

Lentoaikapositroniemissiotomografia
Time-of-Flight Positron Emission Tomography

Jonna Kangasniemi
Pro gradu -tutkielma
Sovelletun fysiikan koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto, Sovelletun fysiikan laitos
17. helmikuuta 2022

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Luonnontieteiden ja metsätieteiden tiedekunta
Sovelletun fysiikan koulutusohjelma, laskennallinen fysiikka

Jonna Kangasniemi: LentoaikapositroniemiSSIOTOMOGRAFIA

Pro gradu -tutkielma, 49 sivua

Tutkielman ohjaajat: Ville Kolehmainen, Prof

Ville-Veikko Wettenhovi, FT

Marko Vauhkonen, Prof

Helmikuu 2022

Avainsanat: positroniemiSSIOTOMOGRAFIA, PET, lentoaikapositroniemiSSIOTOMOGRAFIA,
TOF-PET, kuvanmuodostusalgoritmi, tomografia

Tiivistelmä

PositroniemiSSIOTOMOGRAFIA (PET, engl. *Positron emission tomography*) on lääketieteellinen kuvantamismenetelmä, jonka sovellukset ovat pääasiassa kardiologiassa, neurologiassa ja onkologiassa. PET:n avulla voidaan tutkia kohteen toiminnallisia ominaisuuksia, kuten potilaan aineenvaihduntaa ja eri sairauksien aiheuttamia muutoksia. PET-kuvantaminen perustuu kahden annihilaatiofotonin samanaikaiseen havaitsemiseen, jotka syntyvät kohteeseen injektoidun radioaktiivisen lääkeaineen hajoamisen seurauksena. Menetelmän haasteena on sen käänteisongelman huonokuntoisuus, jolloin pieni virhe mittausdatassa voi aiheuttaa suuria virheitä ongelman ratkaisuun. Huonokuntoisuuden vuoksi, esimerkiksi suurikokoisia kohteita tai erityisen pieniä kohteita kuvattaessa, PET-kuvien laatu voi kärsiä. Näin ollen parempilaatuisille PET-kuville on kysyntää.

Lentoajalla (TOF, engl. *time of flight*) tarkoitetaan annihiloituneen fotoniparin fotonien saapumisaikojen välistä aikaeroa. TOF-tiedon lisääminen PET:n kuvarekonstruktioon parantaa PET-kuvien laatua, sillä se pienentää käänteisongelman huonokuntoisuutta. TOF:lla pystytään parantamaan rekonstruktio-kuvan laatua etenkin suuria kohteita kuvattaessa. Lisäksi sillä voidaan parantaa pienten kohteiden havaitsemistodennäköisyyttä. Toisaalta, jos PET-kuvien laatu halutaan pitää ennallaan, TOF-tietoa voidaan hyödyntää esimerkiksi kuvausajan lyhentämiseen tai lääkeannoksen pienentämiseen.

Tässä pro gradu -tutkielmassa toteutettiin kaksiulotteinen TOF-PET-kuvanmuodostusalgoritmi ja tarkasteltiin PET-laitteen aikaresoluution vaikutusta rekonstruktio-kuvan laatuun simuloitua dataa käyttäen. Lisäksi tutkielmassa tutkittiin TOF-binien ja TOF-painomatriisin integrointipisteiden määrän vaikutusta rekonstruktio-kuvan laatuun. Tuloksissa havaittiin, että kuvanlaatu parani aikaresoluution parantuessa. Lisäksi työssä havaittiin, että binien määrän kasvattaminen paransi kuvanlaatua siihen saakka, kunnes yhden binin leveys oli maksimissaan käytetyn aikatarkkuuden levyinen ja binien yhteisleveys oli kuva-alueen halkaisijan levyinen. TOF-painomatriisin integrointipisteiden määrä ei puolestaan vaikuttanut merkittävästi rekonstruktio-kuvan laatuun.

Abstract

Positron emission tomography (PET) is a medical imaging technique which has applications for example in cardiology, neurology, and oncology. PET can be used to study functional properties of a target such as metabolic processes of a patient and how they are affected by different diseases. PET imaging is based on simultaneous detection of two annihilated photons following a radioactive decay of injected radiopharmaceutical. The reconstruction of PET image is ill-posed inverse problem which means that a small error in the measurements can cause large errors in the solution. The ill-posedness of the problem can decrease the resolution of the reconstructed image for example in the situations when imaging targets are bigger than usual. Therefore, better image resolution for PET imaging is needed.

The difference of the arrival times of the annihilated photon pair is called a time-of-flight (TOF). When TOF information is added to the image reconstruction, it reduces the ill-posedness of the inverse problem and therefore improves the resolution of the reconstructed images. TOF information can be used to enhance the image resolution especially when imaging large targets. Furthermore, it can be used to improve the probability to detect small targets. However, if the image resolution is not an issue, TOF information can be used, for example, to reduce the imaging time or the dose of the radiopharmaceutical.

In this thesis, a two-dimensional TOF-PET image reconstruction algorithm was implemented and the effect of time resolution to the image resolution was studied using simulated data. In addition, the effect of the number of bins and the number of integration points of TOF weight matrix was analyzed. The results shows that image resolution enhanced when time resolution was improved. In addition, when then number of bins was increased the image resolution improved until the overall width of the bins was equal to the diameter of the field of view and the width of one bin was smaller than the time resolution of the PET device. Nevertheless, increasing the number of integration point seemed to have only a minor effect to the resolution of the reconstructed image.

Esipuhe

Tämä pro gradu -tutkielma on tehty Itä-Suomen yliopistossa sovelletun fysiikan laitoksella Laskennallisen fysiikan ja inversio-ongelmien tutkimusryhmässä.

Kiitos ohjaajilleni tutkijatohtori Ville-Veikko Wettenhoville, FT, professori Ville Kolehmaiselle, FT sekä professori Marko Vauhkoselle. Ilman teidän asiantuntevaa ohjausta ja kannustusta tämä tutkielma ei olisi valmistunut. Kiitos myös kaikille ystäville ja perheenjäsenilleni, jotka ovat tukeneet ja hauskuuttaneet minua opiskelujeni aikana. Lopuksi haluan kiittää avopuolisoani Joonas Kososta sekä koiraamme Pifua tuesta ja seurasta sekä pitkistä lenkeistä lumisateessa.

Kuopiossa helmikuussa 2022

Jonna Kangasniemi

Sisällys

1	Johdanto	2
2	Positroniemissiotomografia	4
2.1	Laitteisto	6
2.1.1	Tuikeilmaisoin	6
2.1.2	Valoilmaisoin	7
2.2	Datan käsittely	9
2.2.1	Datan tallentaminen	9
2.2.2	Datan korjaukset	11
3	Lentoaikapositroniemissiotomografia	13
3.1	Lentoaikalisäyksen edut	14
3.2	Aikatarkkuus	15
3.2.1	Aikatarkkuuden kehitys	16
3.3	Datan käsittely	18
3.3.1	Datan tallentaminen	18
3.3.2	Lentoaikabinit	18
3.3.3	Datan korjaukset	20
3.4	Lääketieteen sovellukset	21
3.5	Tulevaisuuden näkymä	23
4	Kuvarekonstruktio	24
4.1	Iteratiivinen rekonstruktio	24
4.2	Systeemimatriisi	25
4.3	Painomatriisi	26
5	Materiaalit ja menetelmät	28
5.1	Lentoaikabinien muodostus	28
5.2	Painomatriisin toteutus	29
5.3	Simulaatiot	30
5.4	Maximum-likelihood expectation-maximization -menetelmä	30
5.5	Kuvien vertailu	30
6	Tulokset	32
6.1	Aikatarkkuuden vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun	32
6.2	Binien määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun	37
6.3	Integrintipisteiden määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun	39
7	Pohdinta	40
7.1	Aikatarkkuuden vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun	40
7.2	Binien määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun	42
7.3	Integrintipisteiden määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun	42
7.4	Tulevaisuus	43
8	Johtopäätökset	44
	Viitteet	45

1 Johdanto

Positroniemissiotomografia (PET, engl. *positron emission tomography*) on lääketieteellinen kuvantamismenetelmä, joka esiteltiin ensimmäisen kerran 1980-luvulla [1]. Kliinisellä PET-kuvantamisella voidaan tutkia kohteen toiminallisia ominaisuuksia, kuten potilaan aineenvaihduntaa ja eri sairauksien aiheuttamia muutoksia [2]. Kliiniset PET-laitteet yhdistetään usein tietokonetomografia (TT) tai magneettikuvaus (MRI, *magnetic resonance imaging*) -laitteen kanssa, jolloin saadaan tietoa myös kohteen anatomisesta rakenteesta [3]. Ensimmäinen hybridi PET/TT-laitte otettiin käyttöön vuonna 1998 [4]. PET-kuvantamisen sovellukset ovat pääasiassa kardiologiassa, neurologiassa ja onkologiassa, ja sitä käytetään päivittäin esimerkiksi eri sairauksien, kuten syöpien, diagnosoinnissa [1, 5].

Monien syöpien tunnusmerkkinä on kasvanut glukoosin kulutus syöpäkasvaimessa. PET:ssä käytettävät biomerkkiaineet, eli radioaktiivisia isotooppeja sisältävät lääkeaineet, hajoavat positroniemissiolla, missä hajoamistuotteena syntyy kaksi kohtisuorassa toisiaan vastaan liikkuvaa fotonia. Tällainen lääkeaine on esimerkiksi fluoro-deoksiglukoosi (FDG), joka hakeutuu kohteisiin, joiden glukoosin kulutus on suuri. Näin ollen sitä voidaan käyttää esimerkiksi syöpien havaitsemiseen. Käytännössä PET-kuvauksessa potilaaseen injektoidaan aluksi lääkeainetta, joka hakeutuu kohdekudokseen. Tämän jälkeen kuvaus suoritetaan yleensä 60 minuutin sisällä [6, 7]. Lopuksi mitatusta datasta pyritään selvittämään radiomerkkiaineen jakauma kohteessa esimerkiksi iteratiivisilla kuvan rekonstruktio menetelmillä. PET-kuvantamisen haasteena on sen käänteisongelman huonokuntoisuus, jolloin pieni virhe mittausdatassa voi aiheuttaa suuria virheitä ongelman ratkaisuun. Ongelman huonokuntoisuus voi näkyä esimerkiksi heikkona kuvanlaatu ja esimerkiksi pieniä kohteita kuvanettaessa paremmalle kuvanlaadulle on kysyntää [8, 9, 10].

Lentoajalla (TOF, engl. *Time of flight*) tarkoitetaan positroniemissiossa syntyneiden fotoniparin fotonien välistä aikaeroa. TOF-tiedon lisääminen PET:n kuvarekonstruktioon parantaa rekonstruktioiden laatua, sillä TOF:n sisältämä paikkatieto pienentää käänteisongelman huonokuntoisuutta. Edelleen TOF-rekonstruktioiden parempi kuvanlaatu parantaa pienten kohteiden havaitsemistodennäköisyyttä. Lisäksi TOF:n tuoma hyöty on suurempi suurikokoisten kohteiden kohdalla, joiden rekonstruktioiden kuvanlaatu on perinteisessä PET:ssä normaalia huonompi. Lääketieteessä ollaan yleisesti kiinnostuneita potilaiden ja hoitohenkilökunnan radioaktiivisen kuorman pienentämisestä. Täten myös PET-kuvantamisen kohdalla ollaan kiinnostuneita sen aiheuttamaa radioaktiivista kuorman pienentämisestä. PET-kuvaus on myös kallis ja potilaalle epämieluisa toimenpide pitkän kuvausajan vuoksi. Näin ollen, jos kuvanlaatu halutaan pitää entisellään, TOF-PET:ä voidaan käyttää lyhentämään kuvausaikaa tai pienentämään lääkeannoksen suuruutta [11, 12].

Tässä tutkielmassa muodostettiin kaksiulotteinen TOF-PET-kuvanmuodostus algoritmi, ja tarkasteltiin aikatarkkuuden vaikutusta rekonstruktioiden kuvanlaatuun simuloitua dataa käyttäen. Lisäksi tutkielmassa tarkasteltiin TOF-binien ja TOF-painomatriisin integrointipisteiden määrän vaikutusta rekonstruktio kuvan laatuun. Työn hypoteesinä oli, että kuvanlaatu paranee, kun aikatarkkuus paranee. Tutkielmassa havaittiin, että TOF-PET-kuvien laatu parani, kun aikatarkkuus parani. Lisäk-

si binien määrän lisääminen paransi kuvanlaatua tiettyyn arvoon saakka, jonka jälkeen binien lisääminen ei vaikuttanut kuvanlaatuun. Vastaavasti TOF-painomatriisiin integrointipisteiden määrällä ei ollut suurta vaikutusta rekonstruktioiden kuvanlaatuun. Tulevaisuudessa muodostettuun TOF-PET-algoritmiin voitaisiin lisätä tarvittavat datan korjaukset, ja työssä tehdyt vertailut voitaisiin toistaa kokeellisella datalla.

2 Positroniemissiotomografia

Radioaktiivisesti epävakaan atomin, eli radionuklidin, epävakaan olemus johtuu sen ylimääräisestä energiasta tai protonien ja neutronien epäsopivasta yhdistelmästä. Radioaktiivisella hajoamisella tarkoitetaan radionuklidin spontaania reaktiota, jossa epävakaan atomin ydin muuttuu toiseksi vakaammaksi ytimeksi emittoimalla hiukkasia ja/tai fotoneita samalla vapauttaen energiaa. Radioaktiivisen näytteen atomit hajoavat satunnaisesti, joten ei siis tiedetä, milloin yksittäinen atomi hajoaa. Näytteen atomien keskimääräinen hajoaminen voidaan kuitenkin määrittää. Näytteen keskimääräinen hajoamisnopeus, eli aktiivisuus, kuvaa kuinka paljon ytimiä hajoaa tiettyä ajanjaksoa kohden. Hajoamisen seurauksena radioaktiivisen aineen aktiivisuus pienenee hajoamisyhtälön mukaisesti, joka on muotoa

$$A(t) = A_0 \exp(-\lambda t) , \quad (1)$$

missä A_0 on aktiivisuus alussa, λ on hajoamisvakio ja t on aika [9, 10].

Positroniemissiolla tarkoitetaan tapahtumaa, jossa epävakaan ytimen protoni p^+ muuttuu neutroniksi n emittoiden positiivisesti varautuneen hiukkasen e^+ (positroni) ja neutriinon ν . Tapahtuma voidaan esittää kaaviona seuraavasti

$$p^+ \rightarrow n + e^+ + \nu . \quad (2)$$

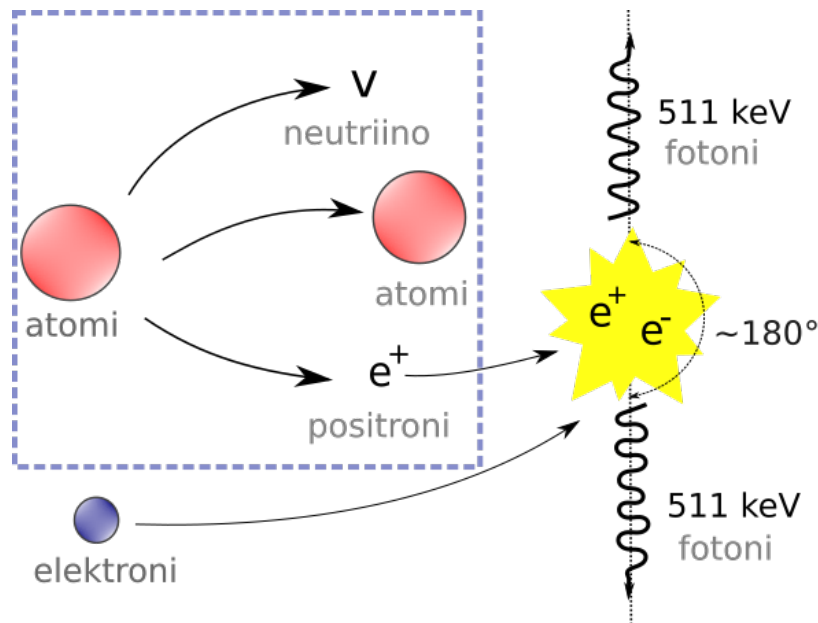
Koska neutroni on yhden elektronimassan (vastaa lepoenergiassa 511 keV) painavampi kuin protoni, yhtälön (2) oikea puoli on kaksi elektronimassaa enemmän kuin vasen puoli. Näin ollen energian säilymislain perusteella positroniemission siirtymäenergian tulee olla vähintään ($2 \times 511 \text{ keV} = 1022 \text{ keV}$), josta ylijäänyt siirtymäenergia jakautuu positronille ja neutriinolle liike-energiaksi [9, 10].

Emittoitunut positroni liikkuu väliaineessa tietyn matkan (positronikantama) menettäen energiaansa vuorovaikuttamalla väliaineen atomien elektronien kanssa. Kun positroni on lähes pysähtynyt, positroni ja väliaineen elektroni annihiloituvat vuorovaikuttaessaan toistensa kanssa muodostaen kaksi fotonia (kuva 1). Yhtä elektronia tai positronia vastaava energia voidaan laskea Einsteinin yhtälöllä, joka on muotoa

$$E = m_e c^2 = 0,9108 \cdot 10^{-30} \text{ kg} \cdot \left(2,998 \cdot 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}}\right)^2 \approx 511 \text{ keV} , \quad (3)$$

missä m_e on yhden elektronin tai positronin lepomassa ja c on valonnopeus tyhjiössä. Näin ollen energian säilymislain nojalla annihilaatiossa muodostuu kaksi 511 keV fotonia, jotka liikkuvat toisiinsa nähden vastakkaisiin suuntiin 180° kulmassa liikemäärän säilymislain mukaisesti. Koska positroni ja elektroni eivät ole täysin pysähdyksissä ennen annihiloitumista syntyneiden fotonien välinen kulma voi poiketa 180° muutaman asteen kymmenesosan. Positroniemissiotomografia (PET) perustuu näiden kahden annihiloituneen fotonin havaitsemiseen [9, 10].

Syntyneet fotonit vuorovaikuttavat väliaineen kanssa pääosin kolmella eri tavalla: parinmuodostuksella, valosähköisellä ilmiöllä tai Comptonin sironnalla. Parinmuodostuksessa fotonit vuorovaikuttaa väliaineen atomin nuklidin kanssa muodostaen positronin ja elektronin. Positroniemissiossa syntyneet fotonit eivät vuorovaikuta väliaineen



Kuva 1: Havainnollistava kuva β^+ -hajoamisesta, missä atomin hajoamisen seurauksena syntynyt positroni vuorovaikuttaa väliaineen elektronin kanssa muodostaen kaksi kohtisuorassa toisiaan vasten liikuvaa 511 keV:n fotonia. Kuva on muokattu lähteestä [9].

kanssa parinmuodostuksella, koska parinmuodostuksessa fotonin energian tulee olla yli 1022 keV. Valosähköisessä ilmiössä fotonin vuorovaikuttaa väliaineen atomin kanssa törmäyksessä, jonka seurauksena fotonin energia siirtyy kokonaan väliaineen atomin (sisäkuoren) elektronille irrottaen kyseisen elektronin. Osa fotonin energiasta kuluu elektronin irrottamiseen, ja loput jäävät irronneen elektronin liike-energiaksi. Lopuksi ulomman kuoren elektroni siirtyy irronneen elektronin paikalle, jonka seurauksena vapautuu karakteristista röntgensäteilyä. Valosähköisen ilmiön tapahtumisen todennäköisyys pienenee, kun fotonin energia kasvaa. Ihmiskudoksessa valosähköisen ilmiön osuus on hyvin pieni fotonien vuorovakutustavoista PET:n energioilla [9, 10].

Comptonin siroinnassa fotonin vuorovaikuttaa väliaineen atomin uloimman kuoren elektronin kanssa, jolloin osa fotonin energiasta siirtyy ulokkuoren elektronille irrottaen sen. Vuorovaikutuksen seurauksena osa fotonin luovuttamasta energiasta kuluu elektronin irrottamiseen ja osa sen liike-energiaksi. Sironnut fotonin voi edelleen energiastaan ja paikastaan riippuen joko siirtä uudelleen Comptonin siroinnalla, vuorovaikuttaa väliaineen kanssa muulla tavoin tai poistua väliaineesta ilman vuorovaikutusta [9, 10].

Fotonin vaimenemisella tarkoitetaan yllä esitettyjen vuorovaikutustapojen yhteisvaikutusta fotonien vaimenemiseen (väliaineessa). Koska PET kuvantamisessa parinmuodostus ei ole merkittävässä roolissa, syntyneiden fotonien lineaarinen vaimennuskerroin μ voidaan approksimoida seuraavaasti

$$\mu \approx \mu_{\text{vs}} + \mu_{\text{c}} , \quad (4)$$

missä μ_{vs} on valosähköisen ilmiön vaikutus ja μ_{c} on Comptonin siroinnan vaikutus.

Comptonin sironta aiheuttaa myös annihilaatofotonien vaimenemista, joka tulee ottaa huomioon PET-datan korjauksissa (kappale 2.2.2). Säteilyn vaimenemista väliaineessa kuvaa Beer-Lambertin laki, joka on muotoa

$$I(t) = I_0 \exp(-\mu x) , \quad (5)$$

missä I_0 on säteilyn intensiteetti alussa, x on säteilyn kulkema matka ja $I(t)$ on säteilyn intensiteetti ajan hetkellä t [9, 10].

