

PET: ITERATIVNA REKONSTRUKCIJA SLIKE

NEJC FUNTEK, NEJC URH

Fakulteta za matematiko in fiziko
Univerza v Ljubljani

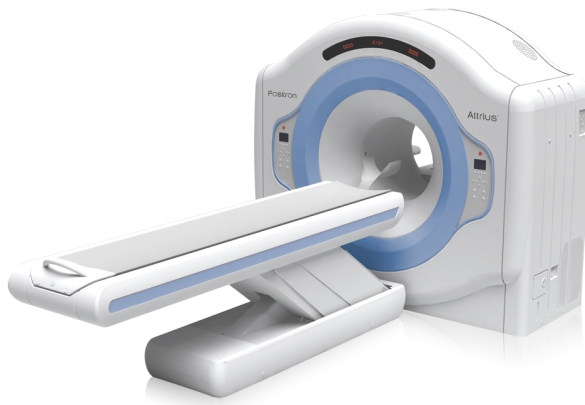
Pozitronska emisijska tomografija (PET) je pomembna metoda medicinskega slikanja, ki temelji na zaznavi sevanja radioaktivnih β^+ sevalcev. Te v majhnih količinah vnesemo v pacientovo telo kot del molekul t. i. radiofarmaka. V β^+ razpadu nastane pozitron, ki se v snovi hitro ustavi in anihilira z bližnjim elektronom, energija pa se sprosti v obliki dveh antikolinearnih fotonov. Prestreže ju detektorski obroč, sestavljen iz scintilatorjev, ki absorbirajo ionizirajoče sevanje in ga pretvorijo v vidno svetlobo. To pa lahko zaznajo fotodetektorji. Iz meritev hkratnih fotonov je mogoče rekonstruirati 3D-porazdelitev radiofarmaka v telesu. Metoda za rekonstrukcijo meritve iz zadetkov, ki se trenutno najpogosteje uporablja, je iterativna rekonstrukcija, ki prek funkcije verjetja upošteva statistični značaj radioaktivnega razpada, kot tudi merilnega postopka. Pri tem se predpostavi linearna zveza med sliko in meritvijo, ki jo opisuje sistemska matrika. Rekonstrukcijski algoritem postopoma posodablja vrednosti slike, pri čemer se premika proti najbolj verjetni sliki (glede na konkretno meritev). Ločljivost je omejena z nekaterimi dejavniki (npr. doseg pozitrona v snovi, nekolinearnost anihilacije), izboljšuje pa se z razvojem natančnejših detektorjev. Razvijajo se tudi hitri detektorji, ki se uporabljajo v TOF PET, kjer se upošteva časovno razliko med detekcijo dveh fotonov. Kot alternativa iterativni rekonstrukciji se pojavljajo tudi metode, temelječe na konvolucijskih nevronske mrežah, ki pa v klinični rabi še niso splošno sprejete.

PET: ITERATIVE RECONSTRUCTION

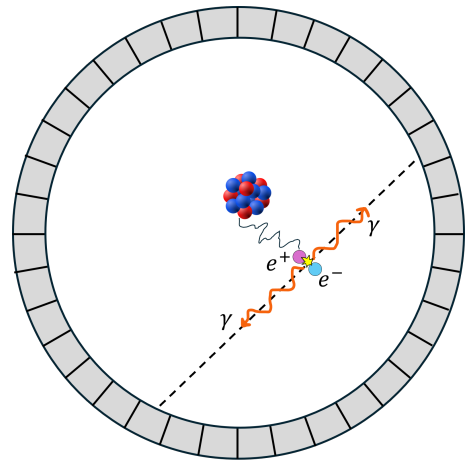
Positron emission tomography (PET) is an important medical imaging technique, based on the detection of radiation from radioactive β^+ emitters. These are introduced into the patient's body in small amounts as part of molecules called radiopharmaceuticals. In β^+ decay, a positron is produced, which quickly stops in the tissue and annihilates with a nearby electron, releasing energy in the form of two anti-collinear photons. These are intercepted by a detector ring, composed of scintillators that absorb ionizing radiation and convert it into visible light, which can then be detected by photodetectors. From the measurements of coincident photons, reconstruction of a 3D distribution of the radiopharmaceutical in the body is possible. Currently, prevalent reconstruction method is iterative reconstruction, which uses a likelihood function to account for the statistical nature of radioactive decay and measurement procedure. An assumption about a linear relationship between the image vector and the measurement vector is made, described by a system matrix. The reconstruction algorithm iteratively updates the image values, moving towards the most likely image (given the specific measurement). The resolution is limited by several factors (e.g., positron range in tissue, non-collinearity of annihilation), but it is improving with the development of more precise detectors. Fast detectors are also being developed for TOF PET, which takes into account the time difference between the detection of two photons. As an alternative to iterative reconstruction, convolutional neural network-based methods are emerging, but they lack validation for common clinical use.

1. Uvod

Pozitronska emisijska tomografija oz. PET je metoda funkcionalnega slikanja, saj z njo dobimo podatke o metabolizmu ali o transportu snovi po telesu. Tako se močno razlikuje od tehnik, kot so CT, MRI in rentgensko slikanje, s katerimi dobimo le podatke o anatomiji telesa. Ker želimo podatke o intenzivnosti metabolnih procesov povezati z lego v telesu, so PET naprave najpogosteje kombinirane s CT napravo (PET/CT), kar omogoča sočasno beleženje komplementarnih informacij. Večina PET preiskav je namenjena odkrivanju rakavih obolenj, načrtovanju (radio)terapije in spremljanju uspešnosti zdravljenja. Poleg tega se PET uporablja tudi v nevrologiji za opredeljevanje nevrodegenerativnih bolezni, kot sta Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, in v kardiologiji za ocenjevanje poškodb srca po infarktu ali pri drugih srčnih boleznih. Primer PET skenerja je prikazan na sliki 1a. V tem članku so razloženi ključni dejavniki, ki vplivajo na kakovost PET slike in kako so ti povezani z rekonstrukcijo. Kot najbolj razširjena metoda je obravnavana iterativna rekonstrukcija.



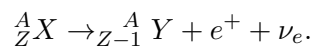
(a) Primer naprave za PET slikanje.

(b) Anihilacija pozitrona z elektronom in detekcija kolinearnih žarkov γ . Zveznico med detektorjema, ki zaznata koincidenco, imenujemo črta odziva oz. z angleško kratico LOR.

Slika 1. Osnova delovanja PET.

2. Osnovni princip PET

Z metodo PET slikamo porazdelitev radiofarmaka v telesu. Radiofarmak je metabolno aktivna snov, ki ji je dodano radioaktivno jedro, da jo je mogoče zaznati, ob tem pa njena funkcionalnost v telesu ostane večidel nespremenjena. Kot radioaktivni označevalci se uporabljajo β^+ sevalci (npr. ^{18}F), ki razpadejo na sledeč način:



Pozitron e^+ , ki nastane ob razpadu, odnese del kinetične energije, ki jo nato ob trkih odda okoliški snovi in se po prepotovanem nekaj milimetrih ustavi. Nato se anihilira s svojim antidelcem elektronom, ki se nahaja v bližini. Pri anihilaciji se energija delcev sprosti v obliki dveh fotonov, ki odletita v nasprotnih smereh. Fotona se lahko v snovi absorbirata (fotoefekt) ali sipata (Comptonovo sipanje), pri čemer pri energiji 511 keV močno prevladuje sipanje (95-99 % interakcij). Nas zanimajo le tisti fotoni, ki snov neovirano prečkajo do detektorjev. Zato izkoristimo dejstvo, da se energija fotonov pri neelastičnem sipanju v snovi zmanjša in upoštevamo le tiste fotone, ki imajo energijo približno enako mirovni energiji elektrona, torej 511 keV.

