

# Aikariippuva rekonstruktio positroniemiinotomografiassa

Ville-Veikko Wettenhovi  
Pro gradu -tutkielma  
Fysiikan koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto, Sovelletun fysiikan laitos  
18. helmikuuta 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Luonnontieteiden ja metsätieteiden tiedekunta  
Fysiikan koulutusohjelma, lääketieteellinen fysiikka  
Ville-Veikko Wettenhovi: Aikariippuva rekonstruktio positroniemissiotomografiassa  
Pro gradu -tutkielma, 84 sivua

Tutkielman ohjaajat: Prof. Marko Vauhkonen  
FT Mikko Hakulinen  
FT Tuomas Koivumäki

Helmikuu 2015

Avainsanat: Positroniemissiotomografia, ML-EM, kuvarekonstruktio, Kalman-suodin, kiintovälitasoittaja, liikekorjaus

### Tiivistelmä

Positroniemissiotomografia (PET) on kasvava kuvantamisala, jolla pystytään löytämään mm. syöpäkasvaimia tai tutkimaan fysiologisia toimintoja. PET:ssä ideana on havaita positroniannihilaatiossa syntyviä fotonipareja, joiden avulla kuvat muodostetaan. Nykyään PET:iä varten on kehitetty monia eri kuvarekonstruktio menetelmiä, joista yleisin on ordered subsets expectation maximization (OSEM), joka on muokattu versio maximum likelihood expectation maximization (ML-EM)-menetelmästä. Kuvarekonstruktioita tehdessä ongelmana voi olla kohteen liike, joka on ongelma etenkin sydämen tai keuhkojen aluetta kuvattaessa. Koska PET-kuvaukset voi kestää jopa 30–35 minuuttia, tämä liike aiheuttaa kohteen sumentumista ja heikentää tarkan diagnoosin tekemistä.

Tässä tutkielmassa tavoitteena oli vertailla eri kuvarekonstruktio menetelmiä staattisissa tilanteissa sekä kehittää menetelmä, jossa sovelletaan Kalman-suodinta sekä kiintovälitasoittajaa liikkeen vaikutuksen vähentämiseen. Molemmilla tapauksissa käytettiin simuloitua dataa. Liikkuvassa tilanteessa tarkoituksena oli muodostaa kuvia lyhyiltä ajanjaksoilta, jolloin liikkeen vaikutusta pystyttäisiin vähentämään. Koska nämä aikajaksot olivat lyhyitä, niiden signaalikohinasuhde oli huomattavasti normaalia tilannetta huonompi, ja täten tutkittiin pystytäänkö Kalman-suotimen tai kiintovälitasoittajan avulla parantamaan rekonstruktio laatu verrattuna ML-EM-menetelmään. Kalman-suotimen ja kiintovälitasoittajan hyötyjä on niiden rekursiivisuus, jolloin ne ottavat huomioon myös aiemman tiedon kuvarekonstruktiossa. Testit tehtiin simuloimalla tilannetta, jossa kappale joko liikkuu tai laajenee. Simulointien tuloksena oli, että Kalman-suotimen tai kiintovälitasoittajan käyttö parantaa rekonstruktio laatu verrattuna ML-EM-menetelmään. Kiintovälitasoittajalla saatu parannus kuvarekonstruktio laatuun oli merkittävämpi kuin Kalman-suotimella. Toisin sanoen Kalman-suodin ja kiintovälitasoittaja näyttäisivät olevan varteenotettava vaihtoehto PET-kuvarekonstruktioon tilanteissa, missä esiintyy liikettä. Koska kyseessä olivat simulaatiot, olisi tärkeää pystyä testaamaan menetelmää jatkotutkimuksissa potilasdatalla, jotta menetelmän toimivuus käytännössä pystyttäisiin selvittämään.

## Esipuhe

Tämä Pro gardu -tutkielma suoritettiin Itä-Suomen yliopiston Sovelletun fysiikan laitoksen Inversio-ongelmien ja matemaattisen mallinnuksen tutkimusryhmässä (Inverse Problems and Mathematical Modelling group).

Haluaisin kiittää tutkielmani ohjaajia professori Marko Vauhkosta, FT Mikko Hakulista ja FT Tuomas Koivumäkeä heidän hyvistä ohjeistaan, neuvoistaan ja rakentavista kommentteistaan. Lisäksi haluaisin kiittää kaikkia ystäviäni, joiden kanssa pysyi keskustelemaan sekä tutkielmasta että muistakin aiheista. Lopuksi haluan kiittää etenkin kihlattuani kaikesta tuesta tämän työn aikana ja sitä ennen.