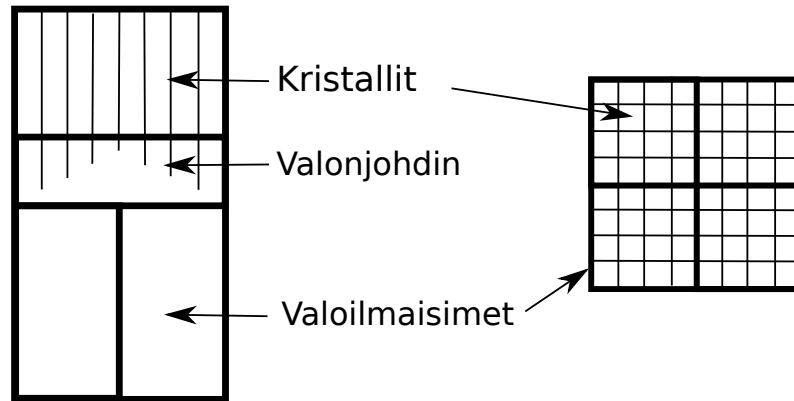
2.1 Laitteisto

PET-laite koostuu kolmesta pääkomponentista: säteilyilmaisimesta, valoilmaisimesta ja elektroniikasta, joka liittyy näkyvän valon aiheuttaman sähköisen signaalin muokkaukseen, vahvistamiseen, erotteluun ja aikaleimaukseen [2, 12]. Säteilyilmaisimia on kolmenlaisia: kaasukammioita, puolijohdeilmaisimia ja tuikeilmaisimia, joista PET-laitteissa yleisin on tuikeilmaisimien. Tuikeilmaisimen kristalli muuttaa korkeaenergistien 511 keV:n fotonien energian valoksi, jonka jälkeen valo siirtyy valonjohtimeen ja siitä edelleen valoilmaisimeen, jossa näkyvä valo muutetaan sähköiseksi signaaliksi [13, 14].

2.1.1 Tuikeilmaisimien

Yleisin PET-laitteissa käytetty tuikeilmaisimien on epäorgaaninen kristalli (tuikeaine), joka emittoi näkyvän valon tai ultravioletin valon tuikefotoneja vuorovaikuttaessaan annihilaatofotonien kanssa tuikeilmaisimissa [3, 8, 14]. Annihilaatofotonit vuorovaikuttavat ilmaisimen tuikeaineessa Rayleigh, Comptonin ja valosähköisen ilmiön kautta. PET:n energian tasolla vain Comptonin sironta ja valosähköinen ilmiö vapauttavat energiaa ilmaisimissa, joten Rayleigh-sironta voidaan jättää huomioida. Kristallissa annihilaatofotoni siirtää energiansa Comptonin sironnan kautta [8]. Absorboitunut energia nostaa kristallin energiatasoa (virittäytyminen), joka purkautuessaan (fluoresenssi) emittoi matalaenergisiiä tuikefotoneja noin 10^4 kappaletta [8, 14]. Syntyneen tuikepulssin kesto on noin $10^{-2} - 10^{-1}$ s, ja se tulee voida havaita valoilmaisimella huoneenlämmössä [3, 14].

Tuikeaineet voivat olla orgaanisia, muovisia, nestemäisiä tai epäorgaanisia. Kuitenkin kaikki nykyiset kaupalliset PET-laitteet käyttävät epäorgaanisia kristalleja [8]. Tuikeaineet ovat yleensä tiheitä, niillä on suuri järjestysluku Z , hyvä energiatarkkuus 511 keV:n kohdalla, joka pienentää sironnan vaikutusta, ja korkea valotuotto, joka parantaa tunnistamista ja aikatarkkuutta [15]. Suuri järjestysluku Z mahdollistaa hyvän havaitsemistehokkuuden ja valosähköisen osuuden, sillä se parantaa tuikeaineen todennäköisyyttä vuorovaikuttaa annihilaatofotonien kanssa ja todennäköisyyttä valosähköiseen vuorovaikutukseen Comptonin sironnan sijaan [11]. Edellä mainitut ominaisuudet vaikuttavat suoraan rekonstruktio kuvan kontrastiin [3, 15]. Aikatarkkuuden tärkeimpiä tekijöitä ovat puolestaan tuikeaineen nousuaika, hajoamisaika ja absoluuttinen valotuotto. Nousuaika ja hajoamisaika määrittävät tuikeaineen ajoitusominaisuuksia, joiden lisäksi aikatarkkuus riippuu myös havaittujen valofotonien määrästä [15].



Kuva 2: Vasemmalla on esitetty tuikeilmaisimien kristallien matriisilohkojärjestys sivusuunnassa ja oikealla sama kristallien päältä. Kuva ei ole oikeassa skaalassa. Kuva on muokattu lähteestä [14].

Tuikeilmaisimen tärkeimmät ominaisuudet ovat annihilaatiofotonien pysäytysteho, fluoresenssin elinikä, valotuotto ja (sisäinen) energiatarkkuus. Pysäytysteholla tarkoitetaan keskimääräistä matkaa, jonka annihilaatiofotoni kulkee kristallissa, ennen kuin se siirtää sille koko energiansa [14]. Pysäytysteho riippuu annihilaatiofotonien vaimennuskertoimesta ilmaisimen tuikeaineessa, ja se määrittää laitteen havaitsemisherkkyyden. Fluoresenssin eliniällä tarkoitetaan aikaa, joka tuikeaineella kuluu viritymisen jälkeen ennen kuin varaus purkautuu. Fluorenssin elinikä vaikuttaa ilmaisimen havaitsemistehokkuuteen, joka kuvaa sen kykyä havaita yksittäisiä annihilaatiofotoneita. Tuikeaineen valotuotto taas määrittää ilmaisimen energiatehokkuuden [8], joka kuvaa sen kykyä muuttaa annihilaatiofotonien luovuttama energia tuikefotoneiksi. Tuikeilmaisimen ennergiatarkkuus puolestaan vaikuttaa laitteen kykyyn hylätä ei-toivottuja sirontatapahtumia [15]. Tuikeilmaisimen ominaisuudet vaikuttavat siis suoraan laitteen herkkyyteen, eli sen kykyyn havaita annihilaatiofotoneita, ja avaruudelliseen tarkkuuteen [11, 14]. Näiden lisäksi tuikeilmaisimen suorituskykyyn vaikuttavat mm. tuikeilmaisimen kristallin muoto ja tuikeilmaisimen ja valoilmaisimen välinen kytkentätapa [16]. Tyypillisesti sormimaiset kristallit järjestetään muutaman millimetrin kokoiisiin matriisilohkoihin (kuva 2), joiden koko määrittää laitteen avaruudellisen tarkkuuden. Pituudeltaan kristallit ovat yleensä pitkiä, muutaman senttimetrin luokkaa, joka mahdollistaa hyvän havaitsemistehokkuuden [3, 15].

2.1.2 Valoilmaisin

Valoilmaisimet havaitsevat säteilyilmaisimien lähettämät (näkyvän valon) fotonit ja muuttavat ne sähköisiksi signaaleiksi. Tämän jälkeen syntynyt signaali vahvistetaan, ja vahvistuneesta signaalista mitataan tuikefotonien määrä [8, 14]. Aiemmin tyypillisin PET-kuvantamisessa käytetty valoilmaisin oli valomonistinputki (PMT, engl. *photomultiplier tube*), joka on vanhin ja luotettava menetelmä tuikefotonien havaitsemiseen ja mittaamiseen. Valomonistinputket koostuvat tyhjiökoteloista, jonka sisäänkäyntiikkunassa on ohut valokatodi. Saapuva tuikefotoni luovuttaa energiansa valokatodille, jonka seurauksena valokatodilta vapautuu elektroneja. Jos valoelektronin energia on tarpeeksi suuri, se voi irrottautua valokatodin pintapotentialista, jonka jälkeen

se kiihdytetään sähkökentässä läheiselle dynodille, jonka potentiaali on valokatodiin verrattuna positiivinen. Dynodilla elektronin kasvanut energia aiheuttaa uusien elektronien emission. Kiihdyttämistä ja emissiota toistetaan useiden dynodien avulla, kunnes signaali on voimistunut tarpeeksi (yleensä miljoonakertainen viimeisellä dynodilla (anodi) katodiin verrattuna) [14].

Muodostuneen elektronisen signaalin amplitudi on verrannollinen tuikefotonien määrään (havaitun valon intensiteetti) ja näin ollen tuikekristalliin saapuneen energian määrään [8, 14]. Havaittujen konsidenssifotonien energialle voidaan siis valita kynnyssarvo, jonka ansiosta mittauksessa voidaan jättää huomiotta kohteen sisällä useasti sironneet fotonit, joiden energia on valittua kynnystä pienempi. PMT:n etuna on sen korkea hyötysuhde, vakaus ja vähäinen virhe sähköisen signaalin vahvistuksessa [8]. PMT:n heikkoutena on puolestaan sen matala emissioteho ja kvanttihyötysuhde sekä se, etteivät ne ole yhteensopivia magneettikentän kanssa. Kvanttihyötysuhteella tarkoitetaan valoelektronien karkaamista katodilta sen jälkeen, kun tuikefotoni on siirtänyt sille energiansa [14].

Pii-valomonistin (SiPM engl. *Silicon photomultiplier*) on puolijohdevaloilmaisin, joka kehitettiin 2000-luvun alussa. Tällä hetkellä erityisesti kliniset laitteet ovat suosineet niiden käyttöä [3, 17]. Pii-valomonistin koostuu pienten ($3 - 100 \mu\text{m}$ kokoisten) mikrosolujen 2D matriisista, jonka solut koostuvat useasta piikerroksesta, joihin on lisätty eri määrä epäpuhtautta kuten booria ja fosforikaasua [8, 18]. Matriisin mikrosolut ovat identtisiä ja toimivat itsenäisinä ilmaisimina, jotka kykenevät laskemaan yksittäisiä (tuike)fotoneita [18, 19]. Näin ollen niitä kutsutaan yhden fotonin “lumivyörydiodeiksi” (SPAD, engl. *Single photon avalanche photodiodes*). SPAD:it toimivat Geiger-tilassa, jolloin niiden esijännite on diodin läpilyöntijännitettä suurempi [12, 16, 19]. Geiger-tilassa kaikki SPAD:n herkällä alueella tapahtuvat (elektronin) tapahtumat aiheuttavat suuren varauksien virran, jonka vahvistus on jopa 10^6 alkuperäisestä [19]. Näin ollen kun fotoni osuu yhteen soluista, syntyy varauksien “lumivyöry”, joka aiheuttaa diskreetin signaalin [16]. Kaikki purkautuneiden solujen aiheuttamat samantyyppiset signaalit vastaavat yhdessä yhden tuikefotonin absorptiota [12, 16]. Signaali voidaan muodostaa esimerkiksi analogisesti tai digitaalisesti. Analogisessa SiPM:ssä Geiger-tilan signaalit summataan yhteen, jonka jälkeen se muutetaan elektroniseksi signaaliksi. Digitaalisessa SiPM:ssä yksittäisen solun signaali muutetaan ensin digitaaliseksi, jonka jälkeen sitä kerrotaan tuikefotonien aktivoimien mikrosolujen määrällä [16, 19].

SiMP:n vahvistus on samaa luokkaa PMT:n kanssa (noin 10^6) ja ajoitus on yhtä hyvä tai jopa parempi kuin PMT:lla [12]. SiPM:n pieni koko mahdollistaa yksi-yhteen kytkennän (yksi valoilmaisin kytketään yhteen tuikeilmaisimeen), joka parantaa sen ajoitusominaisuuksia ja avaruudellista tarkkuutta [17]. SiPM:n etuna on myös niiden kustomoitava muotoilu. SiPM:ien muokattava koko ja pakkaustapa sekä isojen SPAD-matriisien käyttö mahdollistavat ilmaisimien uuden kompaktin muotoilun, joka minimoi kristallien väliset raot (kuollut alue) tai jopa poistaa ne kokonaan [2]. Kuolleen alueen minimoiminen parantaa valoilmaisimen ajoitusominaisuuksia ja (tuike)fotonien havaitsemistehokkuutta [17]. Lisäksi SiPM:t ovat yhteensopivia MRI-laitteiden kanssa, joka mahdollistaa PET/MRI-laitteiden käytön ja kehityksen [20].

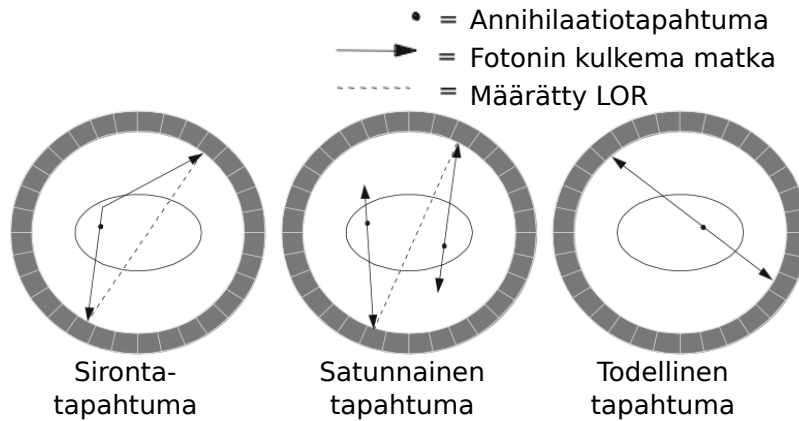
2.2 Datan käsittely

Datan käsittelyllä tarkoitetaan dataan tehtäviä muutoksia, joiden avulla kerätystä datasta saadaan informatiivista tietoa. PET-datan käsittely sisältää esimerkiksi datan tallentamisen, järjestelyn (esim. sinogrammin muodostaminen) ja datan korjaukset, jotka tehdään ennen rekonstruktiota tai sen aikana.

2.2.1 Datan tallentaminen

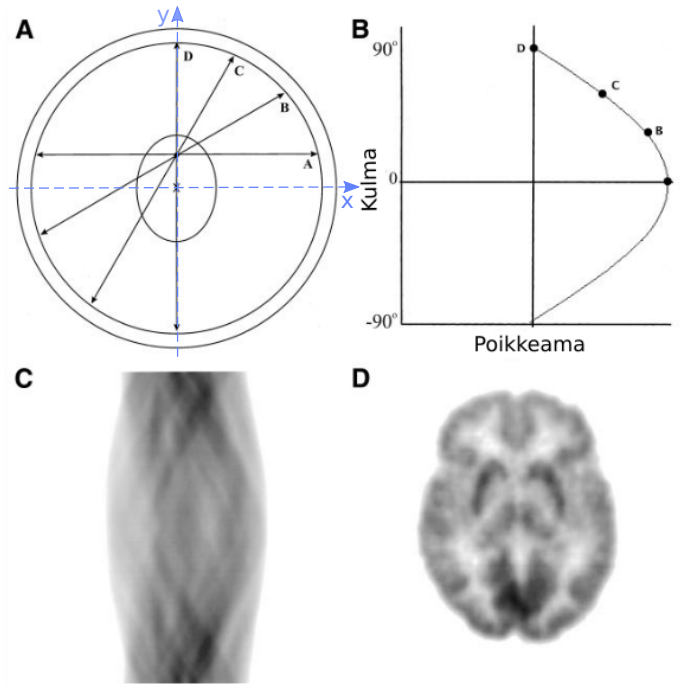
Annihilaatiossa fotonit emittoituvat vastakkaisiin suuntiin ja saapuvat vastakkaisille ilmaisimille eri aikaan. Vastakkaisten ilmaisimien välistä suoraa kutsutaan vastesuoraksi (LOR, engl. *Line of response*) [12]. Perinteinen PET-laite käyttää havaittujen fotonien saapumisaikojen välistä aikaeroa määrittämään ovatko kyseiset fotonit “aikakoinssidenssissa” ja näin ollen peräisin samasta positronielektroniparin annihilaatiosta [16]. Jos havaittu aikaero kyseisten fotonien välillä on pienempi kuin laitteen koinssidenssiaikaikkuna, fotonipari on peräisin hyväksytyyn kulman omaavalta vastesuoralta ja fotonien energiat ovat valitun energiaikkunan sisällä, kyseiset kaksi fotonia oletetaan olevan peräisin samasta annihilaatiotapahtumasta [9, 16]. Tyypillisesti koinssidenssiaikaikkunan leveys on 4 – 12 ns laitteesta riippuen [11, 21]. Perinteinen PET siis määrittää annihilaation paikan vastesuoran tarkkuudella, jolloin emission tapahtumapaikan todennäköisyys vastesuoran pikselissä riippuu säteen kulkemasta matkasta pikselin sisällä [11].

Kaikkia koinssidenssitapahtumia kutsutaan yhteisesti täsmällisiksi tapahtumiksi, jotka sisältävät todelliset, satunnaiset ja sirontatapahtumat (kuva 3) sekä monikoinssidenssitapahtumat. Todelliset koinssidenssitapahtumat sisältävät ne tapahtumat, joissa havaitut 511 keV fotonit ovat peräisin samasta annihilaatiotapahtumasta, ja havaittu asetetun aikaikkunan sisällä. Satunnaiset tapahtumat sisältävät ne tapahtumat, joissa eri annihilaatiotapahtumista olevat fotonit havaitaan ilmaisimiparilla saman aikaikkunan sisällä. Satunnaiset tapahtumat aiheuttavat kuvaan kohinaa. Sirontatapahtumat johtuvat annihilaatofotonien Comptonin sironnasta potilaan sisällä, missä toinen tai molemmat saman annihilaatiotapahtuman fotoneista siroavat ja sisältyvät edelleen ilmaisimiparin energiaikkunaan saman aikaikkunan sisällä. Kaksi sironnutta fotonia, jotka ovat peräisin eri annihilaatiotapahtumista luetaan satunnaisiin tapahtumiin. Sironneet tapahtumat aiheuttavat kuvaan korreloitunutta kohinaa. Monikoinssidenssi tapahtuu, kun enemmän kuin kaksi toisistaan riippumatonta 511 keV:n fotonia havaitaan koinssidenssissa eri ilmaisimilla saman aikaikkunan sisällä. Monikoinssidenssitapahtumat tapahtumat hylätään, sillä niiden paikantaminen on erittäin vaikeaa [9].



Kuva 3: Havainnollistava kuva eri tapahtumista, joita PET-laite tallentaa. Vasemmal- la on esitetty sirontatapahtuma, keskellä satunnainen tapahtuma ja oikealla todellinen tapahtuma. Kuviin on merkitty annihilaatiotapahtuman paikka pisteellä, annihilaatiototonien kulkemat matkat nuolilla ja määrätty vastesuorat katkoviivalla. Kuva on muokattu lähteestä [14].

PET-laitteen koinsidenssitapahtumat tallennetaan usein sinogrammimuodossa [9]. Sinogrammimuodossa kuva-alue asetetaan xy -koordinaatistoon siten, että sen keskipiste on origossa (kuva 4 A). Perinteisessä PET:ssä sinogrammin (2D) kukin sinogrammin elementti vastaa vastesuoran radiaalista etäisyyttä r kuva-alueen keskipisteestä ja kiertokulmaa ϕ xy -tasosta [9, 10]. Yksi sinogrammin elementti kuvaa siis havaittujen koinsidenssien määrää sitä vastaavalla LOR:lla. Sinogrammin muodostumista on havainnollistettu kuvassa 4. 3D-dataa vastaa Michelogrammi, joka saadaan kokoamalla 2D sinogrammit 3D matriisiksi. Sinogrammien koko riippuu laitteen ilmaisimien määrästä. Nykyaikaisten PET-laitteiden suuri aksiaalinen peittävyys ja hyvä avaruudellinen tarkkuus vaatii $10^4 - 10^5$ ilmaisinta [11]. Nykyään sinogrammimuodon sijaan voidaan käyttää myös listamuotoista dataa, jossa jokainen havaittu koinsidenssi tallennetaan omana tapahtumanaa sitä mukaa kun ne rekisteröidään [9, 10]. Listaan voidaan tallentaa jokaisesta tapahtumasta ilmaisimien paikkaleimat ja mm. annihilaatiototonien energiamäärä sekä niiden välinen aikaero.



Kuva 4: Kuvat A ja B havainnollistavat sinogrammin muodostamista. Kuvassa A on kuva-alue, johon on merkitty sinisellä xy -koordinaatisto ja kirjaimilla A-D neljä esimerkivastesuoraa. Kuva B havainnollistaa sinogrammia, johon on merkitty pisteillä vastesuorien A-D paikat. Kuvassa C on aivojen rekonstruktio kuvaa D vastaava sinogrammi. Muokattu lähteestä [22].

2.2.2 Datan korjaukset

PET-laitteesta saatu emissiodata käsitellään ennen rekonstruktiota tai rekonstruktion aikana, jotta erilaiset virhetekijät saadaan poistettua [11, 12]. Esikäsittely koostuu mm. normalisoinnista, satunnaisten ja sirontatapahtumien korjauksista sekä vaimennuskorjauksesta. Jos korjauksia ei tehdä tai ne ovat virheellisiä, ne aiheuttavat artefakteja rekonstruktiokuviin [11].