Detektorji fotonov so nameščeni v valju okoli pacienta. Ko se dva detektorja aktivirata hkrati¹, sklepamo, da sta zaznana fotona nastala v isti anihilaciji, ki se je zgodila nekje na zveznici med detektorjema. Temu dogodku pravimo koincidenca, zveznici med detektorjema pa črta odziva (ang. *line of response* – LOR). Celoten detekcijski dogodek je poenostavljeno prikazan na shemi 1b.

Iz izmerjenega števila koincidencc je mogoče rekonstruirati 3D-porazdelitev radiofarmaka po telesu, ki nam da koristne medicinsko-diagnostične podatke. Način, na katerega prispemo do slike, bo predstavljen v nadaljevanju.

2.1 Odziv sistema na točkovni vir

O ločljivosti sistema nam veliko pove njegov odziv na točkasti izvor sevanja, ki ga v angleški literaturi označujejo kot *point spread function* ali PSF. PSF je torej prostorski ekvivalent impulznemu

¹To pomeni znotraj časovnega okna nekaj nanosekund. Izbira tega okna je optimizacijski parameter. Poleg samega časa preleta je tu potrebno upoštevati še zakasnitev odziva detektorja.

odzivu sistema (impulse response). Določajo ga predvsem naslednji dejavniki: doseg pozitrona pred anihilacijo, nekolinearnost anihilacije, ločljivost detektorjev in globina interakcije.

2.1.1 Doseg e^+

Doseg e^+ je povezan z začetno energijo pozitrona in vrsto okoliške snovi. Pozitron ob razpadu β^+ odnese nekaj kinetične energije, ki jo nato izgublja med potovanjem skozi snov. Večja kot je začetna energija pozitrona, daljšo pot opravi, preden se dovolj zaustavi, da se lahko zgodi anihilacija. Večina pozitronov se anihilira zelo blizu mesta jedrskega razpada, vedno pa obstaja možnost, da bo pozitron prepotoval precej daljšo razdaljo, zato ima porazdelitev dolge repe. Ni niti Gaussova niti eksponentna, za njen natančni opis so potrebne simulacije. Zaradi oblike porazdelitve FWHM (širina na polovici višine) ni ustrezen parameter za oceno dosega. Posledično za oceno dosega uporabljamo korenjen povprečen kvadrat odmika $\sqrt{\langle r^2 \rangle}$ ali *rms* (ang. *root mean square*). Meritve kažejo, da se rms dosega e^+ v vodi giblje med 0.5 mm in 3 mm, za ^{18}F celo pod 0.5 mm. Na doseg vpliva tudi gostota tkiva, saj se z manjšo gostoto zmanjša verjetnost za interakcijo pozitrona z drugimi nabitimi delci. Tako bo na primer v pljučih pozitron v povprečju prepotoval daljšo pot kot v kosteh. Na doseg pozitrona ne moremo vplivati (razen z izbiro jedra), zato je to ena izmed osnovnih omejitev ločljivosti metode PET.

2.1.2 Nekolinearnost anihilacije

Naslednji pomemben dejavnik, ki vpliva na ločljivost PET, je nekolinearnost anihilacije. Preden se anihilirata, antidelca elektron in pozitron za kratek čas ustvarita vezan sistem – pozitronij. V njegovem težiščnem sistemu je skupna gibalna količina oz. gibalna količina pozitronija nič. Ker se med anihilacijo gibalna količina ohranja, je edina možnost, da nastala žarka γ odletita točno v nasprotnih smereh. A v laboratorijskem koordinatnem sistemu je drugače. Pred tvorbo pozitronija imata majhno gibalno količino tako pozitron, ki se ne ustavi popolnoma, kot tudi v atomsko orbito vezani elektron. Začetna skupna gibalna količina ni 0, zato tudi žarka γ , nista antikolinearna (tj. kot med njima ni točno 180°). Ta primer je ilustriran na sliki 2a. Kotno porazdelitev anihilacijskih fotonov lahko izmerimo in ugotovimo, da je približno Gaussova s širino $\theta_{\text{FWHM}} \approx 0.5^\circ$. Od tod lahko izračunamo prispevek nekolinearnosti k ločljivosti detektorja. Trikotnik, ki ga predstavljajo mesta interakcije in lega anihilacije, ima za najdaljšo stranico ravno črto, ki povezuje zadeta detektorja. Napaka zaradi nekolinearnosti pa je višina na to stranico. Vsota kotov ob mestih interakcije θ_1 in θ_2 je ravno nekolinearnost θ . Višina d nam razreže trikotnik na dva pravokotna trikotnika. Iz obeh trikotnikov lahko izračunamo d ter ga enačimo $d = r_1 \sin \theta_1 = r_2 \sin \theta_2$. Ko predpostavimo majhne kote, dobimo:

$$\theta_1 = \frac{r_2}{r_1} \theta_2.$$

Iz zahteve $\theta = \theta_1 + \theta_2$ dobimo enačbo $\theta_2 = \frac{r_1 \theta}{r_1 + r_2}$. Napaka zaradi nekolinearnosti je tako

$$d = r_2 \theta_2 = \frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2} \theta.$$

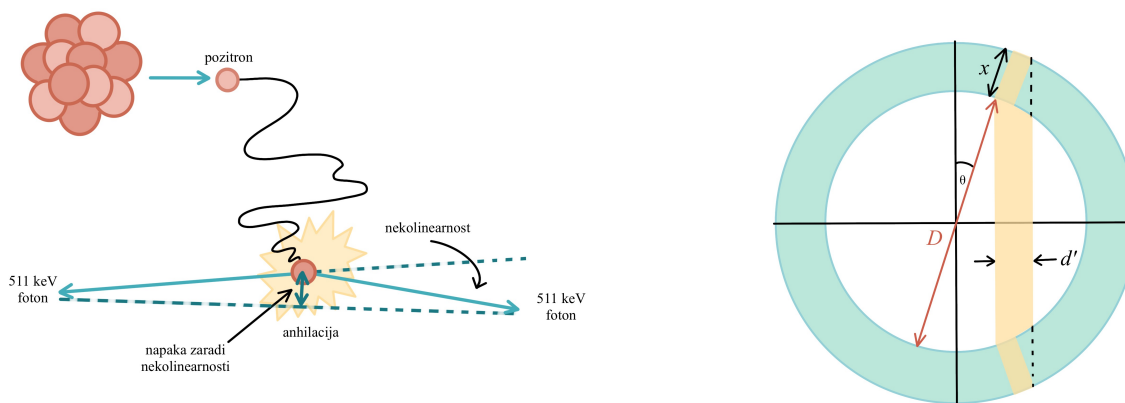
V najslabšem primeru se je dogodek zgodil na sredini in velja $r_1 = r_2 = R = D/2$, zato se enačba poenostavi v

$$d = 0.5 R \theta = \frac{D}{4} \theta.$$

Sedaj lahko upoštevamo še podatek o kotni porazdelitvi in določimo

$$\text{FWHM}_{180^\circ} = \frac{D}{4} \theta_{\text{FWHM}} \approx 2 \text{ mm}$$

za detektorski obroč premera $D = 80 \text{ cm}$.