Kuopiossa, Helmikuu 2015

Ville-Veikko Wettenhovi

# Sisältö

<b>1 Johdanto</b>	<b>5</b>
<b>2 Positroniemissiotomografia</b>	<b>7</b>
2.1 Fysiikka . . . . .	7
2.2 Laitteisto . . . . .	10
2.2.1 Rakenne ja osat . . . . .	10
2.2.2 Nykyaikaiset PET-laitteet . . . . .	14
2.2.3 Suorituskyky . . . . .	15
2.3 Datankäsittely . . . . .	18
2.3.1 Kuvaustiedon tallentaminen . . . . .	18
2.3.2 Epätarkkuudet ja niiden korjaaminen . . . . .	21
2.4 Radiolääkkeet . . . . .	27
2.5 Liikkeen vaikutus PET-kuvantamisessa . . . . .	28
2.5.1 Pään liike . . . . .	29
2.5.2 Sydämen liike . . . . .	30
2.5.3 Hengitysliike . . . . .	31
<b>3 Kuvarekonstruktio</b>	<b>34</b>
3.1 Tomografia . . . . .	34
3.2 Rekonstruktio menetelmät . . . . .	35
3.2.1 Analyttiset menetelmät . . . . .	35
3.2.2 Iteratiiviset menetelmät . . . . .	37
3.2.3 Suorat menetelmät . . . . .	45
3.3 Systemimatriisin muodostus . . . . .	46
3.3.1 Geometriamatriisin määrittäminen . . . . .	47
<b>4 Materiaalit ja menetelmät</b>	<b>51</b>
4.1 Geometriamatriisin toteutus . . . . .	51
4.2 Staattiset simulaatiot . . . . .	53
4.3 Dynaamiset simulaatiot . . . . .	55
<b>5 Tulokset</b>	<b>57</b>
5.1 Staattiset simulaatiot . . . . .	57
5.1.1 Alideterministinen tilanne . . . . .	57
5.1.2 Ylideterministinen tilanne . . . . .	59
5.2 Dynaamiset simulaatiot . . . . .	61
<b>6 Johtopäätökset</b>	<b>67</b>
6.1 Staattinen tilanne . . . . .	67
6.2 Dynaaminen tilanne . . . . .	68
<b>A Ehdollisen todennäköisyyden osoittaminen</b>	<b>73</b>
<b>Viitteet</b>	<b>74</b>

# 1 Johdanto

Positroniemissiotomografia (PET) kuvantaminen on nopeasti kasvava kuvantamismenetelmä. Tätä edesauttaa mahdollisuus yhdistää se muiden kuvantamismenetelmien, kuten tietokonetomografian (TT) tai magneettiresonanssikuvantamisen (MRI), kanssa, joista jälkimmäinen on vasta tulossa suurempaan käyttöön. PET/TT-laitteistojen tulon myötä PET tutkimukset ovat kasvaneet Suomessa huomattavasti. Esimerkiksi Kuopiossa kasvua oli 40 % vuonna 2013 edellisvuoteen verrattuna [1] ja Turussa kliinisten tutkimusten määrä on kasvanut vuoden 2000 81 kappaleesta vuoden 2012 1647 kappaleeseen [2].

PET-kuvantaminen on teknologisesti kehittynyt kuvantamismodaliteetti, jolla voidaan tutkia kehossa tapahtuvia fysiologisia prosesseja [3]. PET-kuvantamista voidaan hyödyntää esimerkiksi tuumoreiden havaitsemiseen aivossa, rinnassa, keuhkossa ja muissa elimissä sekä Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja epilepsian tutkimisessa. PET-kuvantaminen onkin antanut paljon tietoa fysiologisista prosesseista kuten hapen käytöstä tai tautien aiheuttamista metabolisista muutoksista, kuten sokeriainevaihdunnan muutokset. [4, 5] PET-kuvia, yhdessä TT-kuvien kanssa, voidaan myös nykyään käyttää sädehoidon suunnittelussa. Näin pystytään helpommin paikallistamaan kasvain sekä selvittämään mm. sen koko, jolloin sädehoito voidaan kohdentaa tarkemmin [6]. Myös hoidon seurannassa, jolloin selvitetään kasvaimen tilannetta hoidon jälkeen, on PET-kuvantamisesta hyötyä sekä kasvaimen koon tutkimisessa että radiolääkkeen kertymän selvittämisessä, jolloin tulevat hoidot voidaan suunnitella optimaalisesti [7]. Yksi PET-kuvantamisen hyödyistä on mahdollisuus käyttää [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoksiglukoosia (FDG), jonka avulla voidaan tehokkaasti tutkia sokeriainevaihduntaa eri elimissä. PET-kuvantaminen on auttanut diagnosoinnissa merkittävästi ja onkin johtanut siihen, että suunnitellut hoidot ovat 25 %–40 % tapauksissa muuttuneet PET-kuvauksen jälkeen. [8]

PET-kuvantamisessa ideana on, että potilaaseen injektoidaan ensiksi jotakin radioaktiivista ainetta (radiolääkettä), kuten vaikka edellä mainittua FDG:tä, minkä jälkeen odotetaan tietty aika, että aine hakeutuu kohde-elimien tai -elimiin. Fysiologisia tapahtumia (esim. sydämen toiminta) tutkittaessa kuvaus aloitetaan heti injektoinnin jälkeen [9]. Kuvantamisaika voi vaihdella suurestikin, riippuen tutkimuksesta ja laitteistosta, ja kestää viidestä minuutista [10] jopa 90:n minuuttiin [11]. PET-laite havaitsee säteilylähteen positronien ja kohteen atomien elektronien annihilaatiossa syntyvät fotonit, ja muodostaa kuvan perustuen fotoniparien määrään tietyssä pikselissä. Tämä voidaan liittää anatomiseen kuvaan, joka on saatu TT-laitteella [8] tai MRI-laitteella [2].