Normalisointi Normalisoinnilla pyritään minimoimaan PET-laitteen kristalliparien toimintakyvyn vaihtelun vaikutusta rekonstruktiokuvaan [20]. Kristalliparien toimintakyky vaihtelee esim. niiden välisen kulman ja yksittäisen ilmaisimen tehon mukaan [14]. Normalisointi tehdään joko yksittäiselle ilmaisimen vasteelle tai vastesuoralle [11]. Yksinkertaisimmillaan normalisointi voidaan tehdä käyttämällä niin kutsuttua suoraa normalisointia (engl. *direct normalization*), jossa emissiolähteenä voidaan käyttää esimerkiksi yhtenäistä sylinterin muotoista tasolähdettä tai pyörivää viivalähdettä. Normalisointi voidaan tehdä myös käyttäen esimerkiksi komponenttipohjaista menetelmää, jossa normalisointikertoimet jaetaan tekijöihin, joista kukin huomioi yhden muuttujan (kuten kristallin tehon vaihtelu ja eri geometriset muuttujat) vaikutuksen laitteen herkkyyteen [14].

Sirontakorjaus Sirontatapahtumien korjauksessa estimoidaan ja poistetaan sironneiden tapahtumien osuus [11]. Sirontakorjaus voidaan laskea esimerkiksi nopean Monte Carlo –menetelmän avulla, joka käyttää sirontajakauman määrittämiseen emisiojakaumaa ja tietokonetomografia (TT) -datasta saatavaa tiheyskarttaa [20]. Monte Carlo -menetelmä perustuu sironnan simuloimiseen, joka mahdollistaa siroamattomien ja sironneiden tapahtumien erottamisen projektiodatasta [14, 20].

Satunnaisten tapahtumien korjaus Vastaavasti kuin sirontatapahtumien kohdalla, myös satunnaisten tapahtumien korjauksessa estimoidaan ja poistetaan satunnaisten tapahtumien osuus [11]. Satunnaiset tapahtumat voidaan estimoida käyttäen esimerkiksi viivästyneen ikkunan menetelmää (engl. *delayed window method*) [20], joka on käytetyin satunnaisten tapahtumien estimointitapa. Menetelmässä käytetään toista aikaikkunaa, joka viivästytetään useaan kertaan koinsidenssiaikaikkunan verran. Tämän jälkeen datasta määritetään uudet koinsidenssitapahtumat muodostetulla viivästetyllä aikaikkunalla. Viivästyminen poistaa todelliset koinsidenssit, jolloin jäljelle jäävät koinsidenssit ovat satunnaisia. Lopuksi satunnaisten tapahtumien osuus poistetaan täsmällisistä tapahtumista, jolloin saadaan todellisten (ja sironneiden) tapahtumien osuus [14].

Vaimennuskorjaus Vaimennuskorjauksilla huomioidaan fotonien vaimeneminen kohdeessa [11]. Fotonit vaimenevat Beer-Lambertin lain mukaan, joka on esitetty yhtälössä (5). Vaimennuskorjauksissa käytettävä vaimennuskartta saadaan useimmiten PET/TT-laitteen TT-kuvasta. Vaihtoehtoisesti vaimennuskartta voidaan muodostaa myös PET/MRI-laitteen MRI-kuvasta [20, 23].

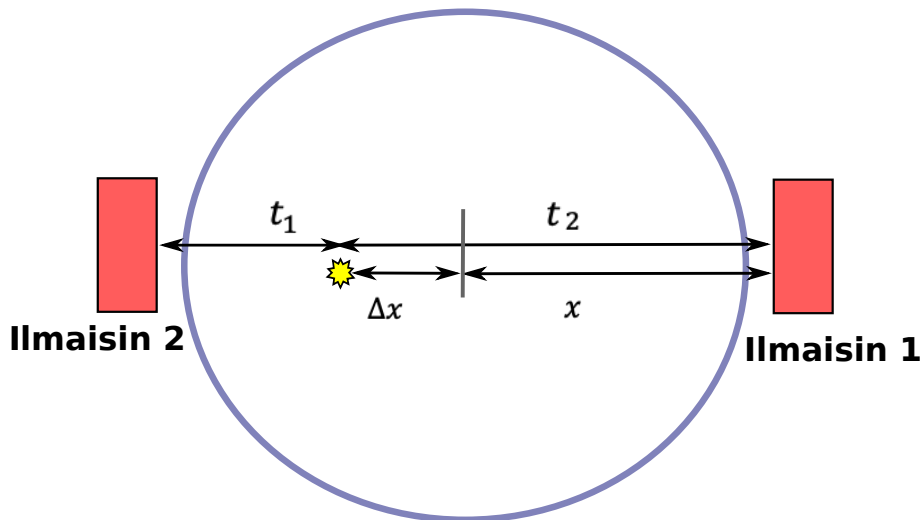
3 Lentoaikapositroniemissiotomografia

Lentoaikapositroniemissiotomografian (TOF-PET, engl. *Time-of-flight positron emission tomography*) hyödyt ja toteutettavuus havaittiin jo 1980-luvun alussa. Tällöin kehitettiin ensimmäiset rekonstruktio menetelmät ja PET-laitteiden prototyypit, joihin lisättiin myös TOF-ominaisuus [24, 25, 26, 27]. Kuitenkin siihen aikaan TOF-PET:n ongelmana oli muun muassa sopivien ilmaisimien ja matemaattisten algoritmien puute [27]. Nykypäivän nopeiden tukeaineiden, kehittyneen elektroniikan, halvemmän laskentavoiman ja kehittyneiden rekonstruktio menetelmien myötä TOF-PET:stä on muodostunut uusi standarditekniologia kaikille suurimmille kliinisten PET-laitteiden valmistajille [12]. TOF-PET:n merkittävin hyöty perinteiseen PET-teknologiaan verrattuna on rekonstruktio kuvan laadun parantuminen, joka johtuu siitä, että TOF-PET-laite paikantaa säteilylähteen kohteessa perinteistä PET-laitetta paremmin [9].

Koinsidenssifotonien saapumisaikojen välistä aikaeroa kutsutaan lentoajaksi (TOF, engl. *Time-of-flight*) [9]. TOF-tieto on verrannollinen fotonien kulkeman matkan eroon, jolloin se antaa tietoa annihilaation paikasta vastesuoralla [12]. Paikan epävarmuuden määrittää laitteen aikataarkkuus, joka määräytyy laitteen ominaisuuksien mukaan. Säteilylähteen paikantamisen tarkkuus on verrannollinen laitteen aikataarkkuuteen. Kuvassa 5 tarkastellaan ilmaisimiparia (Ilmaisim 1 ja Ilmaisim 2), jotka ovat yhtä kaukana kuva-alueen keskikohdasta (CFOV, engl. *center of field of view*) ja positronia, jonka annihilaation paikka on Δx :n etäisyydellä CFOV:sta. Toinen annihilaatiofotoneista kulkee matkan $x + \Delta x$ ajassa t_1 ja toinen kulkee matkan $x - \Delta x$ ajassa t_2 . Koska fotonit kulkevat valonnopeudella c , fotoniparin saapumisaikojen välinen ero on

$$\Delta t = t_1 - t_2 = \frac{2\Delta x}{c} . \quad (6)$$

Vastesuoran keskipisteen paikka x on tiedossa, mutta positronin annihilaation paikka vastesuoralla on tuntematon [9].



Kuva 5: Ilmaisimilla 1 ja 2 havaitun fotoniparin lentoaikaero $t_1 - t_2$ on verrannollinen sen paikan etäisyyteen Δx vastesuoran keskipisteestä. Muokattu lähteestä [9].

TOF-mittaukset havaitulle koinvidenssifotoniparille määritellään fotonien saapumisaian erona Δt , mutta käytännössä mitattu aika muutetaan etäisyydeksi Δx , joka kuvaa annihilaation paikkaa vastesuoralla [28]. Aikatarkkuutta käytetään rekonstruktioalgoritmin lokalisaation epävarmuusfunktiona [11]. Annihilaation paikka vastesuoralla paikannetaan asettamalla todennäköisin piste mitatun TOF-eron Δt osoittamaan paikkaan, joka voidaan laskea yhtälöstä (6)

$$\Delta x = \frac{c\Delta t}{2}, \quad (7)$$

ja valitsemalla laitteen aikatarkkuuden arvo todennäköisyysfunktion puoliarvoveveydeksi (FWHM, engl. *full width at half maximum*) [9, 11]. Yleensä todennäköisyysfunktiona käytetään Gaussin jakaumaa [11].

3.1 Lentoaikalisäyksen edut

TOF-tiedon lisääminen parantaa perinteisen PET:n todennäköisyysjakauman avaruudellista tarkkuutta [11]. Sen seurauksena perinteisiin PET-kuviin verrattuna TOF-PET-kuvien laatu on parempi, sillä niissä on vähemmän kohinaa, parempi kontrasti ja niiden sisältämien yksityiskohtien tarkkuus on parempi [12, 16, 29]. Kohinan pieneminen johtuu TOF-ominaisuuden taipumuksesta vähentää tilastollisen virheen kasautumista vastesuoralla rekonstruktion aikana [11, 12]. Lisäksi TOF-tiedon avulla satunnaiset tapahtumat voidaan erottaa paremmin oikeista tapahtumista, koska satunnaiset tapahtumat sijoittuvat usein kuvattavan kohteen ulkopuolelle, jolloin ne eivät sisälly kuvan kohinaan ja kohinan määrä pienenee [20].

TOF-tiedon etuna on myös se, että iteratiivinen TOF-rekonstruktio suppenee perinteistä PET-rekonstruktiota nopeammin ja tasaisemmin lopulliseen rekonstruktiokuvaan, jolloin rekonstruktiossa tarvitaan vähemmän iteraatiokierroksia [12, 20]. TOF-rekonstruktion suppenemisnopeus riippuu laitteen aikatarkkuudesta. Mitä tarkempi laitteen aikatarkkuus on, sitä nopeammin TOF-rekonstruktio suppenee [16]. Tasaisempi suppeneminen johtuu siitä, ettei rekonstruktio ole niin riippuvainen kohteen koosta ja taustan aktiivisuudesta [20]. Kaiken kaikkiaan TOF-tiedon lisääminen parantaa kuvarekonstruktion luotettavuutta, sillä TOF-rekonstruktio kestää paremmin kaikkia mahdollisia ihmisen ja laitteen aiheuttamia virheitä ja jopa PET ja TT-laitteen välisiä epäsovivuusia [16, 20]. Esimerkiksi metallisten implanttien aiheuttamien artifaktien (PET/MRI), potilaan liikkeen aiheuttamien vääristymien, virheellisen normalisoinnin, huonosti estimoitujen sirontakorjauksien ja väärien vaimennuskorjauksien vaikutus on pienempi perinteisiin PET-kuviin verrattuna [11, 12, 20].

TOF-lisäyksen vaikutusta kuvanlaatuun voidaan arvioida käyttämällä samaa dataa sekä perinteisessä PET-rekonstruktiossa että TOF-PET-rekonstruktiossa [30]. Tämä on mahdollista, sillä TOF-PET-datalla voidaan muodostaa myös perinteinen PET-kuva jättämällä TOF-tieto huomiotta kuvanmuodostuksen aikana [20, 30]. TOF:n vaikutusta kuvanlaatuun estimoitiin jo 1980-luvun alussa käyttäen fantomeja ja analyttistä rekonstruktiota. Kuitenkin kvantitatiivisen ja pysyvän arvion tekeminen nyky-aikaisilla iteratiivisilla menetelmillä ja kliinistä potilasdataa käyttäen on haastavampaa. Ensinnäkin kliininen iteratiivinen rekonstruktio usein pysäytetään ennen kuin

se suppenee lopulliseen ratkaisuun. Toiseksi eri rekonstruktio menetelmien lopullinen ratkaisu ei ole välttämättä sama, etenkin tapauksissa, joissa data sisältää paljon kohinaa. Kolmanneksi vertailu on hankalaa, sillä TOF-PET-rekonstruktio suppenee perinteistä PET-rekonstruktioita nopeammin, jolloin vertailussa ei voida käyttää samaa iteraatiomäärää. Lisäksi potilasta kuvattaessa oikea ratkaisu on tuntematon [11]. Tästä huolimatta TOF-lisäyksen tuomalle hyödyllä on esitetty useita eri mittareita. Esitettyjen mittarien taustalla on kuitenkin useimmiten monia oletuksia, jotka rajoittavat niiden käyttöä ja paikkansapitävyyttä [11, 31]. Esimerkiksi suurin osa kirjallisuudessa esitetyistä TOF-hyödyn mittareista pitävät paikkaansa vain analyttisillä rekonstruktioalgoritmeilla muodostetuilla kuvilla, eikä niitä voi suoraan soveltaa iteratiivisiin menetelmiin, kuten maximum-likelihood expectation-maximization-algoritmiin (ML-EM) [31].

3.2 Aikatarkkuus

Kappaleessa 2.1 esitettyjen peristeisen PET-ilmaisimen vaatimuksien lisäksi TOF-ilmaisimella on oltava hyvä aikatarkkuus [11], jolla tarkoitetaan koinsidenssifotonien aikaeron määrittämisen tarkkuutta [12]. Mitattu ero havaitsemisajoissa on suoraan verrannollinen fotonien todelliseen lentoaikaeroon, jonka sisältämä mittausvirhe on laitteen aikatarkkuuden suuruinen. Laitteen aikatarkkuus voidaan määrittää kuvantamalla ilmaisiparin keskikohdassa sijaitsevaa pistelähdettä, jolloin aikatarkkuus on syntyneen TOF-jakauman puoliarvoleveys [11]. Laitteen aikatarkkuuteen vaikuttavat laitteen eri osat, kuten käytetyn kristallin materiaali, kristallin muoto, pinta ja heijastukset, ilmaisimen muotoilu, valojohtimet, valomonistinputki, laitteen elektroniikka sekä tuikeaineet ja tuikeilmaisimet [11, 12, 15, 20].

Hyvän aikatarkkuuden saavuttamiseksi TOF-PET:ssä käytetyn tuikeaineen tulee olla nopea ja sillä on oltava mahdollisimman korkea 511 keV:n fotonien pysäytysteho [20]. Tuikeaineen ominaisuuksien lisäksi tuikeilmaisimen aikatarkkuuteen vaikuttaa mm. valon heijastuminen kristallissa ja valonjohtimessa, jolloin myös kristallin pituus itsessään luo hajontaa valon kulkemaan matkaan ja TOF-tietoon [12, 15]. Kristallin leveys puolestaan aiheuttaa hajontaa valon kulkemassa matkassa ja näin ollen se aiheuttaa hajontaa myös kulkeutumisajassa [12]. Lisäksi kuollut alue, joka johtuu valonjohtimen tai tuikeaineen sekä valoilmaisimen osien epäsopivuudesta toisiinsa huonontaa laitteen aikatarkkuutta [15]. Ilmaisimen ajoituskyvyn lisäksi ilmaisimen tulee olla myös ajallisesti vakaa, sillä laitteen aikatarkkuus riippuu myös kalibroinnista ja ilmaisimen suorituskyvyn vaihtelusta [3, 17]. Nopean tuikeaineen lisäksi TOF-PET-laitteella tulee olla myös nopea valoilmaisin, jolla on hyvä ajoituskyky ja korkea kvanttihyötysuhde emittoituneiden fotonien aallonpituudella [20]. Tällä hetkellä iso osa TOF-PET-laitteista käyttävät SiPM:jä valoilmaisimina, koska muiden ominaisuuksien lisäksi niiden aikatarkkuus on parempi kuin esimerkiksi PTM:illä [12].

Yksi aikatarkkuuteen vaikuttava tekijä, joka on herättänyt kiinnostusta viime aikoina, on vuorovaikutussyvyyden (DOI, Depth-of-interaction) huomioiminen [20]. DOI:lla tarkoitetaan matkaa, jonka foton kulkee kristallissa, ennen kuin se luovuttaa sille kaiken energiansa. Tyypillisesti PET-laite ei mittaa DOI-tietoa, vaan energian luovuttamispaikka valitaan kristallin keskelle sen etureunaan [14]. Parallaksivirheellä

tarkoitetaan DOI-tiedon huomiotta jättämisestä aiheutuvaa virhettä, jonka johdosta vastesuora paikannetaan väärin silloin, kun absorptio tapahtuu myöhemmin ilmaisimessa tai toisessa ilmaisimessa [3, 32]. DOI-tiedon lisääminen minimoi paralaksivirheen vaikutusta [32]. TOF-PET:ssä DOI:n huomiotta jättäminen aiheuttaa epävarmuutta myös TOF-tietoon, koska fotonit kukevat eri matkan kristallissa [20]. Näin ollen DOI:n huomioimista voidaan käyttää parantamaan laitteen aikatarkkuutta. Esimerkiksi artikkelissa [33] on esitetty TOF-PET-mittausasetelma, johon on liittänyt DOI-ominaisuus. DOI:n lisääminen paransi aikatarkkuutta noin 300 pikosekunnista noin 150 pikosekuntiin [33].

3.2.1 Aikatarkkuuden kehitys

Ensimmäisen sukupolven kokeelliset PET-laitteet käyttävät tuikeaineenaan cesiumfluoridia (CsF) ja bariumfluoridia (BaF_2) [11], joiden hajoamisaika on lyhyt, mutta niitä rajoittavat niiden matala tiheys, valosähköinen osuus, ja valotuotto [12, 34]. Näin ollen kyseisten laitteiden herkkyys ja avaruudellinen tarkkuus on hyvin rajoittunut [35, 11]. Lisäksi ensimmäisen sukupolven PET-laitteet kykenevät TOF-mittauksiin, mutta niiden kristallien ominaisuudet, käytetty teknologia ja analyttiset rekonstruktio menetelmät ovat liian alkeellisia vakaata menetelmää varten [29, 34, 35]. Systematisella laitteet saavuttivat 470 – 750 ps aikatarkkuuden, vaikkakin yksittäisen detektoriparin mittauksissa CsF :lla saavutettiin 156 ps aikatarkkuus ja BaF_2 :lla 212 ps aikatarkkuus [11]. Kameran kalibrointi oli myös hyvin epävakaa, jolloin aikatarkkuus heikentyi jopa mittauksen aikana [29]. Lisäksi BaF_2 :n ultravioletin emission takia valon kerääminen on vaikeaa, ja vaatii kalliiden kvartsi-ikkunoilla varustettujen valomonistinputkien käyttöä. Näiden rajoitteiden vuoksi ensimmäisen sukupolven TOF-PET-laitteiden käyttö rajoittui vain tutkimuskäyttöön [11].

Korkean avaruudellisen tarkkuuden tarpeen myötä, 1970-1980-lukujen vaihteessa vismutti germanaatin ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{13}$, BGO) käyttö yleistyi perinteisissä PET-laitteissa [16]. BGO:sta muodostui standardituikeaine perinteiseen PET-kuvantamiseen sen korkean tiheyden (hyvä havaitsemisteho) ja hyväksyttävän valotuoton ansiosta [11, 12]. BGO on perinteisessä mielessä mielekäs tuikeaine PET-kuvantamisessa nimenomaan sen erinomaisen 511 keV fotonien pysäyttämistehon ansiosta [30]. Se ei kuitenkaan sovelu tuikeaineeksi TOF-PET-kuvantamiseen sen pitkän hajoamisajan ja matalan valotuoton vuoksi. Aikatarkkuus ei itsessään kompensoi huonoa havaitsemistehoa tai matalaa avaruudellista tarkkuutta, jonka vuoksi BGO:ta käyttävät laitteet ohittivat suosiossaan ensimmäisen sukupolven TOF-PET-laitteet, jolloin TOF-PET-tekniikan kehittyminen jäi hetkellisesti tauolle [12]. Ensimmäisen sukupolven laitteiden tuikeaineet olivat suhteellisen nopeita, mutta niiden pysäyttämisteho oli BGO:ta huomattavasti matalampi [30].

BGO:ta on tutkittu viime aikoina uudelleen Tserenkovin säteilyn käytön yhteydessä [20, 36]. Tserenkovin säteilyä syntyy, kun annihiloitunut fotoni absorboituu kristallissa, ja sen etuna on hyvä aikatarkkuus (alle 100 ps, kun kristalleina käytettiin PbF_2 tai PbWO_4). Menetelmän haasteena on kuitenkin annihilaatiofotonien absorptiossa syntyvien fotonien pieni määrä, jonka johdosta ilmaisimen energiatarkkuus on huono. Toimiakseen itsenäisesti Tserenkov-tekniikka vaatii todella tehokkaita valoilmaisimia,

joilla on korkea järjestysluku, sopiva taitekerroin ja hyvät näkyvän valon optiset ominaisuudet [20]. Artikkelissa [36] esitetyssä BGO:hon perustuvassa yhdistelmäilmäimessä Tsernekov-tekniikan huonoa energiatarkkkuutta on kompensoitu yhdistämällä se (BGO) tuikeilmäimien kanssa. Yhdistelmäilmäimien aikatarckkuudeksi on mitattu 200 ps [36].

1990-luvulla löydettiin uusia tuikeaineita, kuten luonnostaan radioaktiiviset lutetium ortosilikaatti (Lu_2SiO_5 , LSO) ja sen muunnos lutetium-yttrium ortosilikaatti ($\text{Lu}_{2(1-x)}\text{Y}_{2x}\text{SiO}_5$, LYSO) sekä lantaanibromidi (LaBr_3) [12, 37]. Nämä tuikeaineet ovat yleisesti nopeita, ja hyvän aikatarckkuuden lisäksi ne ovat tiheitä, niillä on iso järjestysluku, hyvä energiatarckkuus ja korkea valotuotto [11, 12]. Nämä toisen sukupolven erittäin nopeat tuikeaineet antoivat tarkempaa tietoa positronin annihilaation paikasta, jonka vuoksi ne herättivät uuden kiinnostuksen TOF-PET-kuvantamiseen [30].