(a) Na sliki vidimo pot pozitrona pred anihilacijo in izsevana anihilacijska fotona (označena z modrimi puščicami), ki ne odletita v nasprotnih smereh. Označena je tudi razdalja, ki predstavlja napako zaradi nekolinearnosti anihilacije. Prirejeno po: [3].

(b) Shematski prikaz DOI pojava. Ker ne vemo, kako globoko v scintilacijskem detektorju se je foton absorbiral, se je lahko anihilacija zgodila kjerkoli znotraj rumeno obarvanega pasu. Prirejeno po: [3].

Slika 2. Nekolinearna anihilacija in DOI.

2.1.3 Ločljivost detektorjev

Posamezen detektor je sestavljen iz kvadratne mreže elementov velikosti okoli $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$, ki so razporejeni v mrežo npr. 13×13 . Narejeni so iz večjega kosa scintilatorja, ki ga s tankimi zarezami razdelimo na manjše elemente. V zarezah je material, ki deluje kot zrcalo in zmanjšuje verjetnost, da bi sekundarni fotoni prehajali iz enega elementa v drugega. S tem povečamo verjetnost, da se je primarni foton zares absorbiral tam, kjer smo ga zaznali. Na kos kristala so povezani fotodetektorji – ali fotopomnoževalke ali SiPM. Lokacijo absorbiranega fotona določimo iz porazdelitve svetlobe, ki jo zaznajo vse fotopomnoževalke. S polprevodniškimi detektorji (SiPM) pa lahko sestavimo detektorje, kjer je vsak element detektorske mreže povezan s svojo SiPM, kar omogoča natančnejše določanje lege absorpcije žarka γ .

Ločljivost je omejena s samo velikostjo detektorskega elementa. Ko zaznamo, da se je v posameznem elementu absorbiral foton, ne moremo vedeti niti tega, na katerem delu površine detektorja se je absorbiral (smer tangente in smer vzdolž osi), niti tega, kako globoko v scintilatorju se je zgodila absorpcija (radialna smer). Če se je dogodek zgodil na sredini med dvema detektorskima elementoma širine d , je negotovost pri določanju položaja dogodka približno $\text{FWHM}_{\text{det}} = d/2$. Pri kristalih s stranicami 4 mm to pomeni prispevek približno 2 mm k prostorski ločljivosti. Ločljivost lahko izboljšamo z ožjimi detektorskimi elementi, vendar pa je proizvodnja manjših kristalov zahtevnejše in dražje.

2.1.4 Globina interakcije (DOI)

Materiali, ki se uporabljajo v PET, fotonov ne absorbirajo popolnoma. Žarki γ , ki izvirajo približno na sredini obroča detektorjev, potujejo radialno in se z veliko verjetnostjo absorbirajo v prvem elementu, ki ga dosežejo. Če pa izvor leži na robu vidnega polja detektorjev, lahko foton preleti več detektorskih elementov, preden se absorbira. To je napaka, povezana z globino interakcije (ang. *depth-of-interaction* ali DOI). Ker ne poznamo globine absorpcije v kristalu, ne moremo natančno določiti lege anihilacije. Na sliki 2b vidimo rumeno obarvano območje, ki predstavlja pas, v katerem se je lahko zgodila anihilacija. Napaka se očitno poslabša, če izvor premaknemo iz središča vidnega polja detektorjev. Če žarki γ vpadajo pravokotno na detektor, pa napake zaradi DOI ni. Tako je DOI učinek na primer večji pri pacientih s prekomerno težo. Velikost napake se lahko opiše kot

Gaussova porazdelitev (povzeto po [5], enačba 6.1) s širino na polovici višine:

$$\text{FWHM}_{\text{DOI}} = \frac{Lr}{\sqrt{r^2 + R^2}},$$

kjer je r premik vira iz središča detektorskega obroča, R radij obroča in L povprečna globina, ki jo doseže foton v scintilatorju (za materiale, kot sta BGO in LSO, je $L = 12.5$ mm). Opazimo, da napaka pada z velikostjo naprave R , zato so PET skenerji pogosto večji, kot bi bilo nujno potrebno za namestitvev pacienta. Pri polmeru $R = 90$ cm dobimo $\text{FWHM}_{\text{DOI}} \approx 1.4$ mm za $r = 10$ cm in $\text{FWHM}_{\text{DOI}} \approx 2.7$ mm za $r = 20$ cm.

2.1.5 Krajevna ločljivost

Spomnimo se, da je porazdelitev vsote dveh neodvisnih spremenljivk enaka konvoluciji porazdelitev teh dveh spremenljivk. Če predpostavimo, da so navedeni učinki med sabo neodvisni, dobimo točkovni odziv torej s konvolucijo prej naštetih porazdelitev. Ko enkrat znamo rekonstruirati sliko, lahko točkovni odziv tudi izmerimo.²

Na tej točki lahko tudi ocenimo skupno krajevno ločljivost. Če predpostavimo, da so vsi omejeni prispevki k ločljivosti približno normalno porazdeljeni, lahko dobimo skupno napako kar s seštevanjem kvadratov negotovosti:

$$\sigma = \sqrt{\text{rms}_{\text{doseg}}^2 + \text{FWHM}_{180^\circ}^2 + \text{FWHM}_{\text{det}}^2 + \text{FWHM}_{\text{DOI}}^2},$$

kjer prvi člen predstavlja doseg pozitrona, drugi nekolinearnost anihilacije, tretji prispevek zaradi velikosti detektorskih elementov in četrti globino interakcije. Dobimo $\sigma \approx 4$ mm. Zdaj, ko nam je približno jasno, kakšno ločljivost lahko od nje pričakujemo, se lahko lotimo rekonstrukcije slike s PET.

3. Rekonstrukcija slike

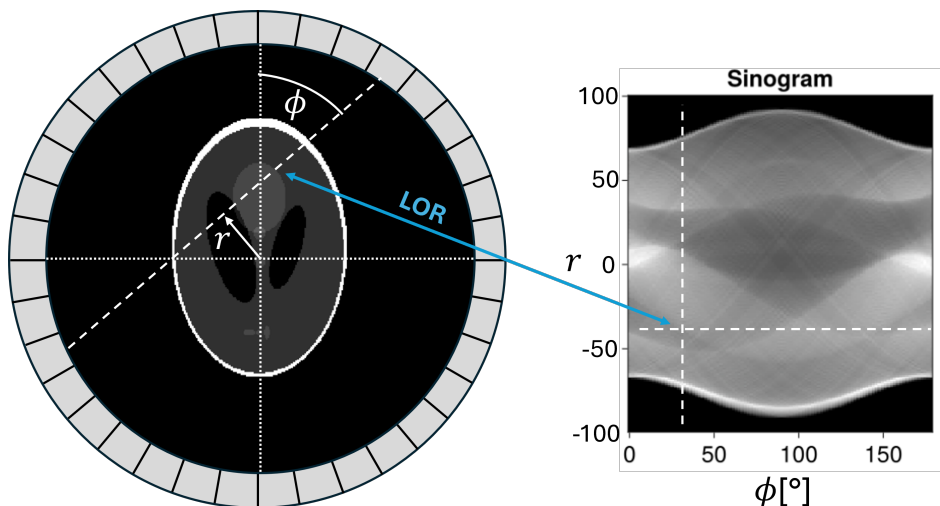
PET je tomografska tehnika slikanja, kar pomeni, da sestavimo tridimenzionalno sliko iz projekcij pod različnimi koti. Za te projekcije se nam ni treba dodatno truditi, saj so to že kar izmerjene koincidence na črtah odziva (LOR). Število fotonov, ki sta jih detektorja zabeležila, je namreč sorazmerno z integralom koncentracije radiofarmaka vzdolž LOR.

