto de desexcitación.

5 Otros eventos: cuando tres módulos de detección registran una energía mayor que  $E_{min.}$  o ningún módulo registra energía de un valor mayor que  $E_{min.}$ , no son usados para la reconstrucción de imágenes para eventos de  $\mu = 3$  y  $\mu = 4$ .

10 En la siguiente etapa, para eventos con multiplicidad de  $\mu = 3$  con la aniquilación en dos cuantos de gamma, la posición ( $r_a$ ) y el tiempo ( $t_a$ ) de aniquilación son determinados en la etapa 115. Para el cálculo, es usado el principio de conservación del momento que implica el movimiento de los cuantos de aniquilación opuestos entre sí en línea recta. Las coordenadas del punto de aniquilación en dos cuantos de gamma puede ser determinadas analíticamente en base a la medición de la posición de reacción de cuantos de gamma en los módulos de detección y la diferencia en los tiempos de llegada de estos cuantos a las posiciones de reacción de acuerdo con la fórmula conocida:

$$\vec{r}_a = \frac{\vec{r}_1 + \vec{r}_2}{2} + \frac{\vec{r}_1 - \vec{r}_2}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} \cdot (t_2 - t_1) \cdot \frac{c}{2}$$

**(Fórmula II)**

en la que:

- $\vec{r}_a$  - vector que indica el punto de aniquilación
- 15  $\vec{r}_1$  - vector de posición de reacción de cuanto de gamma en el módulo de detección 1
- $t_1$  - tiempo de reacción de cuanto de gamma registrado en el módulo 1
- $\vec{r}_2$  - vector de posición de reacción de cuanto de gamma en el módulo de detección 2
- $t_2$  - tiempo de reacción de cuanto de gamma registrado en el módulo 2
- c - velocidad de la luz en el vacío

20 El tiempo de aniquilación en dos cuantos de gamma puede ser calculado a partir de la fórmula:

$$t_a = \frac{t_1 + t_2}{2}$$

**(Fórmula III)**

- $t_a$  - El tiempo de aniquilación en un punto, cuyas coordenadas están definidas por el vector  $\vec{r}_a$
- $t_1$  -Tiempo de reacción cuanto de gamma registrado en el módulo 1
- $t_2$  -Tiempo de reacción cuanto de gamma registrado en el módulo 2

25 La posición y el tiempo de aniquilación por el uso del procedimiento presentado también pueden ser determinados para eventos con una multiplicidad de  $\mu = 4$ , en el que fue producida la aniquilación con la emisión de tres cuantos de gamma. En este caso, es usado el principio de conservación del momento que implica el movimiento de tres cuantos de aniquilación en un plano. Una forma ejemplar para determinar el vector que indica el punto de aniquilación en tres cuantos de gamma ( $r_a$ ) y determinar el tiempo de aniquilación en tres cuantos de gamma ( $t_a$ ),  
 30 llevada a cabo en la etapa 115, es la minimización de la variable  $\chi^2$  definida como:

$$\chi^2(v, t_a) = \sum_{i=1}^3 ((t_i - t_a)c - d_{iv})^2$$

**(Fórmula IV)**

en la que:

- i - índice del módulo de detección que registra uno de los tres cuantos de gamma de aniquilación
- v - índice del vóxel buscado
- 35  $d_{iv}$  - distancia entre la posición de reacción del cuanto de gamma en el i-ésimo módulo y el centro del v-ésimo vóxel
- $t_a$  - tiempo buscado en el cual tuvo sitio la aniquilación
- $t_i$  - tiempo de reacción del cuanto de gamma registrado en el i-ésimo módulo

c - velocidad de la luz en el vacío

5 Para la aniquilación en tres cuantos de gamma por el uso del principio de conservación del momento, el número de vóxeles buscados en el objeto examinado está limitado a los vóxeles que se encuentran en el plano definido por tres puntos, que son las posiciones de reacción de cuantos de gamma en tres módulos de detección. Como el vóxel en el cual tuvo sitio la aniquilación ( $v_a$ ), y como el tiempo de aniquilación ( $t_a$ ), son seleccionados los valores para los cuales  $\chi^2(v_a, t_a)$  alcanza un valor mínimo ( $\chi^2_{min.}$ ), si bien el valor  $\chi^2_{min.}$  también puede ser usado para evaluar la coplanaridad de los cuantos de gamma registrados y, por lo tanto, puede constituir un criterio para rechazar eventos para los cuales al menos uno de los cuantos de gamma están dispersos.

10 Luego, la distribución de la diferencia de tiempo  $\Delta t$  es calculada para cada vóxel por separado: 114, 115, de la siguiente manera:

$$\Delta t = t_a - t_e \quad \text{(Fórmula V)}$$

en la que:

$\Delta t$  - diferencia de tiempo

$t_e$  - tiempo de emisión cuanto de desexcitación

15  $t_a$  - tiempo de aniquilación

El tiempo de emisión cuanto de desexcitación ( $t_e$ ) es calculado como el tiempo en el que el cuanto de desexcitación interactúa en el módulo de detección menos el tiempo de vuelo del cuanto desde la posición de emisión hasta la posición de reacción en el material del centelleador:

$$t_e = t_\mu - d_e/c \quad \text{(Fórmula VI)}$$

20 en la que:

$t_\mu$  - tiempo de interacción del cuanto de gamma de desexcitación en el módulo de detección;

$d_e$  - distancia entre la posición de emisión del cuanto de desexcitación y la posición de reacción del cuanto de gamma en el módulo de detección;

25 se asume que la posición de emisión del cuanto de desexcitación es equivalente a la posición de aniquilación para el mismo evento (Fórmula VI). Esta suposición puede introducir un ligero desenfoque de 20 ps, insignificante en comparación con la semivida del orto-positronio.