PET-kuvauksen pitkän keston takia liike, kuten hengitys, voi aiheuttaa merkittäviä virheitä kuviin. Tämän takia olisi suotavaa pystyä joko poistamaan tämä liikkeen

vaikutus tai ainakin merkittävästi vähentämään sitä. Erilaisia menetelmiä liikkeen vaikutuksen vähentämiseen tai poistamiseen on kehitetty useita, esimerkiksi kuvien aikaikkunointi jaksoihin, jolloin liikkeen määrä yhdessä ikkunassa on minimoitu, tai liikkeen estimointi MRI-kuvista [60, 75].

PET-kuvantamisessa kuvarekonstruktioon käytetään nykyään pääsääntöisesti ordered subsets expectation maximization (OSEM)-algoritmia, joka on maximum-likelihood expectation maximization:sta (ML-EM) muokattu versio. Aiemmin laajasti käytössä ollut suodatettu takaisinprojektiio ei ole nykyään kliinisessä käytössä. [8] PET-kuvantamisessa on kuitenkin kokeiltu myös monia muitakin eri rekonstruktio menetelmiä kuten maximum a posteriori -estimointia [80], singulaariarvohajotelmaa [43] tai Kalman-suodinta [90].

Tässä työssä tarkoituksena oli tutkia Kalman-suotimen ja kiintovälitasoittajan käyttöä PET-rekonstruktiossa, kun kohde liikkuu kuvauksen aikana (dynaaminen tilanne). Työssä simuloitiin ja rekonstruoiitiin staattisia tilanteita käyttäen eri rekonstruktio menetelmiä, jotta luotu simulaatiogeometria ja rekonstruktio menetelmät pystyttiin testaamaan. Valitut rekonstruktio menetelmät olivat ML-EM, suodatettu takaisinprojektiio, Tikhonov-regularisaatio kahdella eri regularisointimatriisilla sekä OSEM. Staattisessa tapauksessa tarkoituksena oli testata sekä alideterministisiä että ylideterministisiä tapauksia. Dynaamisessa tilanteessa tarkoituksena oli verrata ML-EM-algoritilla, Kalman-suotimella ja kiintovälitasoittajalla muodostettuja rekonstruktioita keskenään ja tutkia pystytäänkö Kalman-suotimella ja/tai kiintovälitasoittajalla saamaan parempia kuvarekonstruktioita dynaamisessa tilanteessa eri kohinatasoilla ylideterministisessä tilanteessa.

Tämä tutkielma sisältää kuusi lukua. Toisessa luvussa esitellään positroniemissiotomografiaan liittyvä fysiikka, laitteisto, datakäsittely, radiolääkkeet ja liikkeen vaikutus PET-kuvaukseen sekä ratkaisuja sen tuottamiin ongelmiin. Kolmannessa luvussa esitellään rekonstruktio menetelmiä sekä systeemimatriisin muodostus. Luvussa neljä on esitetty, kuinka simulaatiot on toteutettu. Saadut tulokset on esitetty luvussa viisi. Lopuksi johtopäätökset esitellään luvussa kuusi.

## 2 Positroniemissiotomografia

### 2.1 Fysiikka

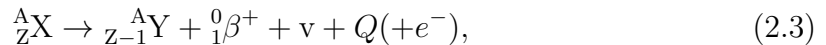
Epästabiilit atomit hajoavat stabiileiksi atomeiksi, joko yhden tai useamman vaiheen kautta, ja emittoivat samalla varatun hiukkasen ( $\alpha$ -,  $\beta^-$ - tai  $\beta^+$ -hiukkanen) sekä sähkömagneettista säteilyä ( $\gamma$ -säteilyä). Tätä hajoamista ajan funktiona voidaan kuvata eksponentiaalisen aktiivisuuden (hajoamista/s) kaavalla seuraavasti

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t}, \quad (2.1)$$

missä  $A_0$  on aktiivisuus alussa,  $\lambda$  hajoamisvakio ja  $t$  aika. PET-kuvantamisessa hyödynnetään  $\beta^+$ -hajoamista (toiselta nimeltään positroniemissio), jolloin protoni muuttuu neutroniksi seuraavasti



missä p on protoni, n neutroni,  ${}_1^0\beta^+$  positroni (yleensä merkitään  $e^+$ ) ja  $\nu$  on neutriino. Positroni on elektronin antihiukkanen. Positroniemissio voidaan kokonaisuudessaan esittää kaavalla



missä X on lähtöatomi (esim.  ${}_{9}^{18}\text{F}$ ), Y hajoamistuote (fluori-18 tapauksessa  ${}_{8}^{18}\text{O}$ ), Q on vapautuva energia ja  $e^-$  on elektroni. Koska hajoamistuotteen järjestysluku on yhden pienempi kuin lähtöaineen, myös elektronin pitää emittoitua, jotta varaus on tasapainossa. PET-kuvantamisessa injektoidaan jotakin lähtöatomin sisältävää yhdistettä (esim. fluorodeoksiglukoosi), joka toimii positronilähteenä kohde-elimessä.