3.1 Zapis podatkov

Meritve, ki jih zajamemo, so torej števila koincidence za vsakega od detektorskih parov oz. za vsako črto odziva. Ker PET skener beleži koincidence med izbranimi detektorjema v prostoru, rabimo za parametrizacijo črte odziva štiri parametre. To sta lahko dva parametra, ki določata izhodišče LOR, recimo v presečišču z eno od ravnin, ki vsebuje dolgo os valja, in pa dva, ki opišeta smer LOR v prostoru. To je le ena od intuitivnih izbir. Bistveno je to, da je sinogram definiran v 4D prostoru. Toda zaradi lažje vizualizacije in zanemarljivih konceptualnih razlik bomo v nadaljevanju obravnavali rekonstrukcijo v dveh dimenzijah.

Obravnavani sistem je prikazan na sliki 3 levo. Radioaktivni atomi so stacionarno porazdeljeni po ravnini s koncentracijo $f(x, y)$. Vzorec obdaja detektorski obroč, ki beleži koincidence žarkov γ . Črto odziva parametriziramo prek vektorja $\hat{\mathbf{n}}$, ki poteka pravokotno nanjo. LOR je določena s kotom ϕ , pod katerim poteka $\hat{\mathbf{n}} = \hat{\mathbf{n}}(\phi)$ in pa z odmikom črte od izhodišča v smeri $\hat{\mathbf{n}}$, r . Velja

²Pri tem moramo seveda uporabiti rekonstrukcijski algoritem, ki ne modelira naštetih učinkov in jih zato ne kompenzira, recimo algoritem 5.



Slika 3. Zapis meritev s sinogramom. Vsaka točka v sinogramu je integral vzdolž črte odziva (LOR), ki jo določata koordinati r in ϕ .

$\mathbf{r}\hat{\mathbf{n}} = r = \text{konst.}$, kar nam koristi pri definiciji z δ funkcijo. Iskana projekcija bo integral vzdolž črte odziva:

$$p(r, \phi) = \int_S f(\mathbf{r}) \delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}}) d^2r, \quad (1)$$

kjer je S površina ravnine. Zapisu $p(r, \phi)$ rečemo tudi sinogram (slika 3 desno). Ime izhaja iz tega, da vsak točkast izvir v sinogramu izriše sinusno krivuljo. Vsaka točka v sinogramu predstavlja integral koncentracije vzdolž črte odziva s parametroma r in ϕ . Integralska transformacija $f(x, y) \rightarrow p(r, \phi)$ je znana kot Radonova transformacija.

Vse bolj se uporablja tudi zapis meritev v obliki seznama. Pri tem ohranimo vse podatke, ki jih poznamo o posameznem dogodku: čas zaznave vsakega fotona, njegovo energijo in identiteto udeleženih detektorjev. Dodamo lahko tudi metapodatke (recimo meritve premikanja pacienta). Zapis predstavlja prednost tudi pri TOF PET, kjer merimo razliko v časih detekcije fotonov in pri dinamični rekonstrukciji, ki spremlja časovni potek potovanja radiofarmaka skozi telo.

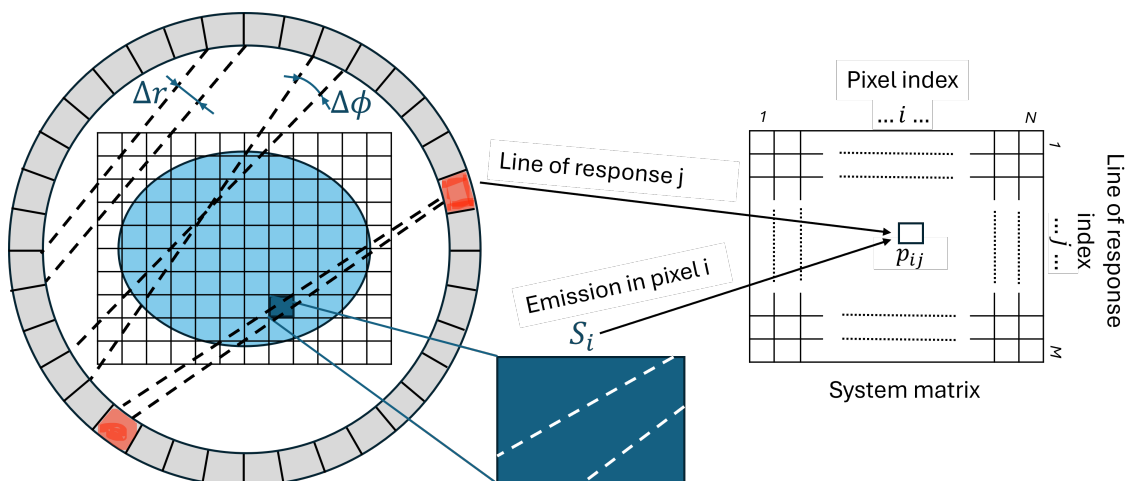
Iz podatkov, zapisanih v obliki sinograma ali seznama, želimo rekonstruirati 3D porazdelitev radiofarmaka v vzorcu. Opravka imamo z inverznim problemom, ki pa zaradi prisotnosti šuma v sistemu nima enolične rešitve. Po eni strani je zaradi naključne narave radioaktivnega razpada vedno prisoten statistični šum. Po drugi strani pa je tudi več potencialnih virov sistematičnih napak, kot na primer nezadostno vzorčenje po kotu. Obstaja torej veliko porazdelitev radiofarmaka, ki bi lahko udeležile dano meritev.