La distribución de diferencia de tiempo  $\Delta t$  es aproximadamente la suma de tres distribuciones:

$$N(\Delta t) = N_b(\Delta t) + N_{p-Ps}(\Delta t) + N_{o-Ps}(\Delta t) \quad \text{(Fórmula VII)}$$

en la que:

30  $N_b(\Delta t)$  - convolución de la función que describe la resolución de la medición de la diferencia de tiempo  $\Delta t$  con la función exponencial que describe la distribución de las vidas medias del positrón con aniquilación directa de positrones

$N_{p-Ps}(\Delta t)$  - convolución de la función que describe la resolución de la medición de la diferencia de tiempo  $\Delta t$  con la función exponencial que describe la distribución de las vidas medias del para-positronio

35  $N_{o-Ps}(\Delta t)$  - convolución de la función que describe la resolución de la medición de la diferencia de tiempo  $\Delta t$  con la función exponencial que describe la distribución de las vidas medias del orto-positronio

Por lo tanto,  $N(\Delta t)$  también puede ser expresada en una forma más explícita por medio de la ecuación:

$$N(\Delta t) = R(\Delta t) * N_b^0 e^{-\Delta t/\tau_b} + R(\Delta t) * N_p^0 e^{-\Delta t/\tau_{p-Ps}} + R(\Delta t) * N_o^0 e^{-\Delta t/\tau_{o-Ps}} \quad \text{(Fórmula VIII)}$$

en la que:

40  $R(\Delta t)$  - función de resolución

$N_b^0$  - número de aniquilaciones directas

$N_p^0$  - número de aniquilaciones a través de para-positronio

$N_o^0$  - número de aniquilaciones a través de orto-positronio

$\tau_b$  - semivida del positrón sometido a aniquilación directa

$\tau_{p-Ps}$  - semivida del para-positronio

5  $\tau_{o-Ps}$  - semivida del orto-positronio

e - número de Euler

En la ecuación anterior (Fórmula VIII), el símbolo “\*” indica la convolución de funciones, si bien los valores de  $N_b^0$ ,  $N_p^0$ ,  $N_o^0$  se refieren al número de aniquilaciones reconstruidas con multiplicidad de funciones de  $\mu = 3$  registrado durante toda la obtención de imágenes 117, en la que la suma de  $N_b^0$ ,  $N_p^0$ ,  $N_o^0$  es igual a  $N_0$  y es el número de todos los eventos reconstruidos a partir de toda la obtención de imágenes 117, que puede ser escrita como:

10

$$N_0 = \sum_{\Delta t=0}^{\infty} N(\Delta t)$$

(Fórmula IX)

Al ajustar la función (Fórmula VIII) a los datos, se asume que  $\tau_{p-Ps} = 0,125$  ns, y es tenido en cuenta que el positronio en el estado triplete es formado tres veces más a menudo que en el estado singlete ( $3N_p^0 = N_o^0$ ) mientras que la probabilidad de creación de positronio es expresada como:

15

$$P_{poz} = (N_p^0 + N_o^0) / N_0 \quad \text{(Fórmula X)}$$

Finalmente, la distribución medida de la diferencia de tiempo  $\Delta t$  es correspondida con la fórmula:

$$N(\Delta t) = R(\Delta t) * (1 - P_{poz}) N_0 e^{-\Delta t/\tau_b} + R(\Delta t) * \frac{1}{4} N_0 P_{poz} e^{-\Delta t/\tau_{p-Ps}} + R(\Delta t) * \frac{3}{4} N_0 P_{poz} e^{-\Delta t/\tau_{o-Ps}}$$

(Fórmula XI)

20

En la fórmula (Fórmula XI)  $\tau_{o-Ps}$ ,  $P_{poz}$  y  $\tau_b$  son tratados como parámetros libres. La semivida del para-positronio  $\tau_{p-Ps}$  es de 125 ps, la semivida del positrón sometido a aniquilación libre  $\tau_b$  es de aproximadamente 300 ps, lo que provoca que las dos primeras partes de una función de emparejamiento (Fórmula XI) y la resolución de la determinación  $\Delta t$ , asciendan a aproximadamente 100 ps para un tomógrafo con tiras de centelleo de polímeros son relevantes solo en partes del espectro por debajo de 1 ns, mientras que para  $\Delta t > 1$ ns domina la tercera parte de la función de emparejamiento:  $\frac{3}{4} N_0 P_{poz} e^{-\Delta t/\tau_{o-Ps}}$ .

25

Los indicadores  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  son determinados en base a la distribución de  $N(\Delta t)$  por el uso de la fórmula (Fórmula XI) por separado para cada vóxel. Además, en la fórmula (Fórmula XI) fue usada una aproximación de que el orto-positronio es aniquilado solo en dos cuantos de gamma por el efecto de “recogida”. De hecho, las aniquilaciones en tres cuantos de gamma tienen sitio con una constante de descomposición mucho mayor. La aproximación es satisfecha con una precisión de aproximadamente 1%.

30

Con estadísticas suficientemente grandes de eventos, es posible determinar de manera independiente los parámetros  $\tau_{o-Ps}$  a partir de un ajuste a la distribución de  $N(\Delta t)$

$$N(\Delta t) = N_4 e^{-\Delta t/\tau_{o-Ps}},$$

(Fórmula XII)

determinado para eventos de aniquilación en tres cuantos de gamma ( $\mu = 4$ ), en los que  $N_4$  es el número de aniquilaciones de multiplicidad de  $\mu = 4$  registradas durante toda la obtención de imágenes 117.

35

Tales procedimientos descritos con anterioridad para la multiplicidad de  $\mu = 4$  y  $\mu = 3$  permiten definir indicadores morfométricos  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  de manera independiente de la atenuación de los cuantos de gamma en el cuerpo, por lo que no es necesario llevar a cabo la corrección teniendo en cuenta la distribución de la densidad del cuerpo del objeto examinado (imagen anatómica), que actualmente es usado para la reconstrucción de la imagen metabólica y el índice SUV. Esto es debido al hecho de que las distribuciones energéticas y angulares de cuantos de gamma para eventos con multiplicidad de  $\mu = 3$  (para la aniquilación en dos cuantos de gamma) son idénticos para las tres partes de la ecuación descrita por la Fórmula XI, y debido al hecho de que la absorción en el cuerpo de un objeto examinado solo conduce a un cambio en el valor de  $N_0$  y  $N_4$ . Los indicadores  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  para la aniquilación en tres cuantos de gamma pueden ser determinados además de áreas más grandes del cuerpo en caso de sospecha de trastornos metabólicos en estas áreas. Por ejemplo, en el curso de la evaluación de la imagen  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x,$

40

y, z), puede ser seleccionada cualquier área de  $\Omega$  en la imagen por el uso de un software de ordenador para visualizar 140 e iniciar el procedimiento 117 para calcular los coeficientes  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  dentro de las áreas seleccionadas.

5 La varianza de  $\Delta t$  descrita con distribución exponencial  $\tau_{o-Ps}e^{-\Delta t/\tau_{o-Ps}}$  es igual a  $(\tau_{o-Ps})^2 \sim 4 \text{ ns}^2$ . Por lo tanto, es más de dos órdenes de magnitud mayor que la varianza resultante de la resolución experimental de aproximadamente 0,01 ns<sup>2</sup>. Por lo tanto, la precisión de la determinación de  $\tau_{o-Ps}$  en un área determinada depende principalmente de las estadísticas de eventos registrados para esta área. Por lo tanto, con el fin de lograr en un vóxel dado la precisión de determinación de  $\tau_{o-Ps}$  de aproximadamente 100 ps, es requerida la estadística de aproximadamente 1000 eventos por vóxel.