LSO:hon verrattuna LaBr_3 :lla on lyhyempi hajoamisaika, erinomaisen energiatarckkuus ja kaksinkertainen valotuotto, jonka vuoksi se on kiinnostava tuikeaine LSO:n rinnalla, vaikkakin sen pysähtymisteho on LSO:ta matalampi, jolloin sen herkkyys ja avaruudellinen tarkkuus ovat huonompia [12, 16]. LaBr_3 perustuvan TOF-PET-laitteen aikatarckkuudeksi on mitattu 420 ps. LYSO on rakenteeltaan samanlainen materiaali kuin LSO, mutta osa sen lutetium atomeista on korvattu yttriumilla [11], joten suurin ero niiden välillä on se, että LSO on tiheämpi, koska yttriumia kevyempi [11]. LSO:n ja LYSO:n hyvän aikatarckkuuden lisäksi niillä oli parempi avaruudellinen tarkkuus ja havaitsemisteho (engl. *count rate*) aiempiin tuikeaineisiin verrattuna [16]. LYSO:a tai LSO:ta käyttävien laitteiden aikatarckkuudeksi on mitattu 210 – 350 ps. TOF-tiedon yhdistäminen LSO:n ominaisuuksien kanssa teki LSO:sta uuden standardituikeaineen [11, 16]. Lisäksi sen lyhyt hajoamisaika yhdessä nopeamman elektroniikan kanssa pienensi koinsidenssi-ikkunan leveyden aiemmasta 12 ns (BGO) jopa 4, 5 ns [11].

Ensimmäinen kliininen TOF-PET-laite oli Gemini TF PET/TT, jonka Philips esitti vuonna 2006 [21]. Gemini TF käyttää LYSO tuikekristalleja ja sen aikatarckkuus on 585 ps, kun käytetään matala-aktiivista lähdettä [21]. Yleisesti ensimmäisen sukupolven kliiniset TOF-PET-laitteet käyttävät tuikeaineenaan LSO:ta ja niiden aikatarckkuus on 500 – 600 ps [12, 30, 34], joka vastaa alle 9 cm:n avaruudellista epävarmuutta. Vaikkakin annihilaatiota ei voida näillä laitteilla paikantaa yksittäisen vokselin tarkkuudella, saavutettu epävarmuus on pienempi kuin se, ettei paikannuksessa käytettäisi paikkatietoa ollenkaan [30].

Viimeaikaiset digitaaliset TOF-PET-laitteet edustavat toisen sukupolven kliinisiä TOF-PET-laitteita, joiden parempi aikatarckkuus, johtaa lyhyempään kuvausaikaan (< 10 min kokovartalokuvaus) ja mahdollisesti parannettuun diagnostiseen suorituskykyyn [17]. Lutetium-pohjaiset tuikeaineet ja SiPM:t ovat mahdollistaneet laitteiden aikatarckkuuden merkittävän kehityksen. Uudet PET-laitteet hyödyntävät SiPM:ien pientä kokoa käyttämällä pienempiä 3,2 mm kristalleja, joka parantaa avaruudellista tarkkuutta ja aikatarckkuutta samanaikaisesti [16]. Yleisesti toisen sukupolven kliinisten pii-valoilmaisimia käyttävien laitteiden aikatarckkuus on 210 – 350 ps, joka vastaa 30 – 50 mm avaruudellista tarkkuutta [1, 34]. Vastaavasti prekliinisten PET-

laitteiden aikatarkkuudeksi on mitattu noin 200 ps [38]. Esimerkiksi SAFIR:n (prekliininen PET/MRI) aikatarkkuus on 194 ps [39]. Tällä hetkellä prekliinisissä sovelluksissa saavutetun aikatarkkuuden hyöty on suhteellisen pieni, sillä 200 ps aikatarkkuus vastaa noin 30 mm etäisyyttä kuva-alueella, joka on suurempi kuin useimmat kuvauskohteet (esim. hiiren halkaisija on noin 25 mm) [38]. Näin ollen TOF-tiedon hyödyntäminen ei ole vielä kovinkaan yleistä preklinisissä PET-laitteissa [38, 39, 40].

3.3 Datan käsittely

3.3.1 Datan tallentaminen

Kaikista luonnollisin formaatti TOF-PET-datan tallentamiseen on listamuotoisen datan käyttö, johon sisällytetään kunkin tapahtuman annihilaatiofotonien aikaerot [20]. TOF-PET datan tallentaminen tehdään pääpiirteissään samalla tavalla kuin perinteisessä PET:ssä, sillä TOF-mittaukset ovat ylimääräistä tietoa, eivätkä ne näin ollen muuta kerätyn datan muita ominaisuuksia [28]. Ainoa ero perinteiseen PET:iin verrattuna on se, että jokaista havaittua fotoniparia vasten tallennetaan myös TOF-tiedosta kertova aikaleima [11]. Toinen vaihtoehto on tallentaa mittaukset TOF-sinogrammiin joka on sinogrammi, jossa on ylimääräinen dimensio TOF-tietoa varten [11, 20].

Listamuotoinen data mahdollistaa 3D listamuotoisen rekonstruktion. Kuitenkin listamuotoisen datan korjaukset ovat huomattavasti vaikeampi toteuttaa kuin sinogrammimuotoisen datan korjaukset [20]. Lisäksi sinogrammimuotoinen TOF-rekonstruktio on laskennallisesti kevyempi kuin listamuotoinen rekonstruktio [11]. Sinogrammimuotoisessa esityksessä on kuitenkin myös joitain haasteita. Esimerkiksi dynaamisen tutkimuksen kohdalla sinogrammien koko kertautuu käytettyjen vaiheiden tai aikaikkunoiden määrällä, kuin taas listamuotoinen data pysyy ennallaan [20].

3.3.2 Lentoaikabinit

Lentoaikabineillä tarkoitetaan jakovälejä, joihin koinssidenssitapahtumat jaetaan niiden lentoaikatiedon perusteella. Käytännössä TOF-binit muodostetaan ryhmittelemällä kunkin vastesuoran tapahtumat, joiden TOF-tieto on tietyllä aikavälillä, omaan joukkoon, eli biniin, jonka jälkeen kullekin joukolle muodostetaan oma sinogrammi. Lentoaikabinit muodostetaan vain sinogrammimuotoiselle datalle [28].

Lentoaikatieto määritetään poikkeamana vastesuoran keskipisteestä fotonien saapumisjärjestyksessä, suunnasta riippumatta, joten sen arvo on aina positiivinen, eikä lentoaikatiedosta voida suoraan päätellä kumpaan suuntaan poikkeama on vastesuoralla. Tämän vuoksi ennen binien muodostamista toinen suunnista muutetaan negatiiviseksi lentoaikatiedon etumerkkiä vaihtamalla ilmaisimien paikkatietojen avulla. Ilmaisimen paikka kertoo sen sijainnin ilmaisimenrenkaassa. Yhden ilmaisimen ilmaisimet voidaan esittää esimerkiksi (x, y) koordinaatteina avaruudessa, jonka origo on kuva-alueen keskellä. Tällöin, kun ensimmäisen ilmaisimen paikan x -koordinaatti oli pienempi kuin toisen ilmaisimen x -koordinaatti, vaihdetaan kyseisen tapahtuman TOF-arvo negatiiviseksi. Nyt TOF-tiedon jakauma seuraa pistelähteen tilanteessa

normaalijakaumaa, jonka odotusarvo on 0 ja FWHM käytetyn PET-laitteen aikatakkkuuden levyinen.

Binien määrä n_b ja leveys l_b ovat käyttäjän määrättävissä. Yleensä TOF-binit valitaan vastesuoran keskipisteen suhteen symmetrisesti samalle etäisyydelle keskipisteestä, jolloin binien määrä on pariton, ja tasaväliseksi, jolloin niiden leveys on vakio. Nämä valinnat helpottavat laskentaa huomattavasti [28]. Esitetyillä binien määrän ja leveyden valinnoilla binien reunat sisältävä vektori $\gamma_b \in \mathbb{R}^{1 \times (n_b+1)}$ on muotoa

$$\gamma_b = \left[-\frac{l_b n_b}{2} \quad -\frac{l_b(n_b-2)}{2} \quad \dots \quad -\frac{l_b}{2} \quad \frac{l_b}{2} \quad \dots \quad \frac{l_b(n_b-2)}{2} \quad \frac{l_b n_b}{2} \right]. \quad (8)$$

Edelleen binin k keskipiste $\mu_b(k)$ on nyt

$$\mu_b(k) = \gamma_b(k) + \frac{l_b}{2}, \quad (9)$$

missä $k = 1, \dots, n_b$. Näin ollen binien määrän ollessa pariton, keskimmäisen binin keskipiste saa aina arvon nolla. Binien leveys määrätään usein siten, että yhden binin leveys on maksimissaan laitteen aikatakkkuuden levyinen. Lisäksi binejä tulee valita niin monta, että binien kokonaisleveys on kuva-alueen halkaisijan levyinen. Saadaan

$$n_b \geq \frac{d}{\text{FWHM}}, \quad (10)$$

missä d on laitteen kuva-alueen halkaisijan leveys ja FWHM laitteen aikatakkkuus [41].



Kuva 6: TOF-binit ja niiden numerointi, kun binien määrä on viisi ja valittu vastesuora on kuva-alueen levyinen. Punaisella on merkitty kuva-alueen leveys. Lisäksi nollabinin keskelle on merkitty vastesuoran nollakohta.

Binit voidaan numeroida siten, että keskimmäinen bini saa arvon 0, sen oikealla puolella oleva arvon +1, vasemmalla puolella -1 jne. Binien numerointia on havainnollistettu kuvassa 6. Nyt jokainen mitattu koincidenssi voidaan sijoittaa oikeaan biniin helposti sen lentoaikatiedon mukaisesti esimerkiksi histogrammin avulla. Toisin sanoen koincidenssille annetaan tunnus $s_j \in [0, +1, -1, \dots, +(n_b - 1)/2, -(n_b - 1)/2]$ sen mukaan mihin biniin sen lentoaikatiedon arvo sisältyy.

Kun kaikki tapahtumat on jaettu bineihin, muodostetaan jokaiselle binille oma sinogrammi, joka sisältää sitä vastaavat tapahtumat. Sinogrammit muodostetaan kuten perinteisessä PET-kuvanmuodostusalgoritmissa (kappale 2.2), jolloin saadaan n_b kappaletta samankokoisia kolmiulotteisia sinogrammimatriiseja, jotka ovat yhtä suuria

kuin perinteisellä PET-datalla. Sinogrammit järjestetään järjestykseen $0, +1, -1, \dots$ vastaavasti, kuten binit aikaisemmin. Lopulta TOF-sinogrammi saadaan järjestämällä binejä vastaavat sinogrammit 4D-matriisiksi.

3.3.3 Datan korjaukset

TOF-PET-dataan täytyy tehdä vastaavat korjaukset kuin perinteiseen PET-dataan (kappale 2.2.2), joita tulee tarvittaessa muokata TOF-PET:iin sopiviksi. Siron-takorjauksella on selvästi TOF-rakenne ja näin ollen se vaatii TOF muutoksia [11]. Siron-tajakauma on riippuvainen TOF-erosta, sillä sirontatapahtuman fotonit ovat useimmiten peräisin samasta annihilaatiosta. Sen sijaan satunnaiset tapahtumat ovat peräisin eri tapahtumista, jotka ovat toisistaan riippumattomia, jolloin niiden mitatut TOF-erot eivät anna mitään tietoa lähteen paikasta, eikä niillä ole erityistä TOF-rakennetta [11, 20]. Näin ollen perinteisen PET:n satunnaisten tapahtumien korjausta voidaan hyödyntää TOF-PET:ssä skaalaamalla satunnaisten tapahtumien määrää kullekin binille siten, että yksittäisen binin satunnaiset tapahtumat vastaavat sen sisältämien tapahtumien osuutta kokonaisuudesta. Myös normalisointi voidaan olettaa olevan TOF:sta riippumaton, jolloin perinteisen PET:n normalisointia voidaan käyttää myös TOF-PET:ssä [11].

Vaimennuskorjauksen voidaan myös olettaa olevan riippumaton TOF-lisäyksestä [11, 20], joten perinteisen PET:n vaimennuskorjausta voidaan hyödyntää myös TOF-PET:ssä [11]. Jos vaimennuskarttaa ei ole saatavilla, TOF-PET:n paikallisen luonteen ansiosta emissio- ja transmissiokuvat on mahdollista rekonstruoida käyttäen vain TOF-PET-dataa [20]. Tällöin vaimennustodennäköisyys määritetään vertaamalla ulkoisella (transmissio) lähteellä mitattua dataa saman lähteen vaimentumattomaan mittaustulokseen (tyhjä mittausta), jossa potilas ei ole ollut laitteen sisällä [14]. Kun tapahtumien välimatka on kuva-avaruudessa $1 - 2$ TOF-FWHM:n suuruinen, emissio- ja transmissiotapahtumat on mahdollista erottaa lähes täydellisesti [20].

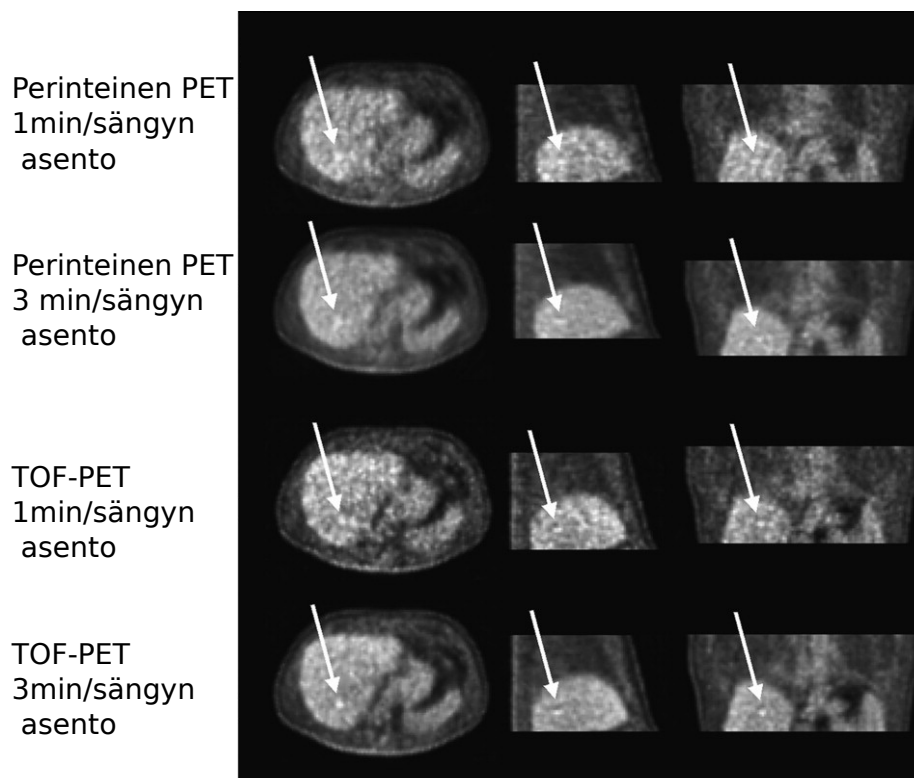
Perinteisen PET:n korjauksien lisäksi TOF-PET-dataan täytyy tehdä myös TOF-poikkeaman korjaus. Jotta TOF-poikkeama voidaan laskea, täytyy lähteen tarkka paikka olla tiedossa, joten lähteenä käytetään useimmiten piste-, suora-, taso- tai yhtenäistä sylinterilähdettä. Esimerkiksi pistelähteellä, joka on saman etäisyyden päässä kummastakin kristallista, jotka osallistuvat koinsidenssiparin havaitsemiseen, TOF-tiedon tulisi olla keskimäärin nolla. Aikatiedossa on kuitenkin joitain eroja, jotka johtuvat mm. valoilmaisimen ominaisuuksista, osien elektroniikasta ja kristallin paikan suhteesta valoilmaisimen keskipisteeseen. TOF-poikkeaman korjauksen tavoitteena on minimoida TOF-jakauman keskipisteen paikan virhettä vastesuoralla [20].

PET-laitteen suuren kristalliparien lukumäärän (useita miljoonia) johdosta aikapoikkeama määritetään yleensä yhtä kristallia kohden. Kunkin ilmaisimen kristallin pikselin aikapoikkeama saadaan laskemalla jokaisen kristallin pikselin keskimääräinen poikkeaman arvo vastapäisen pikselin kanssa. Lopullisena tuloksena saadaan hakutaulukko, jossa on jokaista ilmaisimen kristallia vastaava poikkeama. Korjaus lisätään esimerkiksi listamuotoiseen dataan lisäämällä kunkin kristallin poikkeama kuhunkin pariin [20].

3.4 Lääketieteen sovellukset

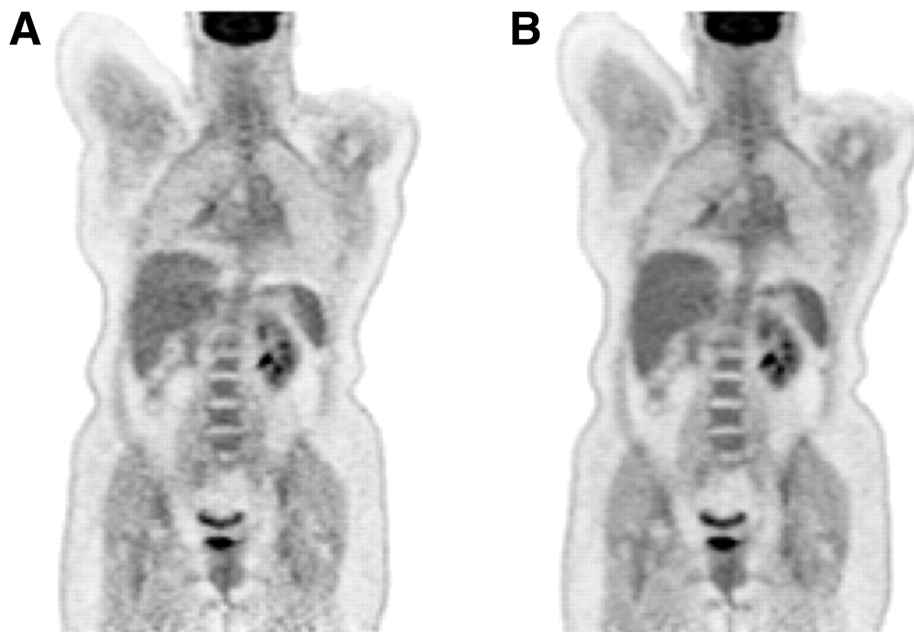
Lähes heti, kun kliiniset TOF-PET-laitteet alkoivat olla laajasti saatavilla, sen kvantitatiivinen suorituskyky osoitettiin perinteistä PET:ä paremmaksi [16]. TOF-PET:iä voidaan hyödyntää lääketieteessä karkeasti jaoteltuna kolmella eri tavalla. Ensimmäkin voidaan parantaa kuvanlaatua, joka parantaa kohteiden havaitsemistarkkuutta. Toinen vaihtoehto on pitää kuvanlaatu samana ja pienentää injektoidavan radioaktiivisen aineen annosta, jolloin potilaan säteilyaltistuminen on pienempi. Kolmas vaihtoehto on pitää kuvanlaatu samana ja lyhentää kuvausaikaa, jolloin toimenpide on potilaalle mukavampi ja sairaalalle helpompi [12]. Kuvassa 7 on esitetty TOF-PET ja perinteinen PET-rekonstruktio maksasta, joka havainnollistaa lyhemmän kuvausajan vaikutusta TOF-PET-rekonstruktioon ja perinteiseen PET-rekonstruktioon.

Pienempien kohteiden havaitsemistodennäköisyys paranee, kun TOF-tietoa hyödynnetään parantamaan rekonstruktio kuvan laatua (kuva 7) [12, 16, 42]. Lisäksi TOF-rekonstruktion pienempi kohina ja parempi herkkyys mahdollistavat onkologisten kuvien pikselikoon pienentämisen tyypillisistä 4 mm pikseleistä 2 mm pikseleihin. Pienempi pikselikoko parantaa laitteen avaruudellista tarkkuutta ja näin ollen mahdollistaa laitteen tarkkuuden paremman hyödyntämisen, joka puolestaan parantaa edelleen pienempien kohteiden havaitsemista [12].



Kuva 7: Perinteinen PET- ja TOF-PET-rekonstruktio maksasta, jonka leesio on merkitty kuvaan nuolella. Rekonstruktio on tehty kahdella datalla, joista toisessa kuvausaika oli lyhempi (1 min sängyn asentoa vastaten). Muokattu lähteestä [42].