3.2 Sistemska matrika

Do sedaj smo sliko in sinogram obravnavali kot zvezni količini f in p . Vsako izmed njiju lahko ohranimo zvezni (Z), ali pa ju diskretiziramo (D), kar nam za pare slika-sinogram ponuja rekonstrukcijske možnosti ZZ, ZD, DZ, DD. Omejili se bomo na primer DD, kjer torej diskretiziramo obe količini, kot prikazuje slika 4. Vrednost slikovnega elementa x_i bo enaka integralu koncentracije radiofarmaka po ploskovnem elementu (pikslu slike) S_i . Vrednosti indeksiramo z i in uredimo v vektor:

$$x_i = \int_{S_i} f(\mathbf{r}) d^2r.$$

Diskretni so tudi detektorji, zato prostor meritev diskretiziramo po črtah odziva. Vsaka črta

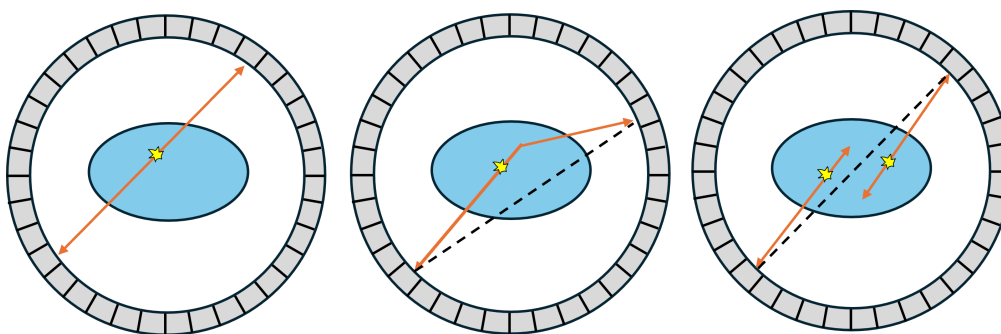


Slika 4. Merilni sistem v 2D. Slika je sestavljena iz mreže pikslov s ploščino S_i , kjer je i indeks piksla. S črtasto črto so prikazane poti anihilacijskih fotonov. Vidimo, da lahko paru detektorjev ustreza več poti. Nabor parametrov (r, ϕ) , ki prispeva k signalu v detektorskem paru j , označimo z D_j . Za boljšo predstavbo sta prikazana maksimalna razpona parametrov Δr in $\Delta \phi$, pri dveh različnih detektorskih parih. Desno je grafični prikaz sistemske matrike. Komponenta p_{ij} matrike je verjetnost, da bo razpad v pikslu i zaznal detektorski par j .

odziva je določena z enim detektorskim parom j . Nabor koordinat r in ϕ s krajišči daljic v detektorskemu paru j , označimo z D_j . Hkrati s projekcijami pa izmerimo tudi "lažne" dogodke: naključne in sipane koincidence, prikazane na sliki 5. Te nam predstavljajo šum. Označimo jih z r_j in vpeljemo vektor meritev kot

$$y_j = \int_{D_j} p(r, \phi) dr d\phi + r_j.$$

Sedaj v igro vstopi statistični opis, ki je posledica naključnosti radioaktivnega razpada in drugih zunanjih dejavnikov. Vektor meritev zato vpeljemo kot naključno spremenljivko, ki v ponavljajočih poskusih zavzame različne vrednosti. Posamezna meritev je le ocena za pričakovano vrednost, ki jo označimo z $\langle y_j \rangle$. Podobno je $\langle r_j \rangle$ pričakovana vrednost vektorja šuma.



Slika 5. Na sliki vidimo prečni presek postavitve detektorjev okoli telesa in možne dogodke, ki jih zaznamo. Na levi je prikazana prava koincidenca, kjer zaznamo fotona, ki sta nastala ob isti anihilaciji in sta antikolinearna. Na sredini vidimo zaznano koincidenco sipanih fotonov (desni foton se je na poti do detektorja sipal), kjer izvor ne leži na zveznici detektorjev. Na desni pa so prikazane naključne koincidence, ko hkrati zaznamo dva fotona iz različnih anihilacij. Naključne in sipane koincidence nam ne dajo pravega podatka o legi izvora.

Verjetnost, da bo razpad v razdelku i zaznan z detektorskim parom j , nam pove element sistemske matrike p_{ij} , kar kaže desna stran slike 4. Tako sistemska matrika P , kot vektor šuma r_j vključujeta podrobnejše poznavanje našega sistema. Med pričakovanimi vrednostmi velja linearna zveza

$$\langle y_j \rangle = \sum_i p_{ij} x_i + \langle r_j \rangle. \quad (2)$$

3.2.1 Geometrijski prispevek

Matrika P je v prvi vrsti odvisna od geometrije sistema. Izračunajmo ta prispevek. Najprej v definicijo vektorja meritev vstavimo projekcijo $p(r, \phi)$:

$$y_j = \int_{D_j} p(r, \phi) dr d\phi + r_j = \int_{D_j} dr d\phi \int_S f(\mathbf{r}) \delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}}) d^2r + r_j.$$

V naslednjem koraku naredimo aproksimacijo za f , ki jo razvijemo po baznih funkcijah, $f(\mathbf{r}) \rightarrow \sum_i x_i b_i(\mathbf{r})$. Te imajo obliko:

$$b_i(\mathbf{r}) = \begin{cases} 1/S_i; & \mathbf{r} \in S_i, \\ 0; & \text{sicer.} \end{cases}$$

Dobimo:

$$y_j = \int_{D_j} dr d\phi \int_S d^2r \sum_{i=1}^N x_i b_i(\mathbf{r}) \delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}}) + r_j.$$

Po zamenjavi vrstnega reda vsote in integrala ter vstavitvi definicije b_i nam ostane:

$$y_j = \sum_{i=1}^N x_i \int_{D_j} dr d\phi \int_{S_i} d^2r \frac{1}{S_i} \delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}}) + r_j.$$

S primerjavo z enačbo (2) izluščimo matriko s komponentami

$$p_{ij} = \frac{\int_{D_j} dr d\phi \int_{S_i} \delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}}) d^2r}{S_i}.$$

Ob sliki 4 razmislimo, ali je rezultat smiseln. Po vseh črtah odziva, ki prispevajo k signalu v detektorskem paru j , moramo integrirati razmerje površine znotraj piksla i , ki jo črta zavzema, in S_i . To ima smisel, saj z dolžino črte raste tudi verjetnost za razpad na njej.

Opomba: Če bi hoteli pristopati zvezno, bi definirali zvezno verjetnost $Q(\mathbf{r}, r, \phi)$, ki bi povezovala sliko in sinogram prek transformacije:

$$p(r, \phi) = \int d^2r Q(\mathbf{r}, r, \phi) f(\mathbf{r}). \quad (3)$$

Ta enačba močno spominja na definicijo sinograma (enačba 1). Od tu sledi, da je geometrijski faktor v zveznem primeru kar funkcija $\delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}})$.

3.2.2 Normalizacija

Normalizacijski člen ε kompenzira razlike v občutljivosti detektorskih elementov, geometrijske nepravilnosti in druge sistemske variacije, ki vplivajo na število zaznanih dogodkov za posamezne črte odziva. Na primer, zaradi omejitev pri proizvodnih procesih so si detektorski elementi med sabo rahlo različni in zato tudi različno občutljivi na žarke γ . Normalizacija zagotavlja, da rekonstruirana slika odraža dejansko prostorsko porazdelitev aktivnosti, ne pa lastnosti detekcijskega sistema.