10 Preferentemente, en la primera etapa, son determinados los parámetros morfométricos medios  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  para toda el área examinada; luego son usados como parámetros iniciales en el ajuste llevado a cabo por separado para cada vóxel.

15 La Fig. 2 es un diagrama de bloques del proceso de reconstrucción de imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  en la segunda realización por el uso de un tomógrafo híbrido TOF-PET/TC. El tomógrafo híbrido puede comprender dos tipos de detectores: detectores de TOF-PET que llevan a cabo la medición en la etapa 210 y detectores de TC que llevan a cabo la detección en la etapa 230, en la que la capa de detección de TOF-PET comprende centelleadores que permiten el alcance de la resolución temporal del sistema de detección 210 menor que 100 ps.

20 El diseño del tomógrafo híbrido TOF-PET/TC puede variar. Por ejemplo, el tomógrafo híbrido puede comprender dos cámaras de centelleo, una de las cuales incluye detectores de TC y la otra incluye detectores de TOF-PET; luego, el objeto examinado es movido de una cámara a otra durante la obtención de imágenes. Además, un tomógrafo puede comprender un sistema de capas de detección de TOF-PET y TC apiladas una sobre otra, que rodea la cámara de detección del tomógrafo, en la que los detectores de PET 210 y la TC 230 registran al mismo tiempo señales de radiación gamma y radiación de rayos-x.

25 Al igual que en el tomógrafo TOF-PET de acuerdo con la primera realización (Fig. 1), un tomógrafo híbrido TOF-PET/TC registra cuantos de gamma de aniquilación y desexcitación resultantes de la descomposición de un radiotrazador contenido en el radiofármaco, administrado al objeto examinado antes que sea iniciada la tomografía por emisión de positrones. Los datos grabados son convertidos en la etapa 211 y son almacenados en un disco de ordenador en la etapa 212.

30 En la siguiente etapa 213, las señales almacenadas son identificadas y seleccionadas teniendo en cuenta la multiplicidad de eventos. Los datos de aniquilación 217 y 221 obtenidos de eventos  $\mu = 2$  y  $\mu = 3$  pueden ser usados para reconstruir una imagen metabólica  $M(x, y, z)$  223, de acuerdo con los procedimientos 220, 221 y 222, conocidos por el especialista. Una imagen metabólica 232 puede ser mejorada con base en la distribución de la densidad del objeto examinado obtenida en la etapa 234 sobre la base de los datos de medición de TC obtenidos en la etapa 230, tomados en las etapas 231 y 232 y reconstruidos en la etapa 233, de acuerdo con procedimientos conocidos por especialistas.

35 Sin embargo, los datos 217 obtenidos de eventos con multiplicidad de  $\mu = 3$  y  $\mu = 4$ , registrados por el sistema de detección de TOF-PET 210 son usados para reconstruir 214, 215, 218 de imágenes:  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  219.

Las imágenes obtenidas:  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  o  $P_{poz}(x, y, z)$  219 pueden estar, de manera similar a la imagen metabólica  $M(x, y, z)$  223, superpuestas sobre la imagen anatómica 234 con el fin de mejorar las capacidades de diagnóstico.

40 La Fig. 3 es un diagrama de bloques del proceso de reconstrucción de imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  de acuerdo con la tercera realización por el uso de un tomógrafo híbrido TOF-PET/IRM. El tomógrafo híbrido TOF-PET/IRM, de manera similar al tomógrafo TOF-PET/TC (Fig. 2) puede contener dos tipos de detectores: los detectores de TOF-PET 310 y la capa de detección de IRM 330 para generar un campo magnético y registrar señales de resonancia magnética nuclear. El diseño del tomógrafo híbrido puede variar; por ejemplo, la capa de los detectores de TOF-PET 310 e IRM 330 puede estar dispuesta en paralelo, una sobre otra, al rodear la cámara del detector de tomógrafo híbrido y permitir el registro simultáneo de señales de cuantos de gamma y resonancia magnética nuclear. Las capas de TOF-PET 310 e IRM 330 también pueden ser separadas físicamente, para permitir el escaneo secuencial, en el que el registro de la radiación gamma y las señales de resonancia magnética nuclear es llevado a cabo en un intervalo de tiempo predeterminado. La reconstrucción de imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  o  $P_{poz}(x, y, z)$  y  $M(x, y, z)$  puede ser llevada a cabo de forma análoga a la primera o la segunda realización (Figs. 1 y 2); en las que los detectores IRM 330 del tomógrafo híbrido permiten obtener imágenes morfológicas que pueden ser usadas para la corrección de la imagen metabólica  $M(x, y, z)$  e imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  o  $P_{poz}(x, y, z)$  319 pueden estar superpuestas sobre la imagen morfológica con el fin de mejorar las capacidades de diagnóstico. Una imagen metabólica puede ser mejorada en la etapa 332 con base en imágenes morfológicas en la etapa 334 sobre la base de los datos de medición de IRM obtenidos en la etapa 330, tomados en las etapas 331 y 332 y reconstruidos en la etapa 333, de acuerdo con los procedimientos conocidos por los especialistas.

Los indicadores  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  determinados por el procedimiento presentado por el uso de un tomógrafo híbrido de

acuerdo con la primera, la segunda o la tercera realización pueden estar relacionados entre sí:

$$(\tau_{o-Ps} \cdot P_{poz})^{-1}$$

(Fórmula XIII)

La expresión (Fórmula XIII) determina bien el grado de avance de la anormalidad del metabolismo celular, en la que cuanto mayor es el valor  $(\tau_{o-Ps} \cdot P_{poz})^{-1}$ , mayor es la gravedad de las anormalidades metabólicas. La ventaja del indicador descrito por la Fórmula XIII es el hecho de que los valores de  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  no dependen del tiempo, por lo que no tienen que ser corregidas debido al tiempo transcurrido desde la inyección de un radiofármaco a un objeto examinado en el momento de la obtención de imágenes y debido al peso y el volumen del objeto examinado. Además, para la determinación de  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$ , no es necesario conocer el tiempo de descomposición física y biológica del radiofármaco o la actividad inicial y el tiempo de inyección del radiofármaco. Por lo tanto, la posibilidad de cometer errores sistemáticos en la determinación de  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  es menor.

Actualmente, para la evaluación de las imágenes tomográficas de PET en vista de la determinación cuantitativa del metabolismo celular, es usado el índice SUV. Cuanto mayor sea el SUV, mayor será el riesgo de aparición de tejido con células con metabolismo alterado en una región determinada del cuerpo. El índice SUV no depende de la semivida del orto-positronio  $\tau_{o-Ps}$  y la probabilidad de producción del positronio  $P_{poz}$ . Por lo tanto, el procedimiento presentado permite la asociación del índice SUV con los parámetros  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$ , para de ese modo obtener un nuevo índice definido como:

$$W = SUV / (\tau_{o-Ps} \cdot P_{poz}) \quad \text{(Fórmula XIV)}$$

Además, el índice W es una combinación de indicadores: SUV,  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  es más "sensible" a la aparición de anomalías metabólicas en las células.