Emittoituvaa positronia saa tietyn määrän energiaa riippuen lähtöaineesta. Emittoitumisen jälkeen positroni menettää liike-energiaansa ja muuttaa suuntaansa vuorovaikuttaessaan ympäröivän materiaalin kanssa. Positroni voi vuorovaikuttaa ympäröivän materiaalin kanssa neljällä eri tavalla, jotka ovat epäelastinen törmäys atomin elektronien kanssa, elastinen sironta atomin elektronien kanssa, epäelastinen sironta ytimen kanssa ja elastinen sironta ytimen kanssa. Epäelastisissa törmäyksissä energiaa menetetään, mutta elastisissa törmäyksissä se säilyy. Epäelastinen törmäys atomin elektronien kanssa on merkittävä tekijä positronin energian vähenemiseen [8].

Positroni kulkee tietyn matkan, jota kutsutaan positronikantamaksi (positron range), emittoitumisen jälkeen ennen kuin sen liike-energia loppuu. Tätä matkaa on hyvin vaikea arvioida tarkasti, minkä takia se estimoidaan käyttämällä keskimääräistä matkaa kyseisessä materiaalissa. Kun positronin liike-energia on loppunut tai laskeutunut hyvin alas, se annihiloituu elektronin kanssa kahdeksi fotoniksi. Positronikantama

aiheuttaa virhetekijän PET-kuvantamiseen, koska annihilaatio tapahtuu eri paikka-  
sa kuin säteilylähde. Annihilaatioissa syntyvien fotonien energia on 0.511 MeV, kos-  
ka elektronin ja positronin lepoenergia on 0.511 MeV. Tämä energia voidaan laskea  
kaavalla

$$E = mc^2 = 9.11 \times 10^{-31} \text{kg} \times \left(3 \times 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}}\right)^2 = 0.511 \text{ MeV}, \quad (2.4)$$

missä  $m$  on elektronin lepomassa ja  $c$  valonnopeus tyhjiössä. Nämä kaksi fotonia emit-  
toituvat pääsääntöisesti  $180^\circ$  kulmassa kollineaarisesti (colinear) [8], mutta useasti  
fotonit eivät emitoidu tasan  $180^\circ$  kulmassa vaan eroa voi olla noin  $\pm 0.25^\circ$  [12]. Tä-  
tä kutsutaan fotonien epäkollineaarisuudeksi (non-collinearity). Vedessä tapahtuvista  
annihilaatioista tasan  $180^\circ$  kulmassa emittoituvien osuus voi olla 35 % [8]. PET-  
kuvantamisessa tarkoituksena on havaita tämä annihilaatiofotonipari, jolloin se rekis-  
teröidään koinsidenssitapahtumaksi (kappale 2.2.1).

Syntyneet fotonit reagoivat matkansa aikana ympäröivän materian kanssa pääosin  
kolmella eri tavalla, jotka ovat valosähköinen ilmiö, Compton-sironna ja parinmuodos-  
tus. Myös muita fotonin-materia-vuorovaikutuksia on, mutta nämä vaativat joko mer-  
kittävästi pienemmän ( $\sim 50 \text{ keV}$ ) tai suuremman ( $\sim 10 \text{ MeV}$ ) energian tapahtuakseen  
[8].

Valosähköisessä ilmiössä fotonin vuorovaikuttaa elektronin kanssa, luovuttaen ener-  
giansa elektronille törmäyksen jälkeen. Osa energiasta käytetään elektronin irrotta-  
miseen atomista, loput siirtyvät irronneelle elektronille kineettisenä energiana. Ulom-  
man kuoren elektroni korvaa irronneen elektronin siirtymällä sen paikalle ja emittoi-  
den samalla karakteristista röntgensäteilyä. Valosähköinen ilmiö ei ole merkittävin  
tekijä 511 keV fotoneilla vaan tätä pienemmillä energioilla (100 keV ja alle). Valo-  
sähköinen ilmiö on kuitenkin merkittävä tekijä PET/TT-laitteita käytettäessä, koska  
röntgenfotonien energia ( $\sim 70 \text{ keV}$ ) on huomattavasti pienempi kuin annihilaatiofo-  
tonien, jolloin vaimeneminen tapahtuu pääsääntöisesti valosähköisen ilmiön kautta.  
Tämä johtaa siihen, että TT:llä saadut vaimennuskertoimet eivät vastaa PET:n 511  
keV fotoneita ja tulee korjata vastaamaan 511 keV fotoneita (kappale 2.3.2). [8]