3.2.3 Atenuacija

Upoštevati moramo tudi oslabitev žarkov γ med potjo skozi snov. To se zgodi zaradi interakcij z elektroni in jedri snovi, ki povzročijo sipanje in absorpcijo fotonov (Comptonov pojav in fotoefekt). Oslabitev je odvisna od vrste snovi, skozi katero potujejo, in od njihove energije. Za opis oslabitve uporabljamo linearni koeficient atenuacije $\mu(s)$, ki je značilen za posamezen material in energijo fotona. V splošnem velja, da je intenziteta žarka γ po prehodu skozi plast snovi debeline s dana z enačbo:

$$I \propto \exp \left(- \int \mu(s) ds \right).$$

S padanjem intenzitete žarka se zmanjšuje tudi verjetnost, da ga bomo zaznali. Predpostavimo, da je odvisnost linearna. Za zvezni primer bi torej veljalo:

$$Q_{\text{att}} \propto I \propto \exp \left(- \int \mu(s_1) ds_1 \right) \exp \left(- \int \mu(s_2) ds_2 \right) = \exp \left(- \int \mu(s) ds \right),$$

kjer sta s_1 in s_2 koordinati obeh žarkov γ na črti odziva, prav tako tudi s . V diskretnem primeru se ta enačba prevede v:

$$p_{ij}^{\text{att}} = \exp \left(- \sum_k \mu_k l_{ijk} \right),$$

kjer je l_{ijk} dolžina odseka črte odziva j znotraj razdelka k za vsako črto odziva, ki prečka razdelek i , kjer se je zgodil razpad, μ_k pa je linearni koeficient atenuacije v razdelku k . Za določitev linearnega koeficienta atenuacije v posameznem razdelku si pomagamo z meritvami s CT. Pri CT je sicer energija rentgenskih fotonov nekajkrat nižja (od 30 do 120 keV), prevladujoč način interakcije pa je fotoefekt. Za določitev $\mu(511 \text{ keV})$ je zato potrebno implementirati pretvorbeni algoritem.

Iz zapisa z zvezno verjetnostjo (enačba 3) je jasno, da lahko posamezne doprinose h Q enostavno zmnožimo:

$$Q(\mathbf{r}, r, \phi) = \varepsilon(\mathbf{r}, r, \phi) \delta(r - \mathbf{r}\hat{\mathbf{n}}) \exp \left(- \int \mu(s) ds \right).$$

Podobno velja za sistemsko matriko. V praksi bi njene elemente določili s kombinacijo analitičnih izračunov, Monte Carlo simulacij in umeritvenih eksperimentov.

3.3 Funkcija verjetja

Radioaktivni razpad jeder je naključen pojav. Število radioaktivnih razpadov v časovnem obdobju dolžine T je porazdeljeno po Poissonovi porazdelitvi

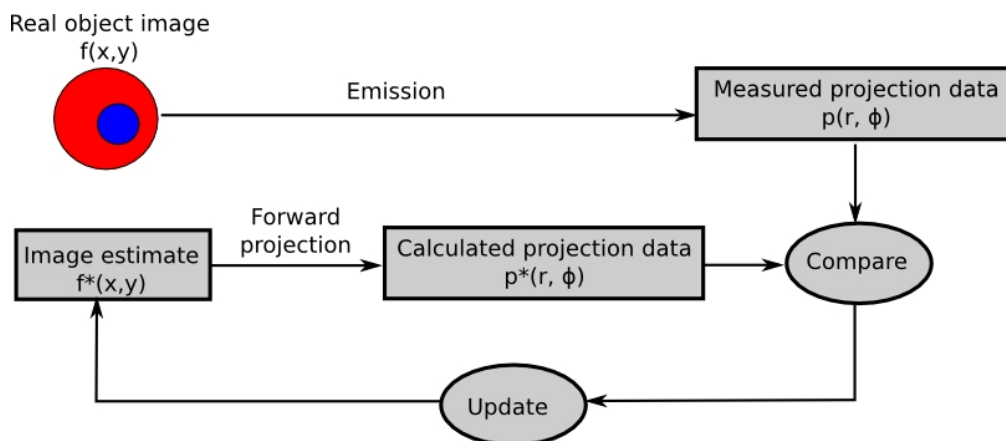
$$\frac{dP}{dN} = \frac{e^{-\mu} \mu^N}{N!},$$

kjer je N število opazovanih razpadov in μ pričakovano število razpadov v tem časovnem obdobju. Slednjega dobimo iz razpadnega zakona $N(t) = N_0 \exp(-t/\tau)$:

$$\mu = N(0) - N(T) = N_0 \left[1 - \exp \left(-\frac{T}{\tau} \right) \right],$$

pri čemer je N_0 začetno število radioaktivnih jeder in τ njihov razpadni čas.

Število radioaktivnih razpadov radionuklidov v vsakem razdelku i v času meritve torej opisuje Poissonova porazdelitev. V razpadu nastane pozitron, ki ob anihilaciji ustvari kolinearni žarek fotonov. Nastala fotona nimata preferenčne smeri leta: porazdelitev po kotu izseva je enakomerna. Zato predvidevamo, da bo število fotonov iz razdelka i , ki prispejo na detektorski par j , tudi porazdeljeno po Poissonovi porazdelitvi. Enako bo veljalo za število koincidenz teh fotonov, ki ga



Slika 6. Shematični prikaz iterativne rekonstrukcije slike predmeta. Izračunamo projekcije trenutne ocene slike in jih primerjamo z merjenimi projekcijami prave slike. Razliko med ocenjenimi in pravimi vrednostmi nato uporabimo, da posodobimo oceno za sliko. Cikel ponavljamo, dokler ne dosežemo kriterijev za zaustavitev. Vir: [7].

označimo z n_{ij} . Parameter porazdelitve – pričakovano število koincidenč – pa dobimo z že znanim linearnim modelom: $\mu_{ij} = p_{ij}x_i$.

Funkcija verjetja je sorazmerna z verjetnostjo, da se zgodi določena meritev oz. realizacija spremenljivke y . Seveda bo odvisna tudi od porazdelitve radiofarmaka x_i , ki v model vstopi kot parameter. K vektorju meritve prispevajo signali iz vseh pikslov slike, zato moramo pri definiciji funkcije verjetja sešteti po vseh možnih kombinacijah prispevkov n_{ij} , ki dajo enak rezultat meritve y_j : $A = \{n_{ij}; \sum_i n_{ij} = y_j\}$. Verjetnostne porazdelitve n_{ij} so za različne i in j med sabo neodvisne, zato jih med sabo zmnožimo:

$$L(y|x) = \sum_A \prod_{i,j} \frac{e^{-\mu_{ij}} \mu_{ij}^{n_{ij}}}{n_{ij}!}. \quad (4)$$

3.4 Rekonstrukcijski algoritem

Končna rekonstruirana slika maksimizira funkcijo verjetja. Iskane vrednosti x bodo namreč takšne, da z največjo verjetnostjo producirajo vektor meritev y , če vemo, da je ta porazdeljen v skladu z enačbo (4). Povedano še drugače: v prostoru parametrov (oz. slik) x_i , iščemo takšno vrednost, da bo verjetnostna porazdelitev po možnih meritvah y_j imela maksimum v dejanski izmerjeni meritvi y_j . V maksimumu bo odvod po vrednostih slike enak 0:

$$\frac{\partial L(y|x)}{\partial x_k} = 0.$$

Ker ne vemo, koliko razpadov je k signalu v detektorskem paru j prispeval vsak od pikslov (torej števila n_{ij}), ampak samo koliko so prispevali vsi skupaj, $y_j = \sum_i n_{ij}$, funkcije $L(y|x)$ ne poznamo. Prav tako ne njenih odvodov – lahko jih le ocenimo. Naloge se lotimo iterativno, tako da začetni približek slike izboljšujemo, pri čemer sledimo gradientu funkcije verjetja, ki jo sproti posodabljam. Ta postopek izvedemo z algoritmom MLEM (ang. *Maximum Likelihood Expectation Maximization*), ki sestoji iz dveh korakov: najprej v koraku E (*Expectation*) ocenimo funkcijo verjetja na podlagi trenutne ocene slike in meritev. Nato v koraku M (*Maximization*) poiščemo maksimum novoizračunane funkcije verjetja. Vrednost x_i , pri kateri se maksimum nahaja, vzamemo za novo oceno slike. Potem se zopet vrnemo h koraku E. Algoritem izvajamo, dokler ne zadostimo konvergenčnim pogojem. Shematično je predstavljen na sliki 6.