Las Figuras 4, 5 y 6 son diagramas que representan el diseño de tomógrafos usados en los procedimientos descritos, respectivamente, en las Figuras 1, 2 y 3.

El tomógrafo TOF-PET que es mostrado en la Figura 4 incluye módulos de detección de TOF-PET 101, que contienen centelleadores con una resolución temporal menor que 100 ps. Los datos de estos módulos son transferidos al sistema de adquisición de datos de TOF-PET 102, desde el cual son transferidos los datos al sistema de reconstrucción de datos 103, que es responsable de llevar a cabo las etapas 113 a 123 del procedimiento en la Fig. 1. Los datos resultantes son transmitidos al módulo de visualización 104 que lleva a cabo la etapa 140 del procedimiento en la Figura 1.

El tomógrafo híbrido TOF-PET/TC que es mostrado en la Figura 5, además de los módulos 201 a 204 análogos a los módulos 101 a 104 en la Fig. 4, también contiene el módulo de detección de TC 205, el sistema de adquisición de datos de TC 206 y el sistema de reconstrucción de datos de TC 207 (que implementa las etapas 233, 234) a partir de las cuales los datos pueden ser combinados con la imagen de TOF-PET en la etapa 240.

El tomógrafo híbrido TOF-PET/IRM que es mostrado en la Figura 6, además de los módulos 301-304 análogos a los módulos 101 a 104 en la Fig. 4, también contiene el módulo de detección de IRM 305, el sistema de adquisición de datos de IRM 306 y el sistema de reconstrucción de datos de IRM 307 (que implementa las etapas 333, 334) a partir de las cuales los datos pueden ser combinados con la imagen de TOF-PET en la etapa 340.

El uso de isótopos trazadores de acuerdo con el procedimiento presentado, en el que el núcleo hijo es desexcitado con la emisión de cuantos de gamma de energía diferente de la energía del cuanto de aniquilación, fue desarrollado un procedimiento para medir la semivida de los positrones en los organismos vivos para ser llevado a cabo por medio de procedimientos conocidos por especialistas en tomógrafos TOF-PET. El uso de un tomógrafo con un sistema de detección que alcanza una resolución temporal de 100 ps permitió medir la diferencia ( $\Delta t$ ) entre el tiempo de aniquilación  $t_a$  y el tiempo de emisión del cuanto de desexcitación  $t_e$ ; la selección adecuada de isótopos trazadores para los cuales la semivida promedio del núcleo excitado es menor que 100ps, fue posible adoptar la aproximación de que la posición de desexcitación es idéntica a la posición de aniquilación, lo que permitió la determinación del tiempo de emisión de la cantidad del cuanto de desexcitación  $t_e$  para cada vóxel del objeto examinado por separado. La distribución medida de la diferencia de tiempo  $N(\Delta t)$  hizo posible, por medio de la función de emparejamiento, determinar la semivida del orto-positronio  $\tau_{o-Ps}$  y la probabilidad de producción del positronio  $P_{poz}$  para cada vóxel del cuerpo del objeto examinado. Los valores obtenidos fueron usados para reconstruir dos imágenes:  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  como una función de la posición en el objeto examinado, que no fueron obtenidos por la técnica de PET. Las imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  representan la distribución de la densidad del tejido y permiten determinar el tamaño de los volúmenes libres entre las células en los tejidos en la escala nanométrica, lo que permite la detección de trastornos metabólicos incluso en una etapa muy temprana y permite una evaluación cuantitativa de la gravedad de estos trastornos. Además, la información de las imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  puede ser usada para comprender el proceso de destrucción de las células enfermas y para el desarrollo de nuevos medicamentos.

Cabe destacar que el procedimiento de obtención de imágenes de la semivida del orto-positronio es completamente no invasivo: no requiere la recolección de tejidos de organismos vivos, y el área del cuerpo que puede ser examinada depende exclusivamente del campo de obtención de imágenes de vista usado en el tomógrafo TOF-PET; por ejemplo, los tomógrafos con tiras de centelleo de polímeros permiten imágenes de semivida del orto-positronio incluso para todo el cuerpo del objeto examinado de manera simultánea.

Además, el uso de centelleadores de polímeros “rápidos” para registrar eventos con dos ( $\mu = 2$ ) y tres ( $\mu = 3$ ) cuantos de gamma, permite la determinación del tiempo de registro de cuantos de gamma con una precisión mejor que 50 ps y la posición de aniquilación con una precisión mejor que 1 cm. Esto da la posibilidad de reconstruir la posición de aniquilación ( $x, y, z$ ) para cada evento por separado con una precisión de fracción de centímetro y una precisión de tiempo mejor que 50 ps. La medición del tiempo y la posición de reacción del cuanto de desexcitación por el uso de centelleadores de polímeros permite determinar la diferencia en el tiempo entre el momento de emisión del positrón y su aniquilación con una precisión mejor que 100 ps.

El sistema de detección del tomógrafo TOF-PET fue diseñado para registrar también aniquilaciones en tres cuantos de gamma. En este caso, es posible determinar indicadores adicionales de semivida del orto-positronio y la probabilidad de producción del positronio para áreas más grandes del cuerpo, a pesar de que estos eventos son estadísticamente menos frecuentes.

Una ventaja importante del procedimiento presentado es la posibilidad de obtener, si bien en una sola imagen, no solo imágenes de  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  sino también la imagen metabólica  $M(x, y, z)$ , que pueden estar superpuestas entre sí. Esto es debido al hecho de que en el tomógrafo TOF-PET los módulos de detección pueden registrar la radiación de anulación y de desexcitación. Estos módulos son identificados por medio del procedimiento presentado, por medio de la introducción del criterio de energía  $E_{min.}$ , que es un valor límite de la energía que los cuantos de desexcitación y aniquilación pueden depositar en los centelleadores. Sobre la base de  $E_{min.}$ , es identificado cuál de los módulos registra un cuanto de aniquilación y cuál registra un cuanto de desexcitación.

Además, con el fin de obtener tres imágenes:  $M(x, y, z)$ ,  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$ , el radiofármaco es administrado al objeto examinado solo una vez, y la técnica de colocar el objeto examinado en la cámara de centelleo y el tiempo de obtención de imágenes no es diferente de la técnica de PET.