Perinteisessä PET-kuvantamisessa suurempien potilaiden kohdalla kuvanlaatu on yleisesti huono, koska kuvausaika on normaalia pidempi säteilyn suuremman vaimenemisen vuoksi. Pidempi kuvausaika ja suurempi vaimeneminen johtaa rekonstruktio-kuvan kohinan lisääntymiseen. Pidemmästä kuvausajasta huolimatta kuvanlaatu on yleensä normaalia heikompi [12]. TOF:n avulla voidaan kompensoida suurempien potilaiden kohdalla tapahtuvaa vaimenemista, sillä TOF:n hyöty on niiden kohdalla merkittävämpi [12, 30]. TOF-tiedon lisääminen tuo suurempien potilaiden kuvan laadun samalle tasolle normaalikokoisten potilaiden kanssa [12]. TOF-tieto toimii siis tasapainoittavana tekijänä, jonka ansiosta saadaan tasalaatuisia kuvia potilaan koosta riippumatta [16]. Kuvassa 8 on esitetty perinteinen PET- ja TOF-PET-rekonstruktio keuhkosityöpötilaasta, jonka painoindeksi on 34,2 (merkittävä ylipaino).



Kuva 8: PET-rekonstruktio (A) ja TOF-PET-rekonstruktio (B) keuhkosityöpötilaasta, jonka painoindeksi on 34,2 (merkittävä ylipaino). On huomioitavaa, että maksan ja pernan yläpuolella oleva fotopeeninen aukko (eli alue, jossa ei ole aktiivisuutta) on lähes kokonaan hävinnyt TOF-rekonstruktiossa (B). Muokattu lähteestä [30].

TOF-teknologia on nykyään käytössä kaikkien suurimpien klinisten PET-laitteiden valmistajien PET/TT-laitteissa sekä useissa PET/MRI-laitteissa [20, 43, 44]. Ensimmäisen SiPM:ä käyttävän kaupallisen laitteen esitti Philips vuonna 2015, jonka aikataarkkuus oli 345 ps, jota myöhemmin parannettiin 310 ps:n [45, 46]. Toisen laitteen kehitti GE Healthcare, jonka aikataarkkuus on 375 ps [47]. Tällä hetkellä paras aikataarkkuus on 214 ps, joka on Biograph Vision PET/TT-laitteella, jonka on kehittänyt Siemens Heathineers [1].

Kiinnostus injektoitavan aineen annoskoon pienentämiseen johtuu huolesta potilaiden, yleisen populaation ja lääketieteellisen henkilökunnan radioaktiivisen säteilyn altistumiskuormasta [16] Pieniannoksinen (10 – 30 % normaaliannoksesta) TOF-PET-kuvantaminen tuottaa samanlaatuisia kuvia normaaliannoksiseen perinteiseen PET-kuvantamiseen verrattuna, kun käytetään samaa kuvausaikaa [12, 48]. Pienem-

pi säteilyn altistumisannos mahdollistaa toistuvien PET-kuvien ottamisen (useampi mittaaminen ennen hoitoa ja sen jälkeen), jolloin hoitojen hyötyjä voitaisiin monitoroida tehokkaammin [16, 49]. Injektoitavan annoksen koon merkittävä pienentäminen (alle 10 % normaaliannoksesta) taas mahdollistaisi uusien PET-sovellusten käyttöönoton syövän diagnosoinnin lisäksi [2]. Mahdollisia sovelluskohteita voisi olla esimerkiksi tulehdukset, sydän- ja verisuonitaudit, verenmyrkytys ja infektioaudit [2, 16].

3.5 Tulevaisuuden näkymä

Koska TOF-ero on verrannollinen kahden fotonin kulkeman matkan eroon, sen avulla voitaisiin määrittää lähteen ”tarkka” paikka vastesuoralla (ja jos jätetään huomioimatta positronikantama, tämä on myös käytetyn radiomerkkiaineen paikka), jos aikaero voitaisiin määrittää tarpeeksi pienellä epävarmuudella [16]. Tällaisessa täydellisessä TOF-PET-systeemissä ajallinen erotuskyky olisi hyvin tarkka, jolloin TOF-epävarmuusfunktio olisi delta funktio [20]. Tällöin kuvan rekonstruktioita ei tarvittaisi, sillä tarkka positronielektroniannihilaation paikka (fysiikan lakien sallimissa rajoissa) voitaisiin laskea sen vastesuoran koordinaattien ja TOF-tiedon perusteella. Nykyaikaisilla TOF-PET-laitteilla tällaista aikamittauksien tarkkuutta ei kuitenkaan voi saavuttaa [16, 20].

10 ps:n aikatarkkuuden tavoittaminen on esitetty kunnianhimoisena, mutta mahdollisena tulevaisuuden tavoitteena. Alle 10 ps:n aikatarkkuus vastaa annihilaation paikan 1,5 mm avaruudellista tarkkuutta vastasuoralla, joka mahdollistaisi estimoidun positroniemissio radiomerkkiaineen suoran 3D avaruudellisen esityksen virtuaalisesti ilman kuvarekonstruktioita. 10 ps:n TOF-PET/TT-laite edistäisi kohteiden havaitsemiskyvyn kehitystä kliinisessä ympäristössä, erityisesti pienikokoisten tuumoreiden kohdalla. Tämä parantaisi potilaiden hoitoa, niissä tapauksissa, joissa havaittaisiin muutoksia, jotka jäisivät perinteisellä PET/TT:llä huomaamatta. 10 ps:n aikatarkkuuden saavuttaminen on mahdollista vain siinä tapauksessa, että löydetään uusia tuikeaineiden emissiotapoja, jotka yhdistetään niihin sopivien korkean suorituskyvyn valoilmaisimiin ja sopivaan elektroniikkaan. Vaikkakin standardit epäorgaaniset tuikeaineet eivät luultavasti tule mahdollistamaan 10 ps:n aikatarkkuutta, ne voisivat mahdollisesti ylittää 40 ps (noin 6 mm) aikatarkkuuteen, joka voisi olla hyvä alku oikean avaruudellisen paikan havaitsemiseen kokovartalo PET-laitteella [2].

Optimaalisen rekonstruktion ratkaiseminen on vaikeampaa, kun käytössä on vain rajallinen määrä projektioita, jolloin puuttuva data aiheuttaa kuviin artefakteja. Yleisesti PET-laitteet muodostuvat kokonaisista ilmaisimenrenkaista ja kaikkien kulmien data on käytettävissä tarkan rekonstruktion muodostamiseen [20]. TOF-tiedon avulla voidaan korvata puuttuvaa tai epäjohdonmukaista dataa esimerkiksi tapauksissa, joissa laite ei voi käyttää kokonaista rengassysteemiä datan keräämiseen. TOF-datan hyödyntäminen mahdollistaa myös uusien monimutkaisempien kuvausgeometrioiden käytön, joka puolestaan edistää erikoistuneiden PET-laitteiden kehittämistä. Tällä hetkellä on kehitetty esimerkiksi rintojen kuvantamiseen erikoistunut TOF-PET-laite ja Hardon-terapiassa käytettävä ”in-beam” -PET, jossa potilasta säteilytetään PET-laitteen sisällä [12, 20].

4 Kuvarekonstruktio

Tomografinen kuvarekonstruktio pyrkii estimoimaan kohteen radiofarmaseuttista konsentraatiota käyttäen syötteenään laitteen mittaamaa dataa [34]. Perinteisen PET:n rekonstruktio on matemaattisesti huonokuntainen ongelma, jolloin pieni virhe mitausdatassa voi aiheuttaa suuria virheitä ratkaisuun. TOF-tiedon lisääminen rekonstruktio-ongelmaan vähentää sen huonokuntoisuutta [12]. Toisaalta TOF-tiedon lisääminen rekonstruktioalgoritmiin tekee rekonstruktio-ongelmasta laskennallisesti haastavamman, sillä se monimutkaistaa datan käsittelyä ja lisää rekonstruktioalgoritmin laskenta-aikaa [11].

Iteratiiviset menetelmät pyrkivät sovittamaan kerätyn datan mittalaitteen tilastolliseen malliin, joka perustuu Poissonin jakaumaan [34]. Rekonstruktiovaiheessa tulee valita käytettävä algoritmi ja datan muoto (sinogrammi vai listamuotoinen). Nykyaikaisissa PET-laitteissa käytetään yleisesti iteratiivisia rekonstruktio menetelmiä [11].

4.1 Iteratiivinen rekonstruktio

Olkoon i vastesuora, joka vastaa yhtä ilmaisainparia. Tällöin keskimääräinen yhdellä vastesuoralla havaittujen tapahtumien määrää voidaan mallintaa Poissonin muuttujan avulla siten, että

$$q_i = \int f(\bar{r}) \Psi_i(\bar{r}) d\bar{r} , \quad (11)$$

missä $\Psi_i(\bar{r} = (x, y, z))$, $i = 1, \dots, I$ on PET-laitteen herkkyysfunktio ja $f(\bar{r})$ kertoo merkkiaineen pitoisuuden avaruuden pisteessä $(x, y, z) \in \mathbb{R}^3$ ja I on vastesuorien lukumäärä [14]. Radiomerkkiaineen jakauma voidaan esittää jatkuvana funktiona $f(\bar{r})$, joka määrittää radiomerkkiaineen pitoisuuden. Jatkuva funktio voidaan diskretisoida kantafunktioiden avulla, jolloin saadaan

$$f(\bar{r}) \approx \sum_{j=1}^J c_j \alpha_j(\bar{r}) , \quad (12)$$

missä c_j on kantafunktion $\alpha_j(\bar{r})$ kerroin [14, 50]. Suurin osa algoritmeista käyttää paloittain vakioita kantafunktioita, jotka jakavat kuva-alueen pikseleihin, jolloin $j = 1, \dots, J$ vastaa pikseleitä [14].

Yhdistämällä yhtälöt (11) ja (12) voidaan PET-kuvantamisongelma esittää lineaaristen yhtälöiden yhtälöryhmänä

$$q_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} c_j , \quad (13)$$

missä systeemimatriisin A elementit a_{ij} ovat muotoa

$$a_{ij} = \int \alpha_j(\bar{r}) \Psi_i(\bar{r}) d\bar{r} , \quad (14)$$

Edelleen yhtälö (13) voidaan esittää matriisimuodossa [14]

$$q = Ac . \quad (15)$$

Nyt q_i on mitattu aktiivisuus vastesuoralla i , c_j on tuntemattoman radiomerkkiaineen pitoisuus pikselissä j ja a_{ij} kertoo todennäköisyyden, että fotonin on peräisin pikselistä j ja havaittu vastesuoralla i . Toisin sanoen A on systeemimatriisi, joka mallintaa laitteen geometriaa ja fyysistä kuvantamisprosessia [34].

Kun TOF-tieto huomioidaan yhtälössä (13), saadaan TOF-PET:n suora ongelma, joka on muotoa

$$q_i^{(k)} = \sum_{j=1}^J a_{ij}^{(k)} c_j, \quad (16)$$

missä k kertoo käytetyn binin ja

$$a_{ij}^{(k)} = a_{ij} w_{ij}^{(k)}, \quad (17)$$

missä $w_{ij}^{(k)}$ sisältää elementin TOF-painotuksen binissä k , josta kerrotaan tarkemmin kappaleessa 4.3 [34].

4.2 Systeemimatriisi

Ihanteellisessa tilanteessa TOF-PET:n systeemimatriisi tulisi mallintaa siten, että se huomio kaikki prosessin vaiheet samanaikaisesti, TOF-tieto mukaan lukien [28]. Kuitenkin käytännössä on helpompaa ja kohtuullisen paikkansapitävää approksimoida systeemimatriisia useamman riippumattoman tekijän matriisitulona ja lisätä siihen TOF-tieto painomatriisin avulla. Tällöin Perinteisen PET:n systeemimatriisiksi saadaan

$$A = NSOVGH, \quad (18)$$

missä N on diagonaalimatriisi, joka sisältää vastesuorien normalisointikertoimet, S sisältää sironnan vaikutukset, O sisältää ilmaisinvaruuden tarkkuusvaikutukset (esimerkiksi DOI:n vaikutus), V diagonaalimatriisi, joka sisältää vastesuorien vaimennuskorjaukset, G on geometrinen projektiomatriisi ja H sisältää kuva-avaruuden tarkkuusvaikutukset (esimerkiksi positronikantaman huomioiminen) [28, 51, 52]. Yksinkertaisimmillaan, kun huomioidaan ainoastaan geometrinen jakauma, A :n painotus voidaan approksimoida vokselin ja vastesuoran leikkauksesta jokaisella ilmaisinarilla [34]. Leikkauksen määrittämisessä voidaan käyttää esimerkiksi Siddonin säteen jäljitys algoritmia, jonka avulla voidaan laskea säteen kulkema matka nopeasti ja tarkasti pikseli tai vokseliavaruudessa [53]. Ne vokselit, jotka eivät risteä kyseisen vastesuoran kanssa jätetään automaattisesti huomiotta.

TOF-muutokset perinteisen PET:n systeemimatriisiin A voidaan nyt tehdä painottamalla sitä TOF-painomatriisilla. Olkoon $W = [W^{(1)}, W^{(2)}, \dots, W^{(n_b)}]^T \in \mathbb{R}^{I \times J \times n_b}$ matriisi, joka sisältää TOF-painotuksen, missä $W^{(k)}$ on TOF-biniä k vastaava todennäköisyysfunktion painomatriisi (Luku 4.3). Tällöin TOF-PET havaintomatriisi A_{TOF} on muotoa [34]

$$A_{\text{TOF}} = \begin{bmatrix} A \circ W^{(1)} \\ A \circ W^{(2)} \\ \vdots \\ A \circ W^{(n_b)} \end{bmatrix}, \quad (19)$$

missä \circ tarkoitetaan elementteittäin laskettua matriisien kertolaskua, joka on muotoa

$$\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} b_{11} & b_{12} \\ b_{21} & b_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}b_{11} & a_{12}b_{12} \\ a_{21}b_{21} & a_{22}b_{22} \end{bmatrix} . \quad (20)$$

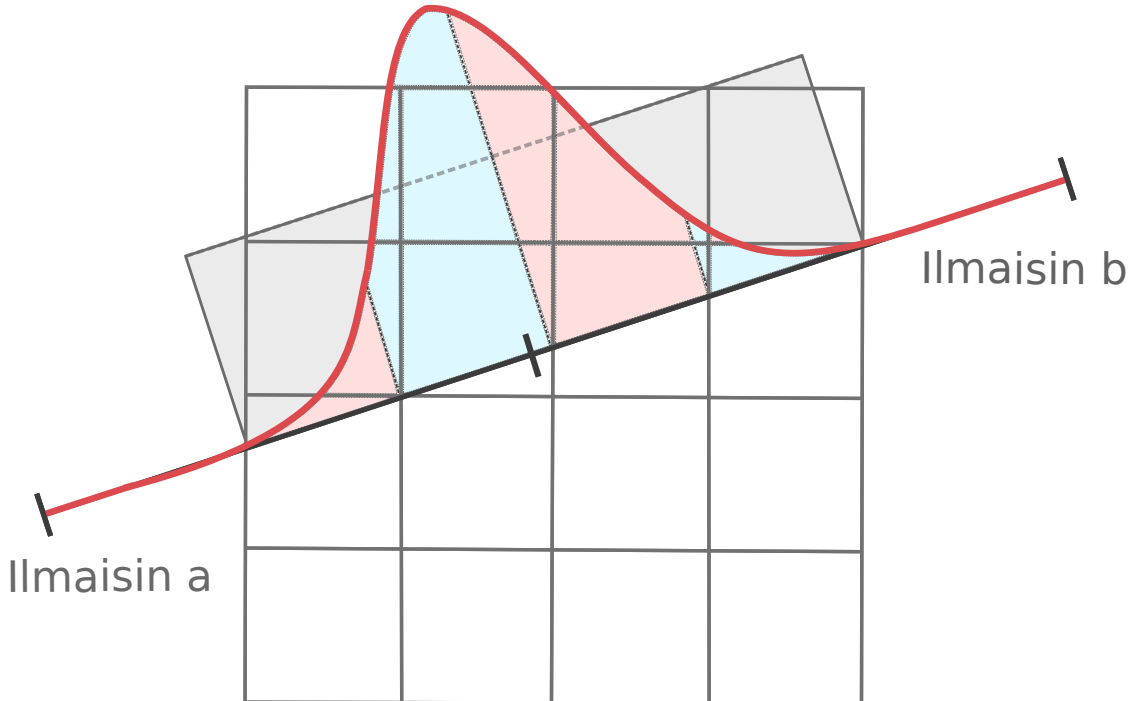
4.3 Painomatriisi

Kirjallisuudessa TOF-painomatriisin todennäköisyysfunktion oletetaan yleensä vastaavan Gaussin jakaumaa [34]. Tätä on havainnollistettu kuvassa 9. Tällöin TOF-painomatriisin $W^{(k)}$, $k = 1, 2, \dots, n_b$ rivit ovat muotoa

$$W_i^{(k)} = \int_{\xi_i} g_k(\bar{r}) d\bar{r} , \quad (21)$$

missä ξ_i on vastesuoran i polku ja g_k on Gaussin jakauma vastesuoran pisteessä \bar{r} , jonka odotusarvo μ_k on binin keskipiste ja FWHM laitteen aikatarkkuus, jolloin jakauman keskihajonta σ on

$$\sigma = \frac{\text{FWHM}}{2\sqrt{2 \ln(2)}} . \quad (22)$$



Kuva 9: TOF-PET jakauma on esitetty punaisella viivalla, ja yhden pikselin integroinnin tulos vuorovärein vaaleanpunaisella ja vaaleansinisellä säteen kulkemalle pikselille. Harmaalla on esitetty perinteisen PET:n todennäköisyysjakauma, joka on vakioarvoinen.

Painomatriisi voidaan muodostaa hyödyntämällä säteenseurannan välitulosta. Välituloksen avulla voidaan laskea kunkin vastesuoran pituus, jonka avulla voidaan laskea vastesuoran keskipiste ja asettaa sen arvo nolllaksi. Tämän jälkeen yksittäisen pikselin painokerroin jokaisella vastesuoralla kussakin binissä voidaan laskea integroimalla biniä vastaavaa Gaussin jakaumaa kyseisen pikselin yli, jolloin

$$W_{ij}^{(k)} = \int_{\xi_{ij}} g_k(\bar{r}) d\bar{r} = \int_{\xi_{ij}} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\bar{r} - \mu_k)^2}{2\sigma^2}\right) d\bar{r}, \quad (23)$$

missä ξ_{ij} on vastesuoran i polku pikselissä j , ja laitteen aikatarkkuuden keskihajonta σ ja jakauman odotusarvo, eli binin keskikohta μ_k on muutettu etäisyydeksi vastesuoran keskipisteestä yhtälöllä (7).

Muodostetut painomatriisit $W^{(k)}$, $k = 1, 2, \dots, n_b$ tulee normalisoida binien yli siten, että kaikkien binien painot yhtä alkiota kohti summautuvat arvoon yksi. Toisin sanoen kaikille $w_{ij}^{(k)}$ pätee [28]

$$\sum_{k=1}^{n_b} w_{ij}^{(k)} = 1. \quad (24)$$

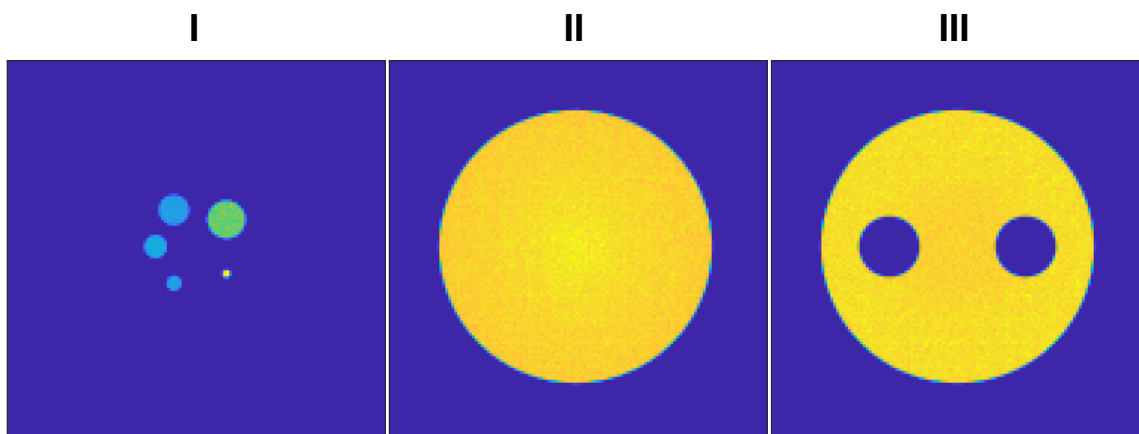
TOF-painomatriisi W voidaan muodostaa pinoamalla saadut painomatriisit päällekkäin siinä järjestyksessä, että ensimmäinen painomatriisi W_1 vastaa biniä 0, toinen painomatriisi W_2 vastaa biniä +1, kolmas painomatriisi W_3 vastaa biniä -1 jne. eli

$$W = \begin{bmatrix} W_1 \\ W_2 \\ \vdots \\ W_{n_b} \end{bmatrix}. \quad (25)$$

5 Materiaalit ja menetelmät

Työssä kehitettiin kaksiulotteinen TOF-PET-kuvanmuodostusalgorithmi lisäämällä lentoaikaosuus PET-kuvanmuodostusalgorithmiin. Toteutus tehtiin MATLAB:ssa hyödyntäen avoimen lähdekoodin emissiotomografiaohjelmistoa (OMEGA, engl. *Open-source MATLAB emission tomography software*) [51].