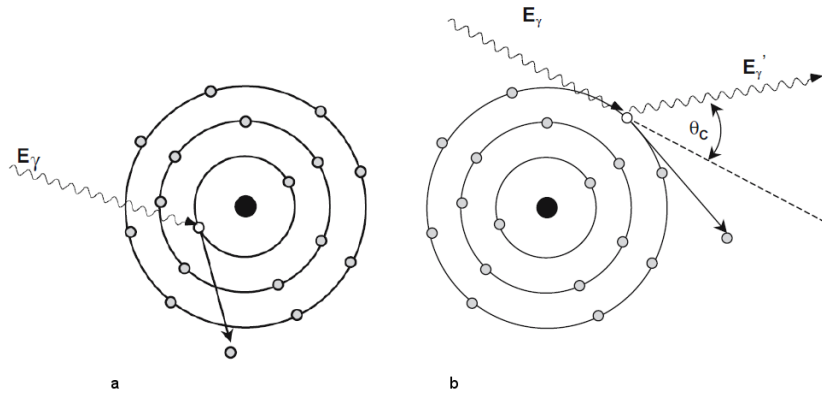
Compton-sironnassa fotonin vuorovaikuttaa atomin elektronin kanssa niin, että se-  
kä elektroni että fotonit siroavat. Siroava elektroni on hyvin löyhästi kiinni atomissa.  
Sironneen fotonin energia riippuu sirontakulmasta seuraavan kaavan mukaisesti [8]

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_0 c^2} (1 - \cos(\theta_c))}, \quad (2.5)$$

missä  $E_\gamma$  on alkuperäisen fotonin energia,  $m_0$  elektronin lepomassa ja  $\theta_c$  fotonin si-  
rontakulma. Energia on siis pienimmillään, kun kulma on  $180^\circ$ , eli fotonin siroaa ta-  
kaisin. Annihilaatiofotonille saadaan tällöin energiaksi n. 170 keV käyttämällä kaavaa



(2.5). Sironnan todennäköisyys vaihtelee fotonin energian ja sirontakulman suhteen [8]. Compton-sironna tapahtuu pääsääntöisesti energiavälillä 100 keV – 2 MeV [8]. Sirontakulma vaihtelee energian suhteen niin, että alemmilla energioilla (10 keV) myös suuretkin kulmat ovat todennäköisiä, mutta suuremmilla energioilla (esim. PET-kuvantamisen 511 keV) sirontakulmat lähellä  $0^\circ$  ovat yleisimpiä [5]. Parinmuodostus vaatii fotonin energian olevan vähintään 1.022 MeV, joten sillä ei ole merkitystä PET-kuvantamisessa. Kuvassa 1 on esitetty valosähköisen ilmiön ja Compton-sironnan periaate.



Kuva 1. a. Valosähköisessä ilmiössä fotoni törmää atomin elektroniin ja luovuttaa tälle kaiken energiansa, joka saa elektronin irtoamaan kuorelta. b. Compton-sironnassa fotoni törmää atomin elektroniin ja luovuttaa osan energiastaan sekä siroaa kulmaan  $\theta_c$ . Myös Compton-sironnassa elektroni irtoaa atomin kuorelta. Muokattu lähteestä [8].

Annihilaatiofotonien vaimeneminen johtuu siis suurimmaksi osaksi Compton-sironnasta. Vaimenemisen vaikutus voidaan ilmaista seuraavalla yhtälöllä

$$I = I_0 e^{-\mu x}, \quad (2.6)$$

missä  $I$  on matkan  $x$  kulkeneiden fotonien intensiteetti,  $I_0$  on alkuperäinen fotonintensiteetti ja  $\mu$  on vaimennuskerroin (yksikkö yleensä 1/cm). PET-kuvantamisessa vaimennuskerroin voidaan approksimoida niin, että se sisältää vain Compton-sironnan ja valosähköisen ilmiön vaikutukset, eli  $\mu \approx \mu_{\text{compton}} + \mu_{\text{valosähköinen}}$ .

Fotonin vaimeneminen riippuu fotonin energiasta, mutta myös aineesta, jossa fotoni kulkee. Jos aineen tiheys on suuri, myös sen elektronitiheys on suuri ja todennäköisyys, että fotoni osuu elektroniin, kasvaa. Tämän takia esimerkiksi luu vaimentaa selkeästi paremmin kuin lihas [8]. Vaimennuskerroin antaa todennäköisyyden, että fotonin energia vaimenee kyseisellä pituudella (esim. yhden sentin matkalla). PET:n tapauksessa todennäköisyys havaita positroniemissio riippuu kappaleen paksuudesta, koska fotonit emittoituvat vastakkaisiin suuntiin ja näiden yhteenlaskettu matka kappaleessa on yhtä suuri kuin kappaleen paksuus [8]. Tämä voidaan osoittaa seuraavasti: jos kappaleen paksuus on  $D$ , vaimennuskerroin on  $\mu$  ja radioaktiivisen pisteläh-

teen etäisyys kappaleen toiseen reunaan on  $x$ , todennäköisyys, että fotonit havaitaan, saadaan kaavalla