El procedimiento presentado de reconstrucción de imágenes:  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$  también puede ser usado en tomógrafos híbridos TOF-PET/TC y TOF-PET/IRM, en los que el sistema de registro de cuantos de gamma permite alcanzar una resolución temporal de 100 ps. Las imágenes de TC o IRM obtenidas pueden estar superpuestas sobre imágenes  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y  $P_{poz}(x, y, z)$ , lo que aumenta las capacidades de diagnóstico.

Además, los indicadores obtenidos de  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  pueden ser vinculados al índice SUV para dar un nuevo índice  $W$ , que es más “sensible” a la presencia de anomalías metabólicas en los tejidos.

Si bien las soluciones técnicas presentadas en la presente memoria han sido representadas, descritas y definidas con referencia a las realizaciones preferidas particulares, tales referencias y ejemplos de implementación en la memoria descriptiva anterior no implican ninguna limitación en la invención. Pueden ser llevadas a cabo varias modificaciones y cambios sin apartarse del ámbito de las soluciones técnicas presentadas. Las realizaciones presentadas son dadas solo a modo de ejemplo, y no son exhaustivas del ámbito de las soluciones técnicas presentadas en la presente memoria. Por consiguiente, el ámbito de protección no está limitado a las realizaciones preferidas descritas en la memoria descriptiva, sino que solo está limitado por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un tomógrafo para obtención de imágenes del interior de un objeto examinado, el tomógrafo comprende:
  - módulos de detección de TOF-PET (101, 201, 301), que comprenden centelleadores que tienen una resolución temporal menor que 100 ps, configurados para registrar cuantos de aniquilación y cuantos de desexcitación; y
  - un sistema de reconstrucción de datos (103, 203, 303) configurado para registrar e identificar señales de un evento registrado en al menos dos módulos de detección dentro de un intervalo de tiempo predeterminado, resultando el evento de la descomposición de un radioisótopo, implicando la descomposición la emisión de un positrón del radioisótopo y la emisión posterior de un cuanto de desexcitación del núcleo hijo del radioisótopo, teniendo el núcleo hijo en estado excitado una semivida que no excede 100 ps, en el que el evento implica la emisión de cuantos de gamma de aniquilación resultantes de la aniquilación del positrón emitido y la emisión del cuanto de desexcitación, en el que el sistema de reconstrucción (103, 203, 303) está configurado para registrar e identificar las señales de los eventos que comprenden:
    - tres cuantos de gamma ( $\mu = 3$ ), en los que dos de los tres cuantos de gamma cumplen con los criterios para la identificación de los cuantos a partir de la aniquilación del electrón con el positrón en dos cuantos de gamma, y un tercer cuanto de gamma cumple con un criterio para la identificación de cuantos de gamma a partir de la desexcitación de un núcleo hijo del radioisótopo; y
    - cuatro cuantos de gamma ( $\mu = 4$ ), en los que dos de los cuatro cuantos de gamma cumplen con los criterios para la identificación de los cuantos a partir de la aniquilación del electrón con el positrón en dos cuantos de gamma o tres de los cuatro cuantos de gamma cumplen con los criterios de aniquilación del electrón con el positrón en tres cuantos de gamma y al menos un cuanto de gamma cumple con un criterio para la identificación de cuantos de gamma a partir de la desexcitación de un núcleo hijo,
  - y en el que el sistema de reconstrucción de datos (103, 203, 303) además está configurado:
    - para calcular, sobre la base de una diferencia de tiempo ( $\Delta t$ ) entre un tiempo de aniquilación ( $t_a$ ) y un tiempo de emisión de un cuanto de desexcitación ( $t_e$ ) para los eventos identificados, los siguientes indicadores: la semivida del orto-positronio ( $\tau_{o-Ps}$ ) y la probabilidad de producción del positronio ( $P_{poz}$ ); y
    - para reconstruir una imagen de semivida del orto-positronio  $T_{o-Ps}(x, y, z)$  y una probabilidad de producción de positronio  $P_{poz}(x, y, z)$  como una función de la posición en el objeto del que son obtenidas imágenes sobre la base de los indicadores calculados.
2. El tomógrafo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los módulos de detección de TOF-PET (101, 201, 301) comprenden tiras de centelleo de polímeros para absorber cuantos de gamma.
3. El tomógrafo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los módulos de detección de TOF-PET (101, 201, 301) comprenden paneles de centelleo de polímeros para absorber cuantos de gamma.
4. El tomógrafo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tomógrafo es un tomógrafo híbrido TOF-PET/TC que además comprende un módulo de detección de TC (205) y un módulo de visualización configurado para recibir imágenes híbridas que contienen información sobre la semivida del orto-positronio, la probabilidad de producción del positronio, la distribución de la densidad del radiofármaco, y la distribución de la densidad de los electrones como una función de la posición.
5. El tomógrafo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tomógrafo es un tomógrafo híbrido TOF-PET/IRM que además comprende un módulo de detección de IRM (305), un módulo de visualización (340) para recibir imágenes híbridas que contienen información sobre la semivida del orto-positronio, la probabilidad de producción del positronio, la distribución de la densidad del radiofármaco, y la distribución de la densidad de los átomos de hidrógeno como una función de la posición.
6. Un procedimiento de obtención de imágenes usando un tomógrafo TOF-PET, el procedimiento comprende las etapas de:
  - introducir en una cámara de centelleo del tomógrafo un objeto que comprende un radioisótopo para someterlo a un proceso de descomposición que implica la emisión de un positrón desde un radioisótopo y la emisión posterior de un cuanto de desexcitación desde el núcleo hijo del radioisótopo, teniendo el núcleo hijo en estado excitado una semivida no superior a 100 ps;
  - registrar los cuantos de desexcitación emitidos por el núcleo hijo y los cuantos de aniquilación resultantes de la aniquilación del positrón emitido por el radioisótopo en un módulo de detección de TOF-PET (101, 201, 301) que comprende centelleadores que tienen una resolución temporal menor que 100 ps;