Rekonstruktioissa käytettiin kaksiulotteista sinogrammimuotoista dataa valitsemalla rekonstruktiovaiheessa sinogrammista vain yksi leike. TOF-PET-rekonstruktioiden lisäksi simuloituille kohteille laskettiin myös perinteiset kaksiulotteiset PET-rekonstruktiot. Työssä muodostettiin rekonstruktiot kuvantamiskohteen kolmelle eri geometrialle, jotka on esitetty kuvassa 10. Rekonstruktiot muodostettiin ML-EM -algoritmilla (kappale 5.4) käyttäen 30 iteraatiokierrosta. Kuvanmuodostusalgorithmien systeemimatriisina käytettiin geometrista projektionmatriisia ($A \approx G$).



Kuva 10: Työssä käytettyjen simuloitujen kohteiden todelliset geometriat **I**, **II** ja **III**.

5.1 Lentoaikabinien muodostus

Lentoaikabininit ja niitä vastaavat sinogrammit muodostettiin kappaleen 3.3.2 mukaisesti. Perinteiset PET-sinogrammit olivat kooltaan $128 \times 160 \times 4319$, jolloin käytössä oli 128 radiaalista paikkaa, 160 kulmaa ja 4319 leikettä. TOF-sinogrammit olivat kooltaan $128 \times 160 \times 4319 \times n_b$, missä n_b oli TOF-binien määrä.

Käytetty kuva-alue oli leveydeltään 100 mm ja korkeudeltaan 100 mm, jolloin sen halkaisijaksi saatiin

$$d = 100 \cdot \sqrt{2} \text{ mm} \approx 141 \text{ mm} , \quad (26)$$

Aika-avaruudessa kuva-alueen halkaisija on

$$d_{\text{aika}} = \frac{d}{c} \approx 470 \text{ ps} . \quad (27)$$

Käytetty binien määrä kutakin työssä käytettyä aikatarkkuutta vasten on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: PET-laitteen aikatarkkuutta vastaavat binien määrät, jolloin yhden binin leveys on maksimissaan esitetyn aikatarkkuuden levyinen, kun kuva-alueen leveys oli $d_{\text{aiika}} \approx 470$ ps.

Aikatarkkuus [ps]	Binien määrä
300	3
200	3
100	5
50	11
20	25

Kun aikatarkkuus oli 100 ps, valittiin binejä 5, jotta yhden binin leveys $l_b = 94$ ps on aikatarkkuutta pienempi. Tällöin binien reunoiksi (8) saatiin

$$\gamma_b(100\text{ps}) = [-235 \quad -141 \quad -47 \quad 47 \quad 141 \quad 235] \text{ ps} . \quad (28)$$

Binin merkittiin kappaleen 3.3.2 mukaisesti, jolloin binien keskipisteet järjestyksessä 0, +1, -1, +2, -1 olivat

$$\mu_b(100\text{ps}) = [0 \quad 94 \quad -94 \quad 188 \quad -188] \text{ ps} \quad (29)$$

Käytetyt aikatarkkuudet valittiin kohteen mukaan siten, että epätarkin aikatarkkuus oli noin kuvattavan kohteen halkaisijan levyinen, ja tarkin aikatarkkuus mahdollisimman tarkka. Tarkimman aikatarkkuuden valintaa rajoittivat käänteisongelman ratkaisussa tarvittava muistin määrä ja laskenta-aika.

5.2 Painomatriisin toteutus

Painomatriisi muodostettiin kappaleen 4.3 mukaisesti. TOF-todennäköisyyden oletettiin seuraavan Gaussin jakaumaa, jonka integrointi (23) approksimoitiin numeerisesti puolisuunnikassäännön avulla. Approksimointi tehtiin pikseleittäin käyttämällä yhdessä pikselissä viittä integrointipistettä M . Kun integroidaan funktiota $g(x)$ välin $[a, b]$ yli puolisuunnikassääntö on muotoa

$$\int_a^b g(r) dr \approx \frac{\Delta r}{2} \sum_{m=1}^M (g(r_{m-1}) + g(r_m)) , \quad (30)$$

missä $a = r_0 < r_1 < \dots < r_M = b$ ja $r_m - r_{m-1} = \Delta r$, kaikilla $m = 1, 2, \dots, M$.

5.3 Simulaatiot

Kehitetyn kuvanmuodostusalgoritmin testauksessa käytettiin GATE-ohjelmistolla simuloitua dataa [54]. Simuloitu data vastasi prekliinistä A.I. Virtanen instituutin Siemens Inveon PET-laitetta, jonka kuvaustunnelin halkaisija on 161 mm ja kuva-alueen koko on 100 mm×100 mm. Simuloitu kohde vastasi NEMA kuvanlaatufantomia [54], joka sisältää kolme eri geometriaa I, II ja III, jotka on esitetty kuvassa 10. Käytetty kuvakoko on 128 × 128 pikseliä ja leikkeitä on 4319. Malligeometria **I** vastaa leikkeitä 50 – 73, **II** vastaa leikkeitä 75 – 88 ja **III** vastaa leikkeitä 90 – 106. Koska kuvat muodostettiin kaksiulotteisina, datan sisältämää kohinaa vähennettiin summaamalla yhteen 11 vierekkäistä geometrialtaan identtistä leikettä. Summatut leikkeet ovat geometrialle **I** 55 – 65, geometrialle **II** 76 – 86 ja geometrialle **III** 93 – 103.

Koska simuloidun datan TOF-tieto oli lähes virheetöntä, lisättiin siihen normaali-jakautunutta kohinaa siten, että se vastasi haluttua aikatarkkuutta. Virheen lisäys tehtiin sen jälkeen, kun TOF-tiedon poikkeaman suunta oli huomioitu kappaleen 3.3.2 esittämällä tavalla. Lisätyn virheen odotusarvo oli nolla ja puoliarvoveveys oli halutun aikatarkkuuden levyinen. Virheen lisäyksen jälkeen datasta poistettiin ne tapaukset, joiden TOF-arvo oli suurempi kuin käytetyn PET-laitteen koinvidenssi-ikkunan leveys, joka oli tässä työssä 3,434 ns.

5.4 Maximum-likelihood expectation-maximization -menetelmä

Maximum-likelihood expectation Maximization (ML-EM) on iteratiivinen kuvanmuodostusalgoritmi [55]. Sinogrammuotoiselle perinteiselle PET:lle, jonka suora ongelma on esitetty yhtälössä (13), ML-EM-algoritmi on muotoa [10]

$$\hat{c}_j^{(t+1)} = \frac{\hat{c}_j^{(t)}}{\sum_i A_{ij}} \sum_i A_{ij} \frac{q_i}{\sum_j \hat{c}_i^{(t)} A_{ij}} . \quad (31)$$

Vastaavasti sinogrammuotoisen TOF-PET:n suora ongelma on esitetty yhtälössä (16), ja sen ML-EM -algoritmi pikselille j on muotoa [28]

$$\hat{c}_j^{(t+1)} = \frac{\hat{c}_j^{(t)}}{\sum_{i,n} A_{ij}^{(n)}} \sum_{i,n} A_{ij}^{(n)} \frac{q_i^{(n)}}{\sum_j \hat{c}_j^{(t)} A_{ij}^{(n)}} . \quad (32)$$

5.5 Kuvien vertailu

Muodostettujen rekonstruktioiden kuvanlaatua arvioitiin keskineliövirheen (MSE, engl. *Mean Square Error*) avulla, joka mittaa kuvien \hat{c} ja c keskinäistä etäisyyttä. Olkoon $\hat{c} = [\hat{c}_1, \hat{c}_2, \dots, \hat{c}_J]$ kuvan pikselin lukuarvot ja $c = [c_1, c_2, \dots, c_J]$ sen referenssikuvan lukuarvot. Tällöin kuvien välinen MSE-arvo on muotoa

$$MSE(\hat{c}, c) = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J (\hat{c}_j - c_j)^2 . \quad (33)$$

MSE mittaa kuvien \hat{c} ja c keskinäistä etäisyyttä. MSE-arvo kasvaa kuvien keskinäisen etäisyyden funktiona. Näin ollen pieni MSE-arvo viittaa pieneen MSE-virheeseen ja vastaavasti suuri MSE-arvo suureen MSE-virheeseen [56].

Tässä työssä MSE-arvo laskettiin normalisoiduille kuville \tilde{c} . Kuvat normalisoitiin jakamalla pikseleiden arvot kuvan pikseleiden keskiarvolla, jolloin

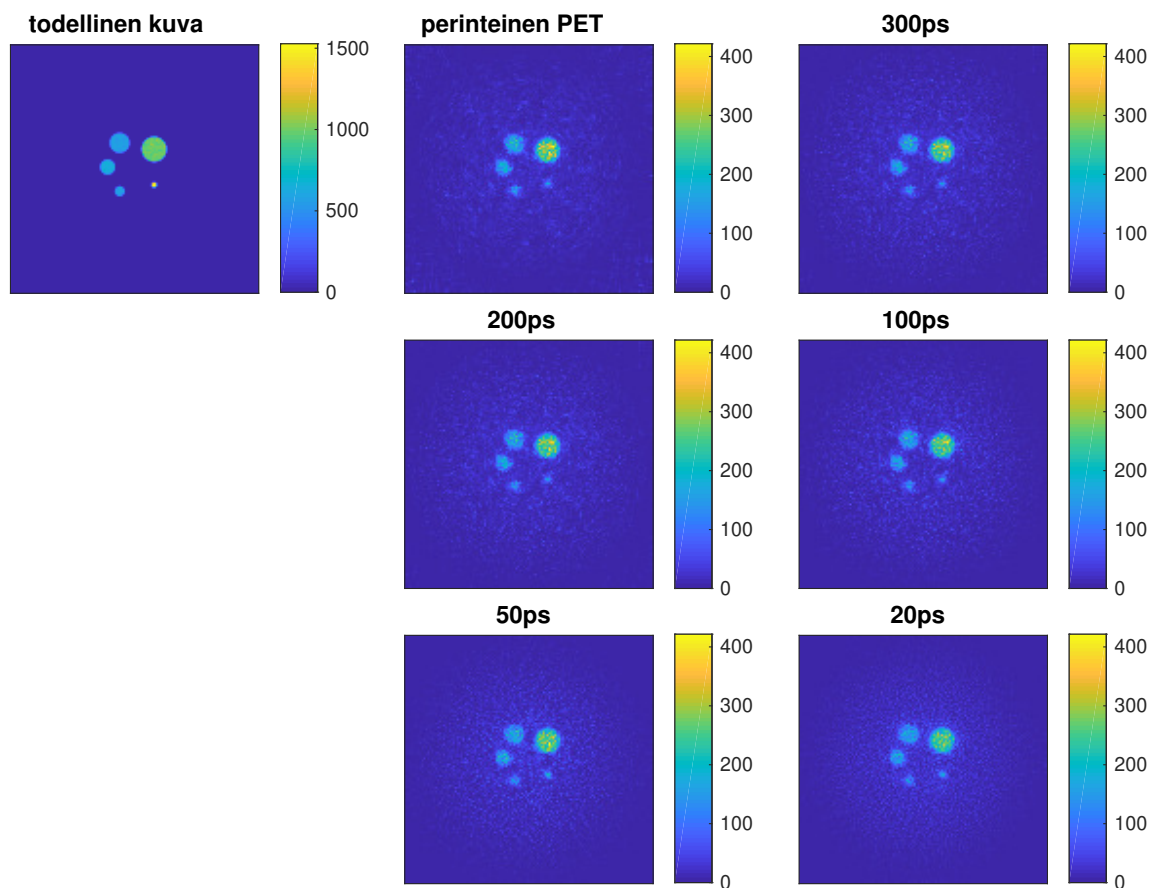
$$\hat{c}_{\text{norm}} = \frac{\hat{c}}{\frac{1}{J} \cdot (\sum_{i=1}^J \hat{c}_i)} . \quad (34)$$

MSE:n verrokkikuvana c käytettiin kuvassa 10 esitettyjä todellisia kohteita, jotka oli normalisoitu yhtälön (34) mukaisesti.

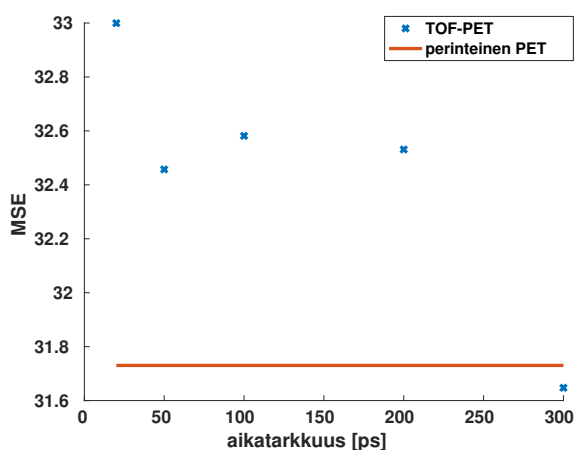
6 Tulokset

6.1 Aikatarkkuuden vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun

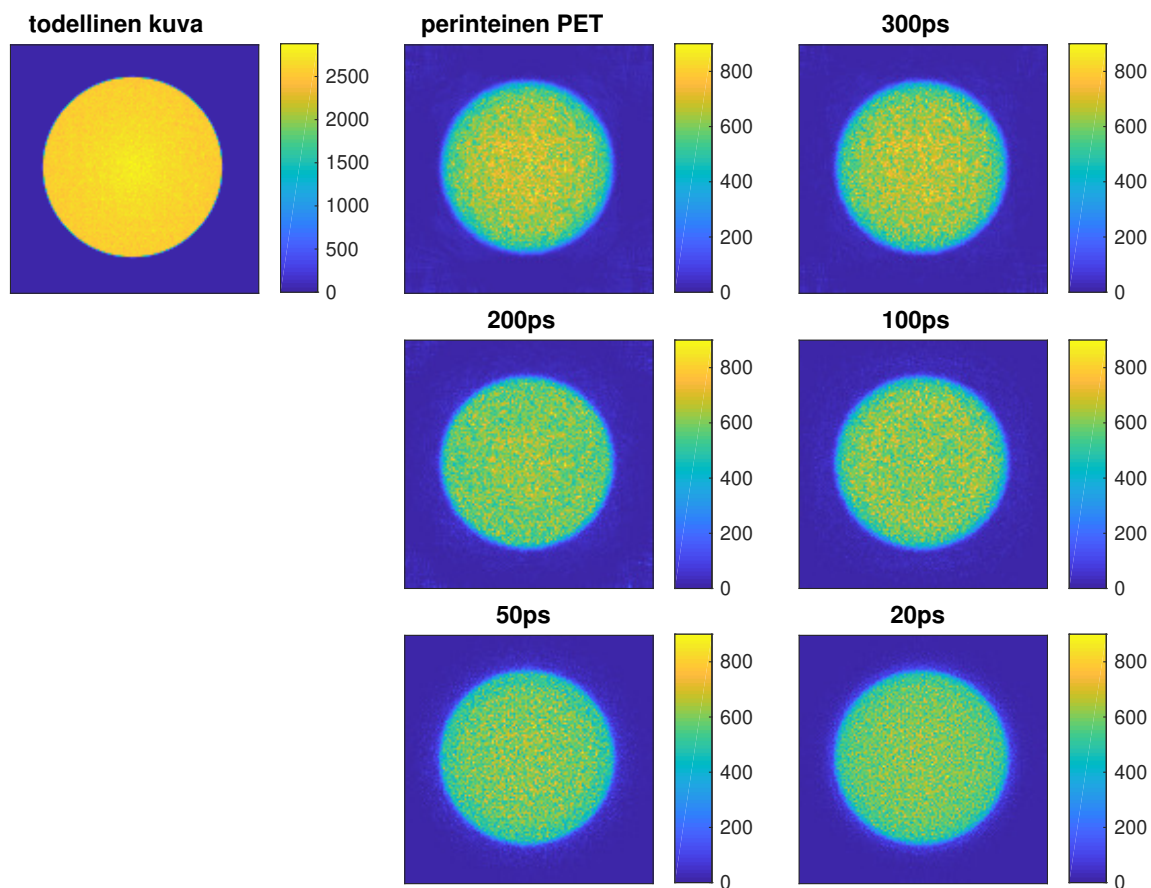
Kuvassa 11 on esitetty todellinen kohde **I** ja sille muodostetut perinteinen PET-rekonstruktio ja TOF-PET-rekonstruktio. TOF-PET-rekonstruktioissa käytetyt aikatarkkuudet ja niitä vastaavat binien määrät on esitetty taulukossa 1. Kuvassa 12 on esitetty kohteen **I** rekonstruktioille yhtälöllä (33) lasketut MSE-arvot aikatarkkuuden funktiona, jotka on laskettu yhtälön (34) mukaisesti normalisoiduille kuville. Kuvassa 13 on esitetty todellinen kohde **II** ja sille muodostetut samat rekonstruktio, joiden MSE-arvot aikatarkkuuden funktiona on esitetty kuvassa 14. Vastaavasti kuvassa 15 on esitetty todellinen kohde **III** ja sille muodostetut samat rekonstruktio, joiden MSE-arvot aikatarkkuuden funktiona on esitetty kuvassa 16. Kuvassa 17 on esitetty kohteen **III** normalisoitujen todellisen kohteen, perinteisen PET-rekonstruktion ja TOF-PET-rekonstruktioiden (aikatarkkuuksilla 100 ps ja 20 ps) riviä 64 vastaavat intensiteettiprofililit.



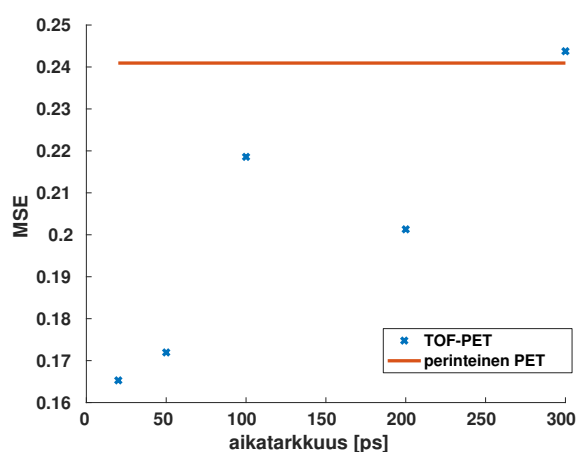
Kuva 11: Ylhäällä vasemmalta oikealle on esitetty todellinen kohde **I**, sen perinteinen PET-rekonstruktio ja TOF-PET-rekonstruktio aikatarkkuudella 300 ps. Toisella ja kolmannella rivillä vasemmalta oikealle on esitetty TOF-PET-rekonstruktio kohdeesta **I**, aikatarkkuuksilla 200 ps, 100 ps, 50 ps ja 20 ps.



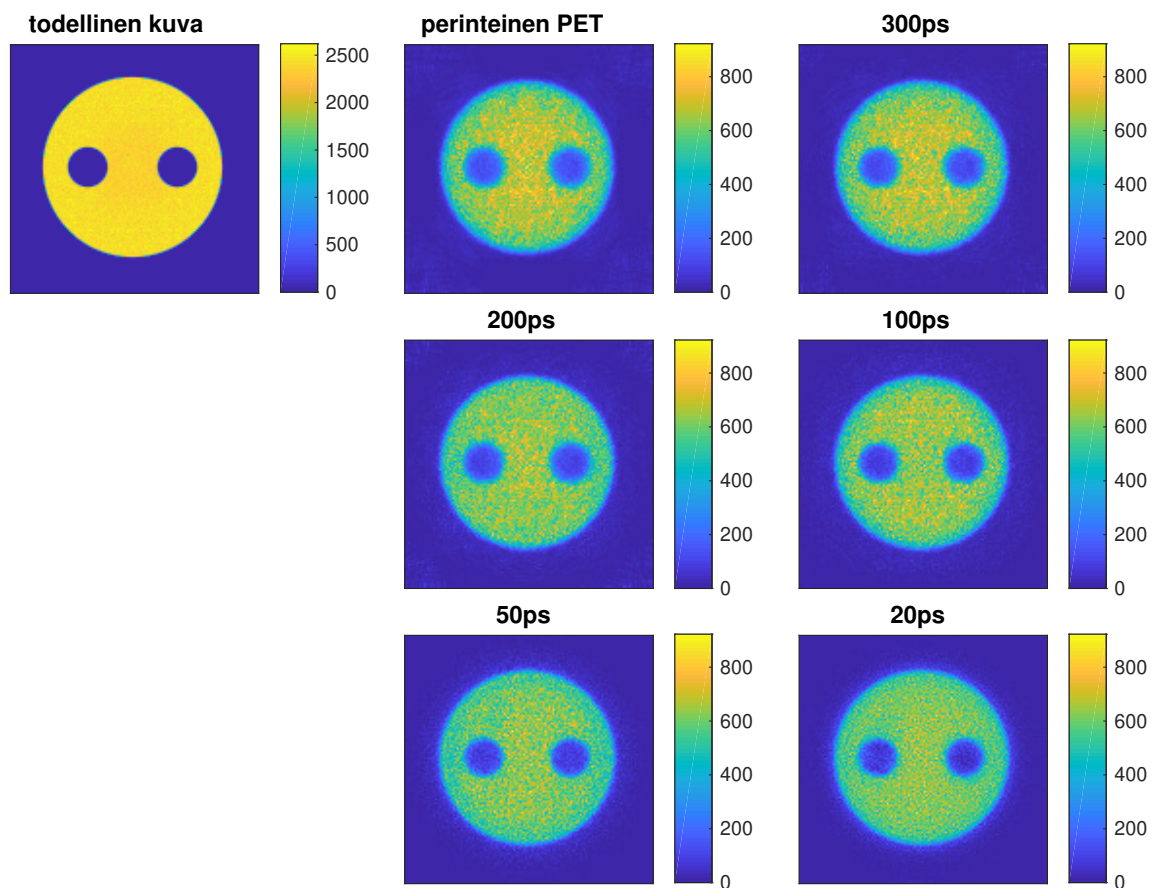
Kuva 12: Sinisillä x:llä on esitetty kohdetta **I** vastaavien TOF-PET-rekonstruktioiden MSE-arvot aikatarkkuuden funktiona. Punaisella viivalla on merkitty kohdetta **I** vastaavan perinteisen PET-rekonstruktion MSE-arvo. MSE-arvot on laskettu yhtälön (34) mukaisesti normalisoiduille kuville yhtälöllä (33).