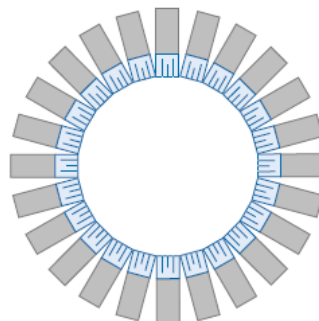
$$P = e^{-\mu x} \times e^{-\mu(D-x)} = e^{-\mu D}. \quad (2.7)$$

Havaitsemistodennäköisyys ei siis riipu lähteen paikasta vaan ainoastaan kohteen pakkuudesta ja sen vaimennuskertoimesta.

## 2.2 Laitteisto

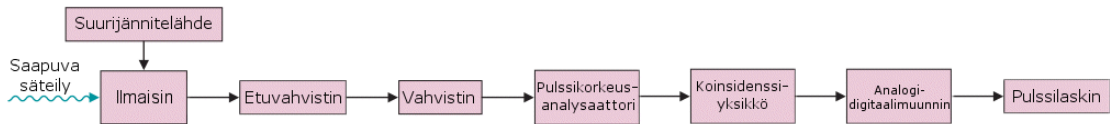
### 2.2.1 Rakenne ja osat

PET-laite koostuu säteilyilmaisimista, jotka havainnoivat kohteesta emittoituvat fotonit, etuvahvistimesta, vahvistimesta, pulssikorkeusanalysaattorista, koinsidenssiyksiköstä, analogi-digitaalimuuntimesta ja pulssilaskimesta (kuva 3). PET-laitteistossa tärkein osa on säteilyä havaitsevat ilmaisimet. PET-laitteessa ilmaisimet voivat olla sijoitettuna usealla eri tavalla, nykyään kuitenkin ympyrän muotoinen (kuva 2) kuvauslaite on yleisin [24]. Ilmaisimien tarkoituksena on mitata saapuvan fotonin energia sekä aika, jolloin fotoni havaittiin. Nämä ilmaisimet yleensä muuttavat energian sähköiseksi signaaliksi. Vaikka fotonien energia olisi saapuessa monoenerginen, ilmaisimet eivät silti toimi ideaalisesti, eli havaittu energiaspektri on laajempi. Tämä johtuu siitä, että säteilyn energia ei siirry kokonaan ilmaisimelle. Syynä voi olla esimerkiksi Compton-sironnan aiheuttama vaikutus, jolloin fotoni saattaa luovuttaa vain osan energiastaan ilmaisimeen. Tämän takia ilmaisimen energiatarkeus on tärkeä ominaisuus. Sironnan vaikutus spektriin on suuri, mutta spektrissä on myös pieniä muutoksia, jotka johtuvat saapuvien fotonien tilastollisesta luonteesta. Spektrin huippu osuu fotonien energian kohdalle, ja sen leveys puoliarvovaleveydessä (full width at half maximum, FWHM) kertoo ilmaisimen energiaresoluution. [8, 5]



Kuva 2. PET-kuvantamisessa nykyään yleisimmin käytetty ilmaisinkonfiguraatio, joka sisältää kokonaisen ilmaisinkehän. Muokattu lähteestä [5].

Ideaalitapauksessa ilmaisimella olisi hyvä pysäytysteho 511 keV fotoneille, jolloin ne absorboituisivat kokonaan. Ilmaisimet tarvitsevat korkean paikkaresoluution (spa-



Kuva 3. Kaaviokuva PET-laitteessa käytetyistä sähköisistä komponenteista. Muokattu lähteestä [5].

tial resolution, kappale 2.2.3)), jotta annihilaatiopiste voitaisiin määrittää tarkasti. Lisäksi ilmaisimella tulisi olla hyvä aikataarkkuus (timing resolution, kappale 2.2.3)) ja niiden tuotantokustannukset tulisivat olla alhaiset. Ilmaisimelta vaaditaan erityisesti tiettyjä ominaisuuksia riippuen niiden käytöstä, esimerkiksi pienten eläinten kuvantamisessa, neurokuvantamisessa tai koko vartalo -PET:ssä. Pienten eläinten kuvantamisessa tarvitaan esimerkiksi hyvää paikkatarkkuutta, mutta ei niinkään aikataarkkuutta. Hyvää paikkatarkkuutta tarvitaan, koska kohteet ovat pieniä, mutta aikataarkkuudelle ei ole merkitystä, koska satunnaisten tapahtumien (kappale 2.3.2) määrä on alhainen ja aikataarkkuudessa ei ole odotettavissa tarpeeksi merkittävää parannusta ollakseen hyödyllinen pieniä kohteita tutkittaessa. Neurokuvantamisessa taas vaaditaan hyvän paikkatarkkuuden lisäksi myös hyvä aikataarkkuus. Paikkatarkkuutta vaaditaan, koska kohteita halutaan tutkia tarkasti, ja aikataarkkuutta vaaditaan satunnaisten tapahtumien hylkäämiseen. [13]