- determinar los módulos de detección que registran las señales de un evento registrado en al menos dos módulos de detección dentro de un intervalo de tiempo predeterminado, siendo el evento el resultado de la descomposición del radioisótopo e implicando la emisión de los cuantos de aniquilación y la emisión del cuanto de desexcitación, en el que el evento comprende:
- 5           - tres cuantos de gamma ( $\mu = 3$ ), en los que dos de los tres cuantos de gamma cumplen con los criterios para la identificación de los cuantos a partir de la aniquilación del electrón con el positrón en dos cuantos de gamma y un tercer cuanto de gamma cumple con un criterio para la identificación de cuantos de gamma a partir de la desexcitación de un núcleo hijo del radioisótopo; y
- 10          - cuatro cuantos de gamma ( $\mu = 4$ ), en los que dos de los cuatro cuantos de gamma cumplen con los criterios para la identificación de los cuantos a partir de la aniquilación del electrón con el positrón en dos cuantos de gamma o tres de los cuatro cuantos de gamma cumplen con los criterios de aniquilación del electrón con el positrón en tres cuantos de gamma y al menos un cuanto de gamma cumple con un criterio para la identificación de cuantos de gamma a partir de la desexcitación de un núcleo hijo del radioisótopo;
- 15          - llevar a cabo la reconstrucción de la posición de aniquilación del positrón en dos cuantos de gamma y en tres cuantos de gamma ( $r_a$ ) y el tiempo de aniquilación del positrón en dos cuantos de gamma y en tres cuantos de gamma ( $t_a$ ) para los eventos;
- 20          - llevar a cabo la reconstrucción de una diferencia de tiempo ( $\Delta t$ ) entre un tiempo de aniquilación del positrón  $t_a$  y un tiempo de emisión del cuanto de desexcitación  $t_e$  en la que la posición de emisión del cuanto de desexcitación es considerada la posición de aniquilación del positrón;
- calcular, para cada vóxel del objeto, sobre la base de la diferencia de tiempo ( $\Delta t$ ) entre un tiempo de aniquilación de positrones ( $t_a$ ) y un tiempo de emisión del cuanto de desexcitación ( $t_e$ ), los siguientes indicadores: la semivida del orto-positronio ( $\tau_{o-Ps}$ ) y la probabilidad de producción del positronio ( $P_{poz}$ ) y
- 25          - reconstruir, sobre la base de los indicadores calculados ( $\tau_{o-Ps}$ ,  $P_{poz}$ ), una imagen de la semivida promedio del orto-positronio  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$  y una imagen de una probabilidad de producción de positronio  $P_{poz}(x, y, z)$  como una función de la posición en el objeto del que son obtenidas imágenes.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los módulos de detección que registran los cuantos de aniquilación y los módulos de detección que registran los cuantos de desexcitación son distinguidos por la diferencia en los valores de energía depositados en esos módulos por los cuantos de gamma, si bien el intervalo de la energía usada para identificar los cuantos de gamma de aniquilación y desexcitación están optimizados para la resolución energética del tomógrafo y para la energía de cuanto de desexcitación por medio de la maximización de la probabilidad de una identificación correcta y una eficiencia de selección como una función de un valor  $E_{min}$ .
- 30
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que en la primera etapa, son determinados los parámetros morfométricos promedio  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  para toda el área explorada; luego, los parámetros promedio  $\tau_{o-Ps}$  y  $P_{poz}$  son usados como parámetros iniciales en el emparejamiento, llevado a cabo por separado para cada vóxel.
- 35
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la imagen obtenida comprende información sobre la semivida del orto-positronio, la probabilidad de producción del positronio y la distribución de la densidad del radiofármaco como una función de la posición en el objeto examinado.
- 40
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que además comprende la adquisición de datos usando el módulo detector de TC (205) y la generación de una imagen híbrida que contiene información sobre la semivida del positronio  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$ , la probabilidad de producción del positronio  $P_{poz}(x, y, z)$ , la distribución de la densidad del radiofármaco  $M(x, y, z)$  y la distribución de la densidad de los electrones  $A(x, y, z)$  como funciones de la posición en el objeto.
- 45
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que además comprende la adquisición de datos usando el módulo detector de IRM (305) y la generación de una imagen híbrida que contiene información sobre la semivida del positronio  $\tau_{o-Ps}(x, y, z)$ , la probabilidad de producción del positronio  $P_{poz}(x, y, z)$ , la distribución de la densidad del radiofármaco  $M(x, y, z)$  y la distribución de la densidad de los átomos de hidrógeno  $B(x, y, z)$  como una función de la posición en el objeto.
- 50