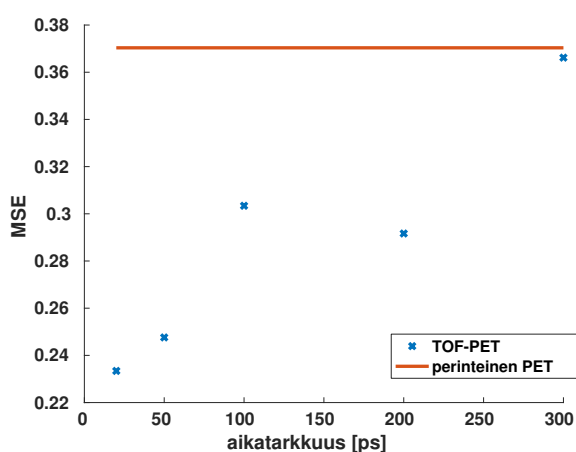
Kuva 13: Ylhäällä vasemmalta oikealle on esitetty todellinen kohde **II**, sen perinteinen PET-rekonstruktio ja TOF-PET-rekonstruktio aikatarkkuudella 300 ps. Keskellä ja alhaalla vasemmalta oikealle on esitetty TOF-PET-rekonstruktioit kohteesta **II** aikatarkkuuksilla 200 ps, 100 ps, 50 ps ja 20 ps.



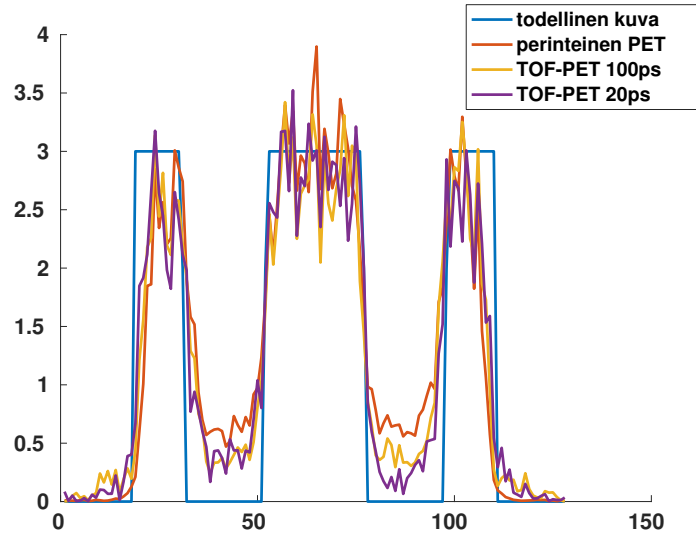
Kuva 14: Sinisellä x:llä on esitetty kohteen **II** TOF-PET-rekonstruktioiden MSE-arvot aikatarkkuuden funktiona. Punaisella viivalla on merkitty kohteen **II** perinteisen PET-rekonstruktion MSE-arvo. MSE-arvot on laskettu yhtälön (34) mukaisesti normalisoiduille kuville yhtälöllä (33).



Kuva 15: Ylhäällä vasemmalta oikealle on esitetty todellinen kohde **III**, sen perinteinen PET-rekonstruktio ja TOF-PET-rekonstruktio aikatarkkuudella 300 ps. Keskellä ja alhaalla vasemmalta oikealle on esitetty TOF-PET-rekonstruktioit kohteesta **III** aikatarkkuuksilla 200 ps, 100 ps, 50 ps ja 20 ps.



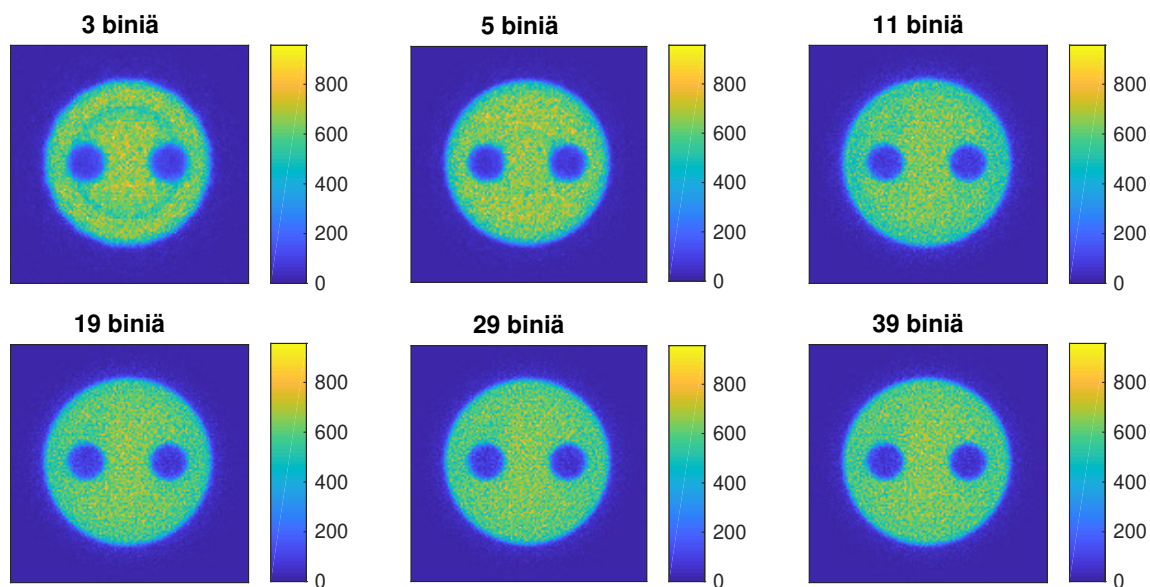
Kuva 16: Sinisellä x:llä on esitetty kohteen **III** TOF-PET-rekonstruktioiden MSE-arvot aikatarkkuuden funktiona. Punaisella viivalla on merkitty kohteen **III** perinteisen PET-rekonstruktion MSE-arvo. MSE-arvot on laskettu yhtälön (34) mukaisesti normalisoiduille kuville yhtälöllä (33).



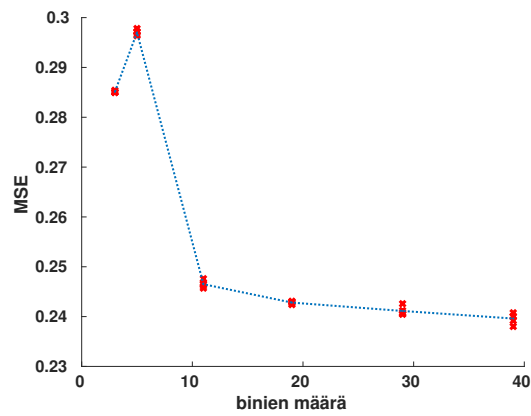
Kuva 17: Sinisellä viivalla on esitetty intensiteettiprofiili kohteen **III** todellisesta kuvasta kuvan keskeltä riviltä 64. Punaisella viivalla on esitetty vastaava intensiteettiprofiili perinteisestä PET-rekonstruktiosta. Keltaisella viivalla on esitetty vastaava intensiteettiprofiili TOF-PET-rekonstruktiosta aikatarkkuudella 100 ps. Violetilla viivalla on esitetty vastaava intensiteettiprofiili TOF-PET-rekonstruktiosta aikatarkkuudella 20 ps. Intensiteettiprofiilit on otettu kuvista, jotka on normalisoitu yhtälön (34) mukaisesti.

6.2 Binien määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun

Kuvassa 18 on esitetty kohteelle **III** lasketut TOF-PET-rekonstruktioita aikatarkkuudella 50 ps. Käytetyt binien määrät oli 3, 5, 11, 19, 29 ja 39. Käytetty data tapausten (3 biniä, 5 biniä jne.) välillä ei ollut identtinen, sillä aikatarkkuus lisättiin dataan satunnaisena kohinana (kappale 5.3). Näin ollen binien määrän vaikutusta kuvanlaatuun arvioidessa laskettiin yhtä tapausta kohden viisi rekonstruktioita, jotta voitiin poissulkea datan eroista johtuvat erot rekonstruktioiden välillä. Rekonstruktioiden MSE-virheet binien määrän funktiona, jotka laskettiin yhtälöllä (33) käyttäen yhtälöllä (34) normalisoituja kuvia, on esitetty kuvassa 19.



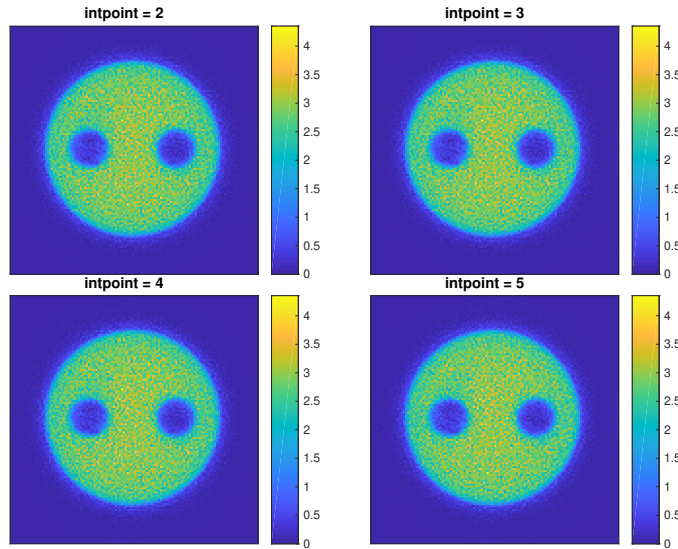
Kuva 18: Ylhäällä vasemmalta oikealle on esitetty TOF-PET-rekonstruktioita, joiden binien määrä oli 3, 5 ja 11. Vastaavasti alarivillä vasemmalta oikealle on esitetty TOF-PET-rekonstruktioita, joiden binien määrä oli 19, 29 ja 39. Rekonstruktioita on muodostettu kohteesta **III** aikatarkkuudella 50 ps.



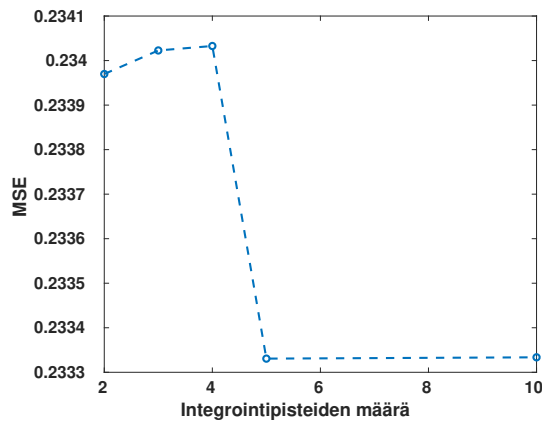
Kuva 19: Punaisella x:llä on esitetty TOF-PET-rekonstruktioiden MSE-arvot toistokokeelle binien määrän funkti onna. Sinisellä katkoviivalla on esitetty toistokokeen keskiarvo kutakin binin määrän arvoa vastaten. TOF-PET-rekonstruktioita laskettiin kohteesta **III** aikatarkkuudella 50 ps. Rekonstruktioita muodostettiin viisi kappaletta kutakin binin määrää vastaten.

6.3 Integrintipisteiden määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun

Kuvassa 20 on esitetty TOF-PET-rekonstruktio kohteesta **III**, missä laitteen aikataarkkuus oli 20 ps, binien määrä oli 25 ja havaintomatriisin painomatriisia laskettaessa integrintipisteiden määräksi kussakin pikselissä valittiin 2, 3, 4, 5 tai 10. Rekonstruktioissa käytettiin identtistä dataa. Muodostettujen rekonstruktioiden MSE-arvot integrintipisteiden määrän funktiona on esitetty kuvassa 21. MSE-arvot laskettiin yhtälöllä (33), jossa käytettiin yhtälöllä (34) normalisoituja kuvia.



Kuva 20: Ylhäällä vasemmalta oikealle on esitetty TOF-PET-rekonstruktio kohteesta **III**, aikataarkkuudella 20 ps käyttäen 25 biniä, missä integrintipisteiden määrä oli 2 ja 3. Alhaalla vasemmalta oikealle on esitetty vastaavat rekonstruktio, joiden integrintipisteiden määrä oli 4 ja 5.



Kuva 21: Sinisellä katkoviivalla on esitetty kohteen **III** TOF-PET-rekonstruktioiden MSE-arvot integrintipisteiden määrän funktiona. TOF-PET-rekonstruktioiden aikataarkkuus oli 20 ps ja binien määrä 25. MSE-arvot laskettiin yhtälön (34) mukaisesti normalisoiduille kuville yhtälöllä (33).

7 Pohdinta

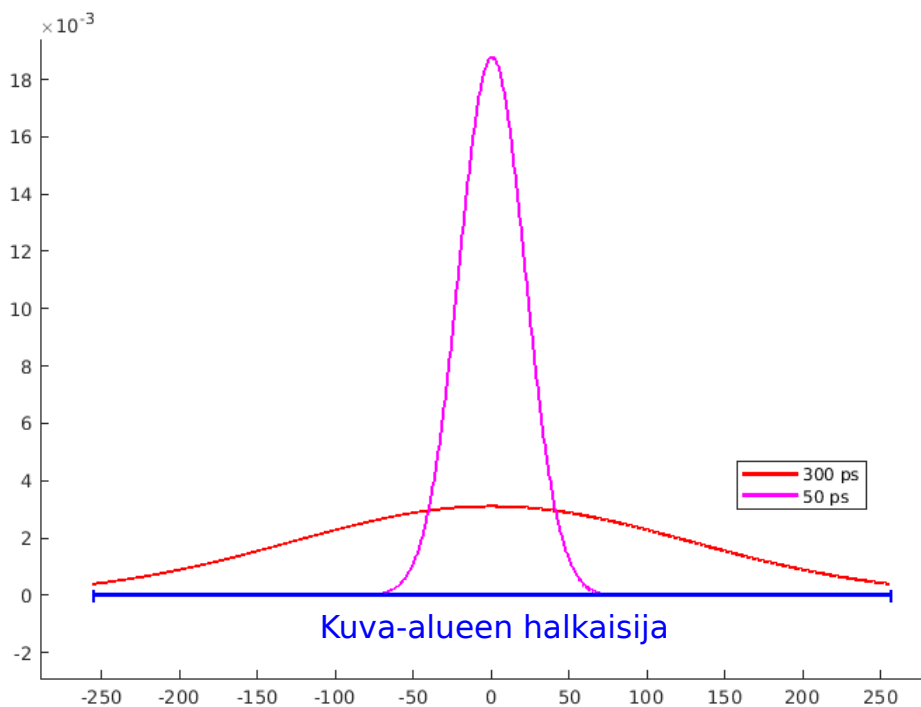
Tutkielman tavoitteena oli muodostaa ja lisätä TOF-osuus PET-kuvanmuodostus-algoritmiin, ja selvittää TOF-PET-laitteen aikatarkkuuden vaikutusta rekonstruktio kuvan laatuun. Lisäksi työssä tutkittiin TOF-binien määrän ja systeeminatriisin (TOF-)painomatriisin integrointipisteiden määrän vaikutusta rekonstruktio kuvan laatuun. Muodostettuja TOF-PET-rekonstruktioita verrattiin niitä vastaaviin perinteisiin PET-rekonstruktio kuviin. Toteutus tehtiin MATLAB:ssa hyödyntäen OMEGA-ohjelmistoa ja käyttäen GATE-ohjelmistolla simuloitua dataa [51, 54]. Käytetty laite vastasi prekliinistä A.I. Virtanen -Instituutin Siemens Inveon PET-laitetta ja kohde vastasi NEMA kuvanlaatufantomia.

7.1 Aikatarkkuuden vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun

Kuvasta 11 nähdään, että visuaalisesti tarkasteltuna kuvanlaatu paranee, kun laitteen aikatarkkuus paranee. Erityisen selvästi huomataan, että perinteisessä PET-kuvassa, 300 ps:n ja 200 ps TOF-PET-kuvassa, näkyvä kohinan rakenteellinen luonne vähenee ja kuvioiden reunat tarkentuvat, kun aikatarkkuutta parannetaan. Edelleen 100 ps ja 50 ps TOF-PET kuvissa kohina on pääosin satunnaista ja erityisesti 20 ps TOF-PET kuvan kohdalla kohinan rakenteellisuus on lähes kokonaan hävinnyt. Lisäksi voidaan nähdä, että aikatarkkuuden parantuessa kohina painottuu kuvan keskelle ja reunoilla olevat tapahtumat vähenevät. Koska muodostettuun rekonstruktioalgoritmiin ei ole lisätty satunnaisten tapahtumien korjausta (kappale 3.3.3), on kuvissa havaittu satunnainen kohina toivottu ilmiö. Lisäksi kohinan painottuminen kuvan keskelle johtuu sirontakorjauksen puutteesta. Sirontakorjaus poistaisi korreloituneen kohteen ympärillä esiintyvän kohinan. Kuvasta 12 nähdään, että kuvien MSE-virhe pienenee, kun aikatarkkuus huononee. Lisäksi perinteisen PET-kuvan MSE-virhe on 300 ps TOF-PET-kuvan MSE-arvoa lukuun ottamatta TOF-PET-kuvien MSE-arvoja pienempi. MSE-virheen arvot eivät tässä tapauksessa vastaa visuaalista arviota kuvien välisestä virheestä. Ero johtunee siitä, että MSE-virhe mittaa vain kuvien arvojen välistä etäisyyttä ja usein toimii kohinaisten kuvien vertailussa huonosti kuvanlaadun mittarina. Lisäksi voidaan silmämääräisesti havaita, että kun aikatarkkuus paranee kuvan kontrasti hieman laskee, jolloin myös kuvan MSE-virhe kasvaa. Vaikkakin visuaalisesti tarkasteltuna kontrastin vähenemisen vaikutus kuvanlaatuun on pienempi kuin kohinan määrä ja laatu (satunnainen vai rakenteellinen) sekä kuvan reunojen samankaltaisuus.

Kuvasta 13 nähdään, että rakenteellisen kohinan vähenemisen lisäksi rekonstruktio kuvan yhtenäiset aktiiviset alueet tasaantuvat, kun aikatarkkuus paranee. Kuvasta 14 nähdään myös, että TOF-PET-kuvien MSE-virhe kasvaa aikatarkkuuden huonontuessa. Lisäksi 300 ps TOF-PET-kuvan MSE-virhe on samaa luokkaa perinteisen PET-kuvan MSE-virheen kanssa. Myös silmämääräisesti arvioituna perinteinen PET-kuva ja 300 ps TOF-PET-kuva ovat keskenään hyvin samankaltaisia. Näin ollen visuaalinen arviointi ja MSE-virheen tulokset tukevat toisiaan kohteen II kohdalla. Perinteisen PET-kuvan ja 300 ps TOF-PET-kuvan samankaltaisuus selittyy sillä, että laitteen kuva-alueen halkaisija (470 ps) ja laitteen aikatarkkuus ovat samaa kokoluokkaa. Lisäksi 300 ps:n tapauksessa käytössä on kolme biniä, jolloin kuva-alue

jaetaan kolmeen osaan ja yhden binin leveys on 157 ps. Näin ollen keskimäinen bini, eli nollabini, sisältää suurimman osan mittaustapahtumista, sillä tässä tapauksessa suurin osa aktiivisuudesta on kuva-alueen keskellä. Lisäksi nollabinin TOF-jakauma levittyy koko kuva-alueen leveydelle. Asetelmaa on havainnollistettu ja verrattu 50 ps tapaukseen kuvassa 22. Kuvasta nähdään, että 50 ps:n tapaukseen verrattuna TOF-jakauman vaihtelu kuva-alueen sisällä on 300 ps:n tapauksessa paljon pienempää. Näin ollen TOF-tiedon lisääminen 300 ps:n tapauksessa ei lisää juurikaan uutta tietoa perinteiseen PET-kuvaan verrattuna.



Kuva 22: Punaisella on havainnollistettu nollabinin TOF-jakauma, kun aikatarckkuus on 300 ps ja violetilla nollabinin TOF-jakauma, kun aikatarckkuus on 50 ps. Lisäksi sinisellä on merkitty kuva-alueen halkaisijan leveys pikosekunteinä.