## Säteilyilmaisimet

Säteilyilmaisimet jaetaan yleensä kolmeen luokkaan, jotka ovat kaasukammiot (gas filled detectors), puolijohdeilmaisimet (semiconductor detector) ja tuikeilmaisimet (scintillator detector). Kaasukammioilla on huono energiatarkkuus, ja kaasukammioilla sekä puolijohdeilmaisimilla on huono pysäytysteho 511 keV fotoneille, minkä takia tuikeilmaisimet ovat yleisimmin käytössä PET-laitteistossa. [8]

Tuikeilmaisimet kaupallisissa PET-laitteissa koostuvat epäorgaanisesta kristallista (tuikelevy), joka emittoi näkyvän valon fotoneita (tuikefotoneita) vuorovaikuttaessaan säteilyfotoneiden kanssa. Tuikefotonien lukumäärä riippuu siitä energiamäärästä, joka tuikeilmaisimeen siirtyy. Tuikeilmaisimet havaitsevat tehokkaasti 511 keV fotoneita, johtuen kristallien suuresta tiheydestä. Niiden energiatarkkuus on kuitenkin huonompi kuin puolijohdeilmaisimien. [8] Tuikelevyt voivat olla myös orgaanisia [3], muovisia tai nestemäisiä, mutta näitä ei ole kaupallisessa käytössä [14].

Tuikeilmaisimissa käytettyjä materiaaleja on nykyään monia, mutta ensimmäisissä PET-laitteissa käytettiin kristalleja, jotka koostuivat natriumjodidista seostettuna talliumilla (NaI(Tl)) [13]. Muita käytettyjä aineita on mm. BGO (vismutti germaatti), LSO (lutetium ortosilikaatti), YSO (yttrium ortosilikaatti), LYSO (lutetium-

yttrium ortosilikaatti), GSO (gadolinium ortosilikaatti),  $\text{Ba}_2\text{F}$  ja  $\text{Lu}_3\text{I}$  [8, 13]. Aiemmin suurin osa laitteista käytti BGO:ta johtuen sen erittäin hyvästä pysäytystehosta 511 keV fotoneille. BGO:lla on kuitenkin huonompi valotuotto kuin  $\text{NaI(Tl)}$ :lla [8]. LSO tai LYSO on käytössä uudemmissa PET-laitteissa [15]. Tähän on vaikuttanut se, että LSO on seitsemän kertaa nopeampi fotonien havaitsemisessa kuin BGO, ja sen valotuotto on viisi kertaa parempi [16]. LSO:n haittapuolena on sen oma radioaktiivisuus (lutetium,  $^{176}\text{Lu}$ ), mutta PET:ssä tällä ei ole suurta merkitystä, koska siitä emittoituva energia on 126-154 keV ja puoliintumisaika  $3.8 \times 10^{10}$  vuotta [8]. LYSO on ominaisuuksiltaan hyvin samanlainen kuin LSO, mutta sillä on hieman parempi valontuotto ja osa lutetiumista on korvattu yttriumilla [5, 13]. Monia muita ilmaisimateriaaleja on tutkimuksen alaisena tällä hetkellä, joista osa on suunniteltu erityistehtäviin, kuten pienten eläinten PET-kuvantamiseen [14]. Esimerkiksi piisäteilyilmaisimia on tutkittu ja näiden paikkatarkkuus on havaittu olevan parempi kuin esimerkiksi LYSO:lla [17]. Materiaaleista pyritään myös saamaan halvempia, mutta samalla säilyttäen näiden ominaisuudet yhtä hyvinä tai parempina. Esimerkiksi LSO:n lutetiumia pyritään korvaamaan jollakin toisella halvemmalla materiaalilla. [14]

## Fotoilmaisimet

Kun tuikelevy on emittoinut fotonin, tämä saapuu seuraavaksi joko valomonistinputkeen (photomultiplier tube) tai puolijohdepohjaiseen valodiodiin (photo diode). Näistä valomonistinputket ovat kaikista vanhin metodi valon havaitsemiseen [8], ja ne ovat myös suhteellisen halpoja, alhaisia kohinaltaan, vahvistavat signaalia tehokkaasti, ja niillä on nopea vaste [13]. Fotonin saapuessa valomonistinputkeen se osuu ensiksi puoliläpäisevään fotokatodiin, joka sijaitsee tyhjiökotelossa. Fotoni luovuttaa energiansa fotokatodille, joka tuottaa fotoelektronin. Riippuen energiasta, fotoelektroni saattaa paeta fotokatodin pintapotentiaalia ja kiihtyä sähkökentän vaikutuksen alaisena kohti läheistä välianodia, jolla on positiivinen potentiaali suhteessa fotokatodiin. Osuessaan välianodiin, fotoelektronin kasvaneen energian ansiosta, fotoelektroni saa aikaiseksi useamman sekundaarielektronin emittoitumisen. Nämä elektronit osuvat seuraavaan välianodiin ja prosessi jatkuu kunnes ne osuvat viimeiseen välianodiin (anodiin), jolloin vahvistus on yli miljoonan suuruusluokkaa [8]. Vahvistavan ominaisuuden ansiosta valomonistinputkilla on hyvä signaalikohinasuhde (signal-to-noise ratio, SNR), mikä on pääsyy valomonistinputkien laajaan käyttöön. Suurin ongelma valomonistinputkissa on fotoelektronien huono pakosuhde fotokatodilta, sillä yleensä vain noin 20–30 % fotoelektroneista pystyy pakenemaan fotokatodilta [14]. Tätä pakokykyä kutsutaan kvanttihyötysuhteeksi (quantum efficiency, QE).