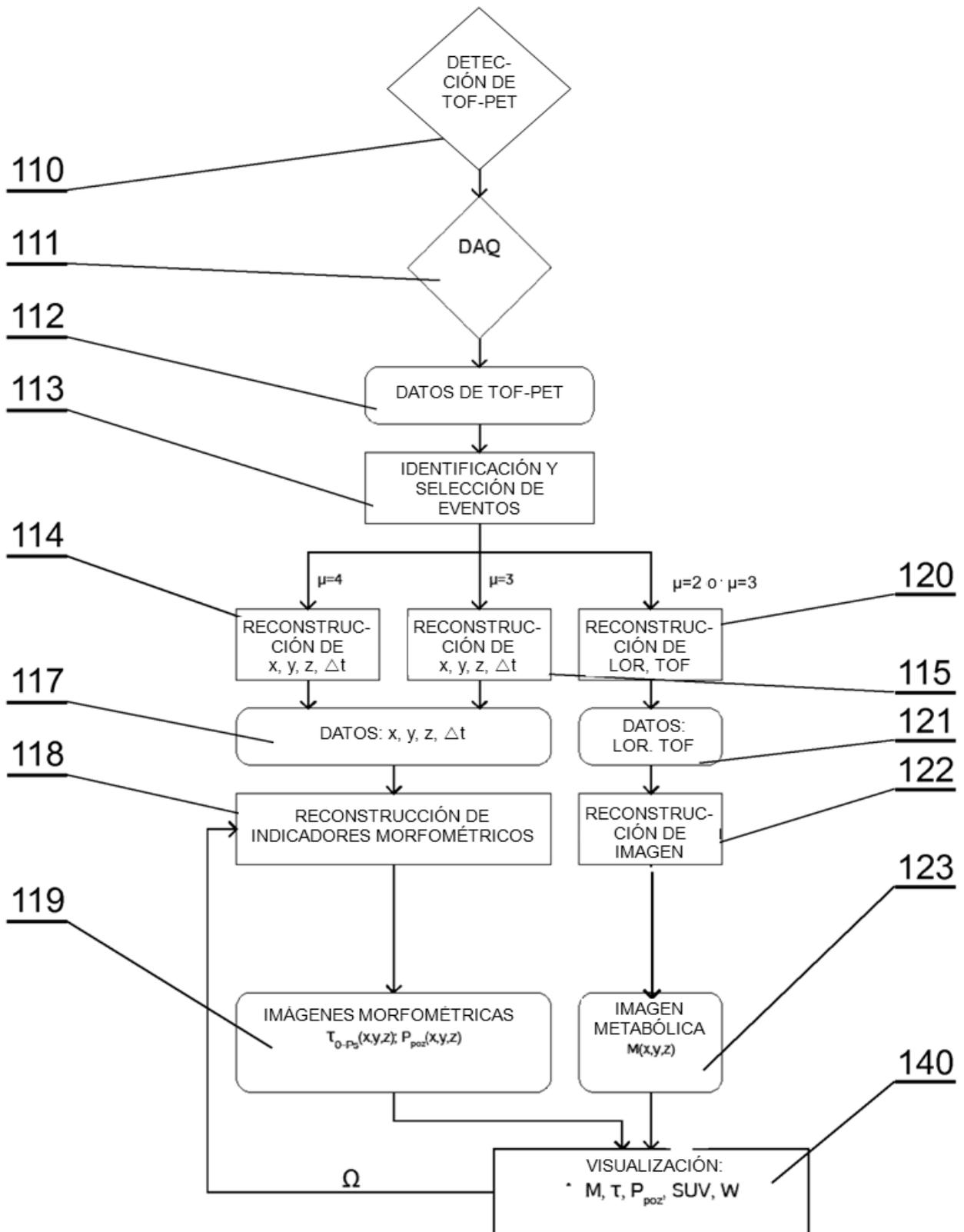


Fig. 1

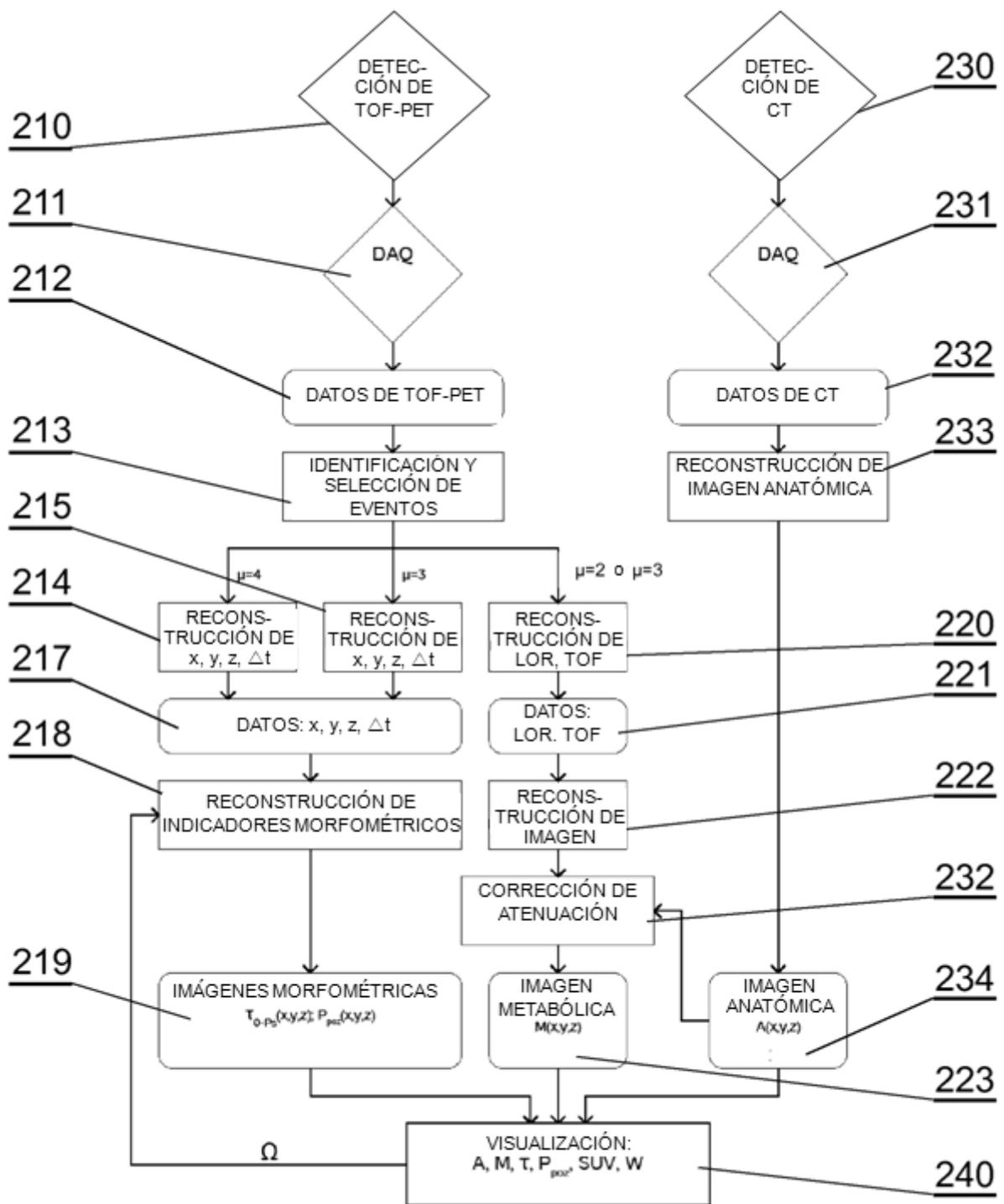


Fig. 2

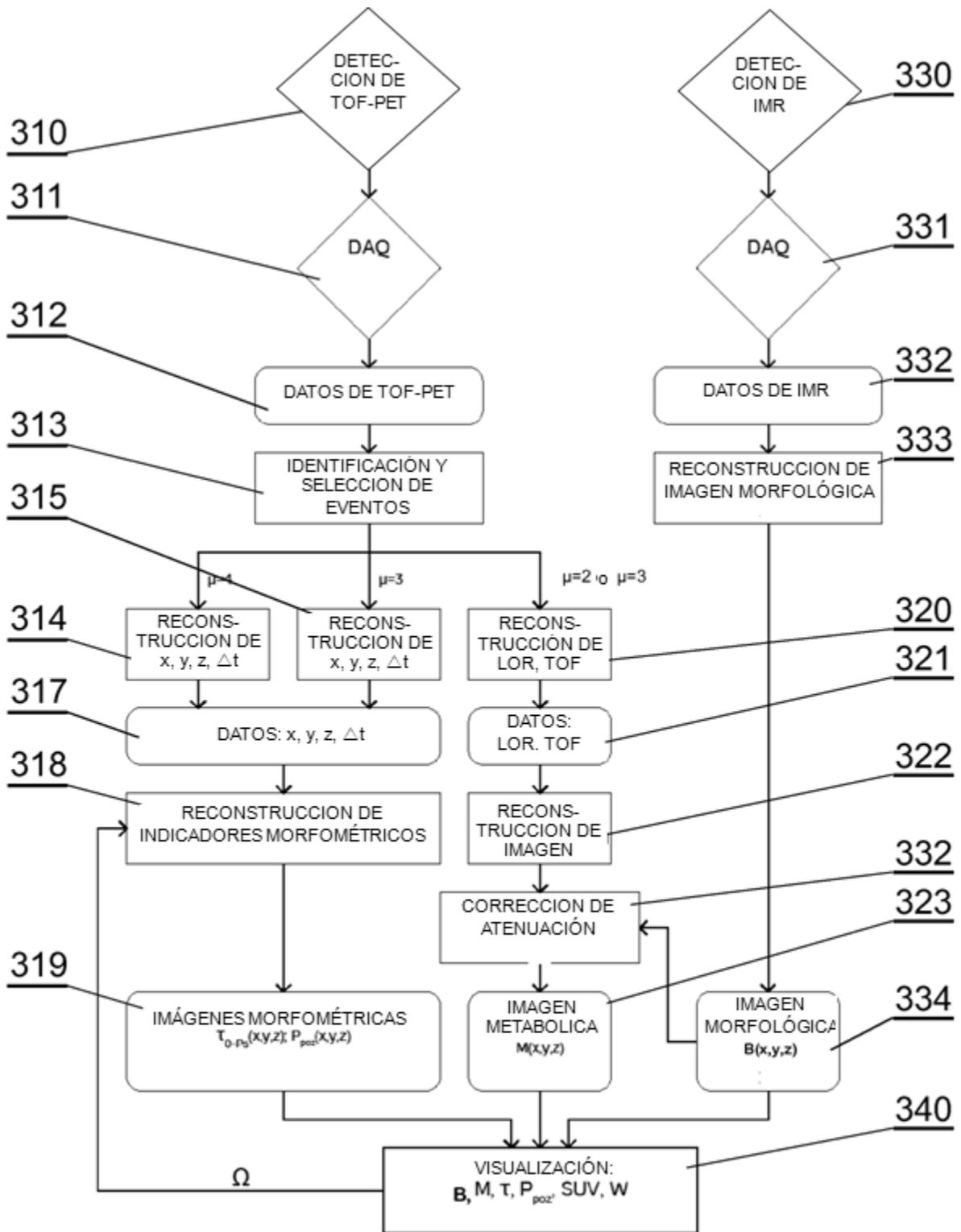


Fig. 3