Z iskanjem rešitve $\frac{\partial L(y|x)}{\partial x} = 0$ pridemo do iteracijske formule za približek slike:

$$x_k^{(l+1)} = \frac{x_k^{(l)}}{\sum_j p_{kj}} \sum_j p_{kj} \frac{y_j}{\sum_i p_{ij} x_i^{(l)} + \langle r_j \rangle}, \quad (5)$$

ki sta jo v svojem članku iz leta 1982 predstavila Shepp in Vardi [10]. To na prvi pogled zapleteno formulo je mogoče precej dobro intuitivno razumeti. Izmerjene projekcije y_j primerjamo z izrazom $\sum_i p_{ij} x_i^{(l)} + \langle r_j \rangle$, ki predstavlja projekcijo (ang. *forward projection*), torej meritev, ki bi jo (najverjetneje) povzročila trenutna ocena slike. Razmerja povratno projiciramo v prostor slik x_k (ang. *back projection*), tako da jih pomnožimo z ustreznimi verjetnostmi p_{kj} in seštejemo po vseh črtah odziva. Če je razmerje pri nekem j večje od 1, moramo skladno povečati vrednost vsakega slikovnega elementa k in obratno. To ponovimo za vsak j in s tem osvežimo sliko – dobimo $x_k^{(l+1)}$. Vsota $\sum_j p_{kj}$ predstavlja normalizacijsko konstanto, ki je, če smo sistemsko matriko predhodno že normalizirali, enaka 1. Ker je funkcija $\log(L(y|x))$ konveksna, bo algoritem vedno konvergirал k maksimumu.

3.5 Implementacija PSF

Zaenkrat nismo še nikjer uporabili znanja o vplivih na ločljivost, ki smo ga osvojili v poglavju 2.1. Nadejamo si, da bi lahko na ta račun še izboljšali kvaliteto slike. In res lahko to na precej enostaven način tudi naredimo. Za to bomo morali le nekoliko modificirati spoznani MLEM algoritem. Predpostavimo zaenkrat, da je razmazanje točkastega vira (torej funkcija PSF) neodvisno od lege. Tedaj bi zamegljeno sliko dobili tako, da bi porazdelitev radioframaka (če bi jo natančno poznali) konvoluirali s PSF. Zakaj govorimo o zameglitvi slike – mar nečemo narediti ravno obratno? Tu nam koristi povratna zanka našega algoritma. Če bomo namreč primerjali med sabo posnete projekcije in projicirane zamegljene slike, ter to razmerje, tako kot prej, povratno projicirali nazaj v prostor slik, bomo efektivno naredili obrat zameglitve – končna slika bo ostrejša.

Nova iteracijska formula se glasi:

$$x_k^{(l+1)} = \frac{x_k^{(l)}}{\sum_j p_{kj}} \sum_j p_{kj} \frac{y_j}{\sum_i p_{ij} [x_i^{(l)} * \text{PSF}] + \langle r_j \rangle},$$

kjer $*$ označuje konvolucijo slike s funkcijo PSF. S tem postopkom efektivno kompenziramo zameglitev, ki jo povzroča sistem, in izboljšamo ločljivost rekonstruirane slike. V praksi je lahko PSF tudi odvisna od lege, v tem primeru pa bi učinek zameglitve opisali z dodatnim členom v sistemski matriki.

3.6 Regularizacija

Zaenkrat od rekonstruirane slike pričakujemo le to, da nam maksimizira funkcijo verjetja. Vendar vsaka takšna rešitev morda ne bo smiselna. Po eni strani pri končnem številu izmerjenih dogodkov obstaja veliko porazdelitev z vsako (tudi največjo) verjetnostjo. Po drugi strani pa je prisoten tudi statistični šum, ki se mu algoritem lahko pretirano prilagaja. Od slike pričakujemo, da bo gladka in nenegativna. Ker si želimo omejiti prostor rešitev, bomo funkciji $L(y|x)$ dodali kazenski člen, ki "kaznuje" preveliko odstopanje od pričakovanih lastnosti slike. Pri tem moramo paziti, da je regularizator konveksen, ali pa kako drugače poskrbeti, da se ne ujamemo v lokalni maksimum. Alternativno lahko ta dodatni (kazenski) člen razumemo kot začetni približek za sliko. Ta lahko poleg informacij o šumu recimo vsebuje tudi položaj mej med različnimi tkivi, kjer se bo koncentracija verjetno spremenila. V uvodu smo omenili, da se sodobne PET naprave pogosto uporabljajo v povezavi s CT (računalniško tomografijo) ali MRI (magnetno resonanco). Poleg tega, da služijo kot

referenca sliki s PET in za računanje atenuacije, jih lahko vključimo tudi v sam proces rekonstrukcije prav prek regularizacije.

Z iterativno rekonstrukcijo reproducirana slika mnogo bolje odpravi šum kot nekatere prejšnje metode.³ Zaradi izboljšane kontrasta v klinični praksi prevladuje. Prav tako je bolj fleksibilna, saj lahko dodatne efekte simuliramo z vključitvijo novih členov v sistemsko matriko, je bolj odporna na pomanjkljive podatke in ne zahteva vseh projekcijskih kotov. Zato pa je MLEM algoritem zelo računsko zahteven. Konvergenčni pogoji morajo biti pametno izbrani, da ne prilagajamo slike šumu meritev.

4. Napredek tehnologije PET

Čeprav klinične slike s PET že dosegajo precej dobro natančnost, bi radi šli še korak dlje. Omenili smo že, da na žalost nimamo nadzora nad napako zaradi dosega pozitrona in nekolinearnosti. Zato pa lahko ločljivost izboljšamo z inovativno tehnologijo detektorjev in naprednejšimi rekonstrukcijskimi pristopi.

4.1 Natančnejši detektorji

Možnost izboljšave ločljivosti zaradi velikosti detektorskih elementov ponujajo t.i. monolitski kristali, ki niso ločeni na manjše elemente. Ker nimajo vnaprej določene širine detektorskih elementov, je njihova intrinzična ločljivost stvar rekonstrukcijskih metod. Na kristal so prav tako povezane sili-cijeve fotopomnoževalke, ki tokrat svetlobo lahko prejmejo iz katerega koli dela kristala. Na podlagi porazdelitve signala med posameznimi fotodetektorji lahko sklepamo, kje v kristalu se je zgodila absorpcija. To sicer zahteva več procesorskega časa, boljše kalibracijo naprave in rekonstrukcijske algoritme, hkrati pa omogoča boljše krajevno in energijsko ločljivost. Slabost monolitskih kristalov je zasičenje detektorja s fotoni pri veliki hitrosti dogodkov, kar poslabša natančnost določanja položaja dogodka in energijsko ločljivost.