Kuvasta 15 nähdään, kuinka aikatarckkuuden parantuessa kuvan sisältäminen tyhjien kohtien aktiivisuus pienenee ja aktiivisen alueen yhtenäiset alueet tasaantuvat. Tämä voidaan havaita myös kuvassa 17 esitetyistä intensiteettiprofiileista, joista nähdään, että 100 ps ja 20 ps TOF-PET kuvien arvot ovat lähempänä alkuperäisen kuvien arvoja kuin perinteisessä PET-kuvassa. Lisäksi kuvan reunat yhtenäistyvät aikatarckkuuden parantuessa, jolloin kuvan tarkkuus paranee. Toisaalta kuvasta nähdään, että TOF-PET kuvien kohina pienemisen lisäksi myös aktiivisten alueiden intensiteetti pienenee. Näin ollen aktiivisten alueen tasaantuessa kuvan kontrasti hieman laskee. Tämä näkyy, kun verrataan 20 ps TOF-PET-kuvaa esimerkiksi 200 ps TOF-PET-kuvaan, sillä 20 ps:n kuvan aktiivinen alue on tasaisempi, mutta sen kontrasti on pienempi kuin 200 ps:n kuvassa. Vastaavasti kuin kohteen **II** kohdalla myös kuvan kohteen **III** MSE-virhe (kuva 16) kasvaa aikatarckkuuden huonontuessa ja 300 ps TOF-PET-kuvan MSE-virhe on perinteisen PET-kuvan MSE-virheen kanssa sa-

maa kokoluokkaa. MSE-virhe siis tukee visuaalisia havaintoja siitä, että perinteinen PET-kuva ja 300 ps TOF-PET kuva ovat samanlaatuisia ja edelleen kuvanlaatu paranee laitteen aikatarkkuuden parantuessa.

Työssä käytetyn prekliinisen laitteen kuva-alueen halkaisija $d_{\text{pre}} = 14$ cm, kun taas kliinisten PET-laitteiden kuvaputken halkaisija vaihtelee ja esimerkiksi Biograph Vision PET/TT-laitteen kuva-alueen halkaisija $d_k \approx 50$ cm. Oletetaan, että aikaresoluution vaikutus kuvanlaatuun on suoraan verrannollinen laitteen kuva-alueen halkaisijan kanssa. Halkaisijoiden suhde on

$$\frac{d_k}{d_{\text{pre}}} = \frac{50}{14} \approx 4 . \quad (35)$$

Nyt esimerkiksi artikkelin [16] mukaan kliinisillä laitteilla jo 1200 ps aikatarkkuudella (joka vastaa noin tämän työn 300 ps aikatarkkuutta) TOF-PET-rekonstruktioissa on havaittu hieman parannusta perinteiseen PET-kuviin verrattuna. Edelleen kuvassa 8 aikatarkkuudella 590 ps (vastaa prekliinisen laitteen 150 ps) muodostetun TOF-PET-kuvan ja perinteisen PET-kuvan välinen ero kuvanlaadussa on selvästi silmämääräisesti havaittavissa. Näin ollen työssä havaitut tulokset aikatarkkuuden vaikutuksesta kuvanlaatuun näyttäisivät tukevan kirjallisuutta.

7.2 Binien määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun

Kuvasta 18 nähdään, että kun binejä on kolme, kuvassa on selvä artifakta. Edelleen binien määrän ollessa viisi, kuva on selvästi kohinaisempi, kun sitä verrataan kuvaan, jossa on 11 biniä. Kun binien määrää kasvatetaan yli 11 biniin rekonstruktion laatu ei visuaalisesti tarkasteltuna enää parane merkittävästi. Kuvassa 19 on esitetty MSE-arvot, jotka on laskettu kaikille viidelle toistokokeen rekonstruktioille yhtä binin määrän arvoa vastaten. Kuvaajan perusteella nähdään, että MSE-arvo pienenee keskimäärin 0,06 yksikköä, kun binien määrää kasvatetaan 5 binistä 11 biniin. Kun binien määrää kasvatetaan yli 11, MSE-arvo laskee hieman. Esimerkiksi 11 binin ja 19 binin rekonstruktioiden MSE-arvojen ero on keskimäärin alle 0,005, jonka jälkeen MSE-arvon lasku hidastuu entisestään. Optimaalinen binien määrä näyttäisi siis olevan 11, joka vastaa asetelman kirjallisuudessa esitettyä määrää, sillä epähtälö (10) on nyt muotoa

$$n_b \geq \frac{470\text{ps}}{50\text{ps}} = 9,5 , \quad (36)$$

jolloin ensimmäinen pariton kokonaisluku, joka toteuttaa yhtälön on 11.

7.3 Integrintipisteiden määrän vaikutus rekonstruktio kuvan laatuun

Kuvasta 20 nähdään, että integrintipisteiden määrän lisääminen ei vaikuta rekonstruktion laatuun merkittävästi. Kuitenkin kuvan 21 kuvaajasta nähdään, että kuvien MSE-virhe laskee noin 0,001 yksikköä, kun integrintipisteiden määrää kasvatetaan neljästä viiteen. Edelleen kun integrintipisteiden määrää kasvatetaan yli

viiden, MSE-virhe pysyy lähes muuttumattomana. Koska visuaalisesti tarkastettuna kuvien välinen ero on huomaamaton ja MSE-arvojen ero on pieni, voidaan olettaa, ettei integrointipisteiden määrällä ole huomattavaa vaikutusta kuvanlaatuun. Kuitenkin MSE-virheen perusteella integrointipisteitä voisi olla hyvä valita vähintään viisi. Tässä työssä kaikissa muissa rekonstruktioissa valittiin viisi integrointipistettä. Valinta perustui kuvassa 21 havaittuun MSE-virheen laskuun ja siihen huomioon, ettei integrointipisteiden kasvattaminen kahdesta viiteen lisännyt merkittävästi työssä laskettujen rekonstruktioiden laskenta-aikaa.

7.4 Tulevaisuus

Tulevaisuudessa muodostettu kaksiulotteinen TOF-PET-algoritmi tulisi laajentaa kolmiulotteiseksi. Lisäksi algoritmiin tulisi muodostaa ja lisätä TOF:iin sopiva sirontakorjaus ja satunnaisten tapahtumien korjaus sekä valita sopiva iteraatioiden pysäyttämiskriteeri. Kolmiulotteisen TOF-PET-algoritmin avulla tulokset voitaisiin todentaa monimutkaisemman fantomin ja kokeellisen datan avulla. Lisäksi, jotta TOF-PET:n käyttö saataisiin yleistymään, sen kuvanmuodostusalgoritmin laskenta-aikaa tulisi pienentää (sekunteja minuuttien sijaan).

TOF-PET:n kliininen käyttö vaatisi nopean kuvanmuodostusalgoritmin lisäksi myös laitteiden aikatarkkuuden kehitystä. Tällä hetkellä saavutettu 210 ps aikatarkkuus kylläkin parantaa kuvanlaatua myös tässä työssä käytetyn pekliinisen PET-laitteen kohdalla (kuva 15), mutta pienemmälle aikatarkkuudelle on kysyntää [1]. Lisäksi kuvanmuodostusalgoritmin nopeuttaminen vaatii algoritmien kehittämistä tai vaihtoehtoisesti nopeampaa laskentatehoa.

8 Johtopäätökset

Tässä pro gradu -tutkielmassa muodostettiin ja lisättiin TOF-osuus PET-kuvanmuodostusalgoritmiin, ja selvitettiin TOF-PET-laitteen aikatarkkuuden vaikutusta rekonstruktio kuvan laatuun. Tuloksista havaittiin, että kuvanlaatu parani laitteen aikatarkkuuden parantuessa. Mitä parempi aikatarkkuus oli, sitä vähemmän kuvissa oli rakenteellista kohinaa ja sitä tasaisempia olivat kuvien yhtenäiset alueet. Lisäksi tuloksista havaittiin, että binien määrän kasvattaminen paransi kuvanlaatua siihen saakka, kunnes yhden binin leveys oli maksimissaan laitteen aikatarkkuuden levyinen ja binien kokonaisleveys oli kuva-alueen halkaisijan levyinen. Havaintomatriisin painomatriisin integrointipisteiden määrän kasvattaminen ei puolestaan vaikuttanut juurikaan rekonstruktio kuvien laatuun. Tulokset vastasivat työn hypoteesia ja kirjallisuudessa esitettyjä tuloksia.

Viitteet

- [1] J. Van Sluis, J. De Jong, J. Schaar, W. Noordzij, P. Van Snick, R. Dierckx, R. Borra, A. Willemsen, ja R. Boellaard, Performance characteristics of the digital biograph vision PET/CT system *Journal of Nuclear Medicine* **60**, 1031–1036 2019.
- [2] P. Lecoq, C. Morel, J. O. Prior, D. Visvikis, S. Gundacker, E. Auffray, P. Križan, R. M. Turtos, D. Thers, E. Charbon, J. Varela, C. De La Taille, A. Rivetti, D. Breton, J. F. Pratte, J. Nuyts, S. Surti, S. Vandenberghe, P. Marsden, K. Parodi, J. M. Benlloch, ja M. Benoit, Roadmap toward the 10 ps time-of-flight PET challenge *Physics in Medicine and Biology* **65** 2020.
- [3] D. R. Schaart, Physics and technology of time-of-flight PET detectors *Physics in Medicine and Biology* **66** 2021.
- [4] T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars, ja R. Nutt, A combined PET/CT scanner for clinical oncology *Journal of Nuclear Medicine* **41**, 1369–1379 2000.
- [5] P. Wadhwa, K. Thielemans, N. Efthimiou, K. Wangerin, N. Keat, E. Emond, T. Deller, O. Bertolli, D. Deidda, G. Delso, M. Tohme, F. Jansen, R. N. Gunn, W. Hallett, ja C. Tsoumpas, Pet image reconstruction using physical and mathematical modelling for time of flight pet-mr scanners in the stir library *Methods* **185**, 110–119 2021.
- [6] R. Boellaard, M. J. O’Doherty, W. A. Weber, F. M. Mottaghy, M. N. Lonsdale, S. G. Stroobants, W. J. Oyen, J. Kotzerke, O. S. Hoekstra, J. Pruim, P. K. Marsden, K. Tatsch, C. J. Hoekstra, E. P. Visser, B. Arends, F. J. Verzijlbergen, J. M. Zijlstra, E. F. Comans, A. A. Lammertsma, A. M. Paans, A. T. Willemsen, T. Beyer, A. Bockisch, C. Schaefer-Prokop, D. Delbeke, R. P. Baum, A. Chiti, ja B. J. Krause, FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: Version 1.0 *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **37**, 181–200 2010.
- [7] R. Boellaard, R. Delgado-Bolton, W. J. Oyen, F. Giammarile, K. Tatsch, W. Eschner, F. J. Verzijlbergen, S. F. Barrington, L. C. Pike, W. A. Weber, S. Stroobants, D. Delbeke, K. J. Donohoe, S. Holbrook, M. M. Graham, G. Testanera, O. S. Hoekstra, J. Zijlstra, E. Visser, C. J. Hoekstra, J. Pruim, A. Willemsen, B. Arends, J. Kotzerke, A. Bockisch, T. Beyer, A. Chiti, ja B. J. Krause, FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **42**, 328–354 2015.
- [8] J. L. Humm, A. Rosenfeld, ja A. Del Guerra, From PET detectors to PET scanners *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **30**, 1574–1597 2003.
- [9] G. B. Saha, *Basics of PET Imaging* Springer, 2016.
- [10] S. R. Cherry, R. D. Badawi, J. S. Karp, W. W. Moses, P. Price, ja T. Jones, Total-body imaging: Transforming the role of positron emission tomography *Science Translational Medicine* **9**, 1–4 2017.

- [11] M. Conti, State of the art and challenges of time-of-flight PET *Physica Medica* **25**, 1–11 2009.
- [12] M. Conti, Focus on time-of-flight PET: The benefits of improved time resolution *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **38**, 1147–1157 2011.
- [13] M. E. Casey ja R. Nutt, A multicrystal two dimensional BGO detector system for positron emission tomography *IEEE Transactions on Nuclear Science* **33**, 460–463 1986.
- [14] D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, ja M. N. Maisey, *Positron emission tomography Basic Science* Springer, 2005.
- [15] M. Conti, Improving time resolution in time-of-flight PET *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **648**, S194–S198 2011.
- [16] M. Conti ja B. Bendriem, The new opportunities for high time resolution clinical TOF PET *Clinical and Translational Imaging* **7**, 139–147 2019.
- [17] S. Surti ja J. S. Karp, Update on latest advances in time-of-flight PET *Physica Medica* **80**, 251–258 2020.
- [18] G. Llosá, R. Battiston, N. Belcari, M. Boscardin, G. Collazuol, F. Corsi, G. F. Dalla Betta, A. Del Guerra, N. Dinu, G. Levi, S. Marcatili, S. Moehrs, C. Marzocca, C. Piemonte, ja A. Pozza, Novel silicon photomultipliers for PET applications *IEEE Transactions on Nuclear Science* **55**, 877–881 2008.
- [19] V. Golovin ja V. Saveliev, Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operation *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **518**, 560–564 2004.
- [20] S. Vandenberghe, E. Mikhaylova, E. D’Hoe, P. Mollet, ja J. S. Karp, Recent developments in time-of-flight PET *EJNMMI Physics* **3** 2016.
- [21] S. Surti, A. Kuhn, M. E. Werner, A. E. Perkins, J. Kolthammer, ja J. S. Karp, Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities *Journal of Nuclear Medicine* **48**, 471–480 2007.
- [22] F. H. Fahey, Data acquisition in PET imaging *Journal of Nuclear Medicine Technology* **30**, 39–49 2002.
- [23] G. Wagenknecht, H. J. Kaiser, F. M. Mottaghy, ja H. Herzog, MRI for attenuation correction in PET: Methods and challenges *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* **26**, 99–113 2013.
- [24] R. Allemand, C. Gresset, ja J. Vacher, Potential Advantages of a Cesium Fluoride Scintillator for a Time-of-Flight Positron Camera *Journal of nuclear medicine* **21**, 153–155 1980.

- [25] T. F. Budinger, Time-of-Flight Positron Emission Tomography: Status Relative to Conventional PET *The Journal of nuclear medicine* **24**, 73–78 1983.
- [26] T. K. Lewellen, Time-of-flight PET *Seminars in Nuclear Medicine* **28**, 268–275 1998.
- [27] N. A. Mullani, J. Markham, ja M. M. Ter-Pogossian, Feasibility of time-of-flight reconstruction in positron emission tomography *Journal of Nuclear Medicine* **21**, 1095–1097 1980.
- [28] M. Filipović, C. Comtat, ja S. Stute, Time-of-flight (TOF) implementation for PET reconstruction in practice *Physics in Medicine and Biology* **64** 2019.
- [29] W. W. Moses, Recent advances and future advances in time-of-flight PET *AIP Conference Proceedings* **1204**, 119–125 2009.
- [30] C. Lois, B. W. Jakoby, M. J. Long, K. F. Hubner, D. W. Barker, M. E. Casey, M. Conti, V. Y. Panin, D. J. Kadrmas, ja D. W. Townsend, An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging *Journal of Nuclear Medicine* **51**, 237–245 2010.
- [31] S. Surti ja J. S. Karp, Advances in time-of-flight PET *Physica Medica* **32**, 12–22 2016.
- [32] M. Ito, S. J. Hong, ja J. S. Lee, Positron emission tomography (PET) detectors with depth-of- interaction (DOI) capability *Biomedical Engineering Letters* **1**, 70–81 2011.
- [33] M. Pizzichemi, A. Polesel, G. Stringhini, S. Gundacker, P. Lecoq, S. Tavernier, M. Paganoni, ja E. Auffray, On light sharing TOF-PET modules with depth of interaction and 157 ps FWHM coincidence time resolution *Physics in Medicine and Biology* **64** 2019.
- [34] N. Efthimiou, E. Emond, P. Wadhwa, C. Cawthorne, C. Tsoumpas, ja K. Thielemans, Implementation and validation of time-of-flight PET image reconstruction module for listmode and sinogram projection data in the STIR library *Physics in Medicine and Biology* **64** 2019.
- [35] S. Surti, Update on time-of-flight PET imaging *Journal of Nuclear Medicine* **56**, 98–105 2015.
- [36] S. E. Brunner ja D. R. Schaart, BGO as a hybrid scintillator / Cherenkov radiator for cost-effective time-of-flight PET *Physics in Medicine and Biology* **62**, 4421–4439 2017.
- [37] J. W. Cates ja C. S. Levin, Advances in coincidence time resolution for PET *Physics in Medicine and Biology* **61**, 2255–2264 2016.
- [38] D. Schug, C. Lerche, B. Weissler, P. Gebhardt, B. Goldschmidt, J. Wehner, P. M. Dueppenbecker, A. Salomon, P. Hallen, F. Kiessling, ja V. Schulz, Initial PET performance evaluation of a preclinical insert for PET/MRI with digital SiPM technology *Physics in Medicine and Biology* **61**, 2851–2878 2016.

- [39] C. Ritzer, R. Becker, A. Buck, V. Commichau, J. Debus, L. Djambazov, A. Eleftheriou, J. Fischer, P. Fischer, M. Ito, P. Khateri, W. Luster mann, M. Ritzert, U. Roser, M. Rudin, I. Sacco, C. Tsoumpas, G. Warnock, M. Wyss, A. Zagodzinska-Bochenek, B. Weber, ja G. Dissertori, Initial Characterization of the SAFIR Prototype PET-MR Scanner *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* **4**, 613–621 2020.
- [40] J. G. Mannheim, A. M. Schmid, J. Schwenck, P. Katiyar, K. Herfert, B. J. Pichler, ja J. A. Disselhorst, PET/MRI Hybrid Systems *Seminars in Nuclear Medicine* **48**, 332–347 2018.
- [41] M. E. Daube-Witherspoon, S. Surti, S. Matej, M. Werner, S. Jayanthi, ja J. S. Karp, Influence of time-of-flight kernel accuracy in TOF-PET reconstruction *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* **3**, 1723–1727 2006.
- [42] S. Surti, J. Scheuermann, G. El Fakhri, M. E. Daube-Witherspoon, R. Lim, N. Abi-Hatem, E. Moussallem, F. Benard, D. Mankoff, ja J. S. Karp, Impact of time-of-flight PET on whole-body oncologic studies: A human observer lesion detection and localization study *Journal of Nuclear Medicine* **52**, 712–719 2011.
- [43] G. Delso, S. Fürst, B. Jakoby, R. Ladebeck, C. Ganter, S. G. Nekolla, M. Schwaiger, ja S. I. Ziegler, Performance measurements of the siemens mmr integrated whole-body pet/mr scanner *Journal of Nuclear Medicine* **52**, 1914–1922 2011.
- [44] H. Zaidi, N. Ojha, M. Morich, J. Griesmer, Z. Hu, P. Maniawski, O. Ratib, D. Izquierdo-Garcia, Z. A. Fayad, ja L. Shao, Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system *Physics in Medicine and Biology* **56**, 3091–3106 2011.
- [45] N. C. Nguyen, J. L. Vercher-Conejero, A. Sattar, M. A. Miller, P. J. Maniawski, D. W. Jordan, R. F. Muzic, K. H. Su, J. K. O'Donnell, ja P. F. Faulhaber, Image quality and diagnostic performance of a digital pet prototype in patients with oncologic diseases: Initial experience and comparison with analog PET *Journal of Nuclear Medicine* **56**, 1378–1385 2015.
- [46] I. Rausch, A. Ruiz, I. Valverde-Pascual, J. Cal-González, T. Beyer, ja I. Carrio, Performance evaluation of the VereoS PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard *Journal of Nuclear Medicine* **60**, 561–567 2019.
- [47] D. F. Hsu, E. Ilan, W. T. Peterson, J. Uribe, M. Lubberink, ja C. S. Levin, Studies of a next-generation silicon-photomultiplier-based time-of-flight PET/CT system *Journal of Nuclear Medicine* **58**, 1511–1518 2017.
- [48] R. D. Badawi, H. Shi, P. Hu, S. Chen, T. Xu, P. M. Price, Y. Ding, B. A. Spencer, L. Nardo, W. Liu, J. Bao, T. Jones, H. Li, ja S. R. Cherry, First human imaging studies with the explorer total-body pet scanner* *Journal of Nuclear Medicine* **60**, 299–303 2019.
- [49] I. Murray, A. Kalemis, J. Glennon, S. Hasan, S. Quraishi, T. Beyer, ja N. Avril, Time-of-flight PET/CT using low-activity protocols: Potential implications for cancer therapy monitoring *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **37**, 1643–1653 2010.

- [50] A. J. Reader ja H. Zaidi, Advances in pet image reconstruction *PET Clinics* **2**, 173–190 2007.
- [51] V. Wettenhovi, M. Vauhkonen, ja V. Kolehmainen, Omega—open-source emission tomography software *Physics in Medicine & Biology* **66**, 065010 2021.
- [52] A. Iriarte, R. Marabini, S. Matej, C. O. Sorzano, ja R. M. Lewitt, System models for PET statistical iterative reconstruction: A review *Computerized Medical Imaging and Graphics* **48**, 30–48 2016.
- [53] F. Jacobs, E. Sundermann, B. De Sutter, M. Christiaens, ja I. Lemahieu, A fast algorithm to calculate the exact radiological path through a pixel or voxel space *Journal of Computing and Information Technology* **6**, 89–94 1998.
- [54] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardiès, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. LARGERON, C. Lartzien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmittlein, L. Simon, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. Wieërs, ja C. Morel, GATE: A simulation toolkit for PET and SPECT *Physics in Medicine and Biology* **49**, 4543–4561 2004.
- [55] L. A. Shepp ja Y. Vardi, Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography *IEEE Transactions on Medical Imaging* **1**, 113–122 1982.
- [56] Z. Wang ja A. C. Bovik, Mean squared error: Love it or leave it? a new look at signal fidelity measures *IEEE Signal Processing Magazine* **26**, 98–117 2009.