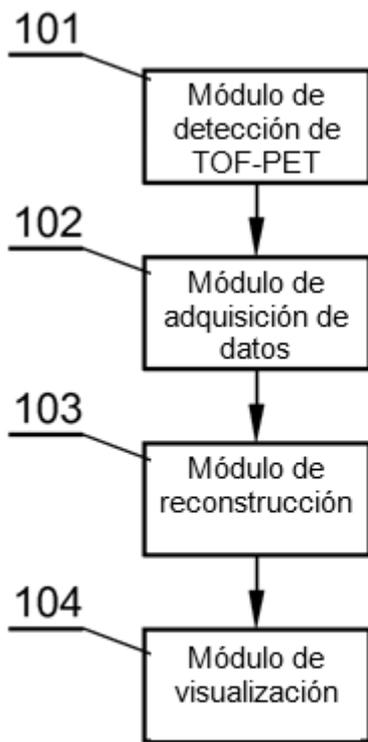


Fig. 4

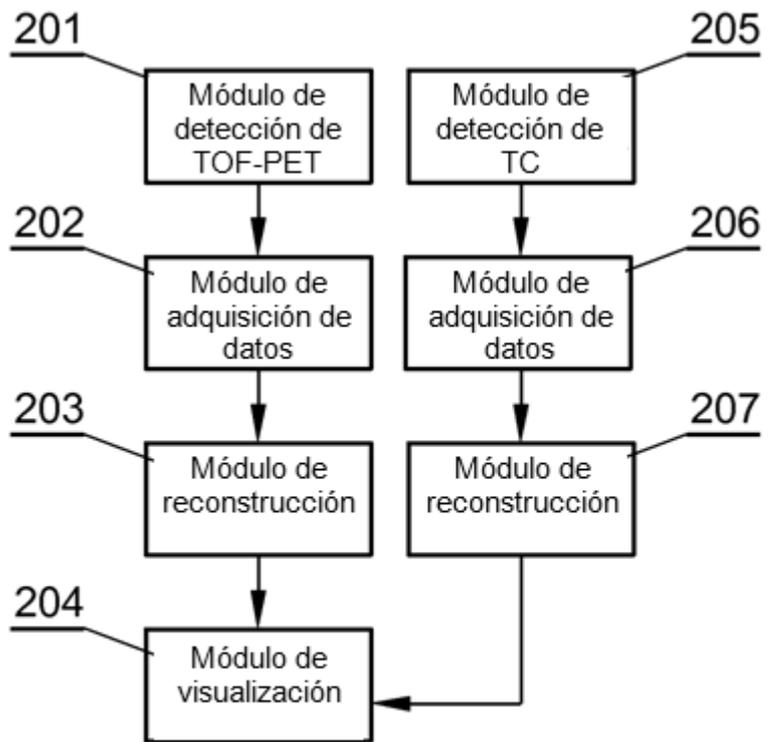


Fig. 5

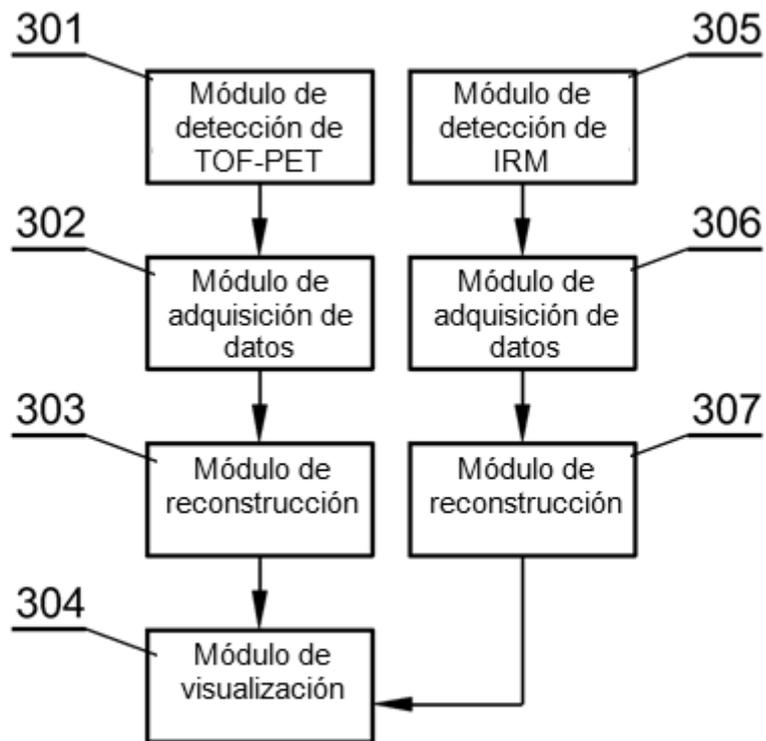


Fig. 6