DOI je danes eno od najpomembnejših področij raziskav, kar se tiče PET slikanja. Želimo si detektorje, ki bi zaznali, na kateri globini se je zgodila absorpcija. Zelo učinkovita izboljšava je namestitev fotodetektorjev na obe strani scintilacijskega kristala. Na ta način so dosegli celo resolucijo 2 mm (povzeto po [2]). V kristalu se scintilacijski fotoni izsevajo izotropno. Hkrati pa detektor, ki je blizu mesta izsevanja, zazna močnejši signal kot bolj oddaljen detektor. Če lahko zaznamo fotone na obeh straneh kristala, lahko iz jakosti signalov ocenimo globino interakcije. Dodatna možnost te konfiguracije je zelo natančno merjenje časovne razlike obeh signalov, ki nam prav tako pomaga določiti globino. Dvojni detektorji so uporabni tudi v monolitskih kristalih, njihova največja slabost pa je težavno konstruiranje naprav s fotodetektorji na notranji strani obroča in višja cena zaradi dvojnega števila fotodetektorjev.

4.2 Strojno učenje in deepPET

Poleg izpopolnjevanja algoritmov k izboljšavi rekonstrukcije prispeva tudi strojno učenje. V rekonstrukcijo lahko vstopi na različnih ravneh in z različnim odnosom do fizikalnih modelov. Na najenostavnejši ravni se uporablja za naknadno procesiranje rekonstruiranih slik, denimo za zmanjševanje šuma ali odstranjevanje artefaktov. Tu je poseg v fizikalni model minimalen. Naslednja možnost je uporaba nevronske mreže za optimizacijo fizikalnih napovedi (šuma, sipanja, ...). Že bolj integriran pristop je, da na kvalitetnih podatkih (z velikim številom izmerjenih koinciden) naučeni model uporabimo kot regularizator pri iterativni rekonstrukciji. Tako imenovane *unrolled*

³Pri tem mislimo predvsem na filtrirano povratno projekcijo.

metode razvijejo rekonstrukcijski algoritem v zaporedje korakov, ki jih nato obravnavajo kot plasti nevronske mreže. Na najbolj podatkovno usmerjenem koncu spektra pa so popolnoma direktne rekonstrukcije (deepPET), kjer se globoke nevronske mreže na podlagi velikih zbirk parov sinogram-slika naučijo neposredne preslikave iz meritev v končno sliko, brez eksplisitnega fizikalnega modela sistema (povzeto po [9]).

4.3 Hitri detektorji, TOF PET in direktno slikanje

Preboj v detektorski tehnologiji se dogaja tudi z razvojem hitrih detektorjev. Meritev časa preleta (angl. *time-of-flight*, TOF) žarkov γ z ločljivostjo velikostnega reda 100 ps, v katerem svetloba prepotuje 3 cm, nam omogoča, da približno določimo lego izvora sevanja na črti odziva in s tem dodatno zmanjšamo šum v rekonstruirani sliki [4]. Poleg tega dodatna časovna informacija relaksira zahtevo po popolnem kotnem vzorčenju, kar odpira možnosti za zasnovo naprav z odprto geometrijo, kot so skenerji z dvema paneloma [6]. Cilj razvoja hitrih detektorjev pa je doseči časovno ločljivost 10 ps, v katerem svetloba prepotuje zgolj 3 mm. Takšna natančnost omogoča, da dogodke lociramo vzdolž črte odziva. Meritve same nam vrnejo sliko porazdelitve, tomografska rekonstrukcija ni več potrebna. Ta vrsta slikanja se imenuje direktno slikanje s pozitronsko emisijo [8].

5. Zaključek

Spoznali smo, kako deluje slikanje PET. Temelji na radioaktivnem β^+ razpadu in anihilaciji pozitrona, ki je eden od razpadnih produktov. Beležimo koincidenčne fotone, nastale v anihilaciji, in s tem izmerimo projekcije. Trentuna ločljivost skenerjev se giblje okrog 4 mm in je omejena z vplivi, kot so doseg pozitronov, nekolinearnost anihilacije, velikost detektorjev in globina interakcije. Zanimalo nas je, kako iz meritev koincidencc rekonstruirati sliko porazdelitve radiofarmaka. Podrobneje je bila razložena iterativna metoda, ki zaradi svoje kakovosti v klinični praksi prevladuje. Glavna ideja pri tem je, da poiščemo tisto sliko, pri kateri je dana realizacija meritve najverjetnejša. Kot primer algoritma, ki najde rešitev, smo si ogledali algoritem MLEM. Prednost iterativne metode je njena natančnost v primerjavi s poprejšnjimi, slabost pa, da je računsko zelo zahtevna. Na koncu smo našli še kup obetavnih tehnoloških izboljšav, od monokristalnih in hitrih detektorjev do strojnega učenja in deepPET, ki bodo krojile prihodnost slikanja PET.

LITERATURA

- [1] A. Alessio, C.W. Stearns, S. Tong, S. Ross, S. Kohlmyer, A. Ganin, in P. Kinahan, *Application and evaluation of a measured spatially variant system model for PET image reconstruction*, IEEE Transactions on Medical Imaging **29** (2010), 938–949.
- [2] E. Berg in S.R. Cherry, *Innovations in instrumentation for positron emission tomography*, Seminars in Nuclear Medicine **48** (2018).
- [3] S.R. Cherry, J.A. Sorenson in M.E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine E-Book*, Saunders (2012).
- [4] M. Conti, *Focus on time-of-flight PET: The benefits of improved time resolution*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging **38** (2011), 1147–1157.
- [5] M. Dahlbom, *Physics of PET and SPECT Imaging*, Taylor and Francis Group, LLC (2017).
- [6] A. Gonzalez-Montoro, N. Pavón, J. Barberá, N. Cuarella, A.J. González, S. Jiménez-Serrano, A. Lucero, L. Moliner, D. Sánchez, K. Vidal, and J.M. Benlloch, *Design and proof of concept of a double-panel TOF-PET system*, EJNMMI Physics **11** (2024).
- [7] M. Kolstein, G. de Lorenzo, and M. Chmeissani, *Evaluation of list-mode ordered subset expectation maximization image reconstruction for pixelated solid-state Compton gamma camera with large number of channels*, Journal of Instrumentation **9** (2014).
- [8] S. Il Kwon, R. Ota, E. Berg, F. Hashimoto, K. Nakajima, I. Ogawa, Y. Tamagawa, T. Omura, T. Hasegawa, in S. Cherry, *Ultrafast timing enables reconstruction-free positron emission imaging*, Nature Photonics **15** (2021), 1–5.
- [9] A.J. Reader in B. Pan, *AI for PET image reconstruction*, British Journal of Radiology **96** (2023).
- [10] L.A. Shepp in Y. Vardi, *Maximum likelihood reconstruction for emission tomography*, IEEE Transactions on Medical Imaging **1** (1982), 113–122.