Valomonistinputkissa on tapahtunut paljon kehitystä vuosien varrella. Nykyään on kehitetty paljon monimutkaisempia väliänodirakenteita, joissa on parannettu vahvistusta sekä vähennetty kulkuaikaa ja poikkeamaa elektronien kulkuaajoissa. Lisäksi putkien kokoa on pystytty muuttamaan. [8, 13] Paikkariippuvainen energiamittaus on mahdollista uusissa valomonistinputkissa, jolloin elektronien kulkua putkessa on rajoitettu. Lisäksi valomonistinputkiin on kehitetty monikanavainen ominaisuus, jolloin yhdestä putkesta tulee monta pientä kanavaa. Putkessa on tällöin useampia väliänodiketjuja sekä monianodirakenne, mikä mahdollistaa paremman paikkaherkkyuden energiamittaukseen. [8]

Fotodiodit perustuvat puolijohdetekniikkaan ja ovat erittäin herkkiä havaitsemaan selkeästi pienemmän energian tuikefoneita [8]. Fotodiodien yleisin muoto on piipohjaiset PIN-diodit [13]. Fotodiodien hyviä puolia on suuri kvanttihyötysuhde (10–60 %) [13], ne ovat pieniä, halpoja valmistaa ja toimivat magneettikentissä [14]. Huonoja puolia on alhainen signaalikohinasuhde, mikä johtuu termisesti aktivoituneesta varausten virrasta, sekä alhainen sisäinen signaalin vahvennus [8].

Myös muita fotodiodityyppejä on kehitetty, joista yksi on elektronivyöry fotodiodi (avalanche photo diode, APD). Nämä toimivat hyvin samalla lailla kuin PIN-diodit, mutta niissä on huomattavasti voimakkaampi sähkökenttä, joka aiheuttaa huomattavasti enemmän ionisaatiota diodissa. Tämän takia niiden vahvennus on  $10^3$  suurempaa kuin PIN-diodeissa. [5] Uusin fotodiodityyppi on Geiger-toiminto APD (G-APD), joka tunnetaan myös nimellä piivalomonistaja (silicon photomultiplier, SiPM) [13] sekä monipikselifotonilaskija (multi pixel photon counter, MPCC) [18]. G-APD:lla on suuri signaalin vahvistus ( $10^5$ – $10^7$ ), hyvä aikatarkkuus sekä hyvä signaalikohinasuhde [13, 19]. Tosin, kuten APD:t, G-APD:t tuottavat myös termistä kohinaa [13]. Tätä voidaan vähentää joko energiakynnyksellä [13] tai käyttämällä jäähdytystä ilmaisimen ympärillä [20]. Jäähdytyksellä saadaan myös nostettua vahvistuksen määrää [20].

Myös muunlaisia ilmaisimia on tutkittu viime vuosina, joita on esimerkiksi neste-mäinen ksenon -ilmaisim [21] tai organometallinesteilmaisim [22]. Myös puolijohdeilmaisimia tutkitaan PET käyttöön, kuten CZT- ja CdTe-pohjaisia puolijohteita, näiden koon ja hyvän energiatarkkuuden takia [23, 22].

## **Muut komponentit**

Valomonistinputken/fotodiodin jälkeen elektronit siirtyvät etuvahvistimeen (preamplifier), jonka tarkoitus on tarvittaessa vahvistaa signaalia lisää, sovittaa impedanssitasot samaksi ilmaisimen ja tulevien komponenttien välillä sekä muokata signaalipulsseja sopivaksi. Seuraavaksi pulssi siirtyy vahvistimeen (amplifier), joka tarvittaessa vahvistaa signaalia lisää ja muokkaa tulevan pulssin kapeaksi, jotta pulssit eivät ka-

sautuisi. Vahvistetut pulssit analysoidaan pulssikorkeusanalyssaattorissa (pulse-height analyzer), joka hylkää pulssit, jotka eivät ole halutun energiaikkunan sisällä. [5] Koin-sidenssiyksikkö (coincidence unit) hyväksyy pulssiparit (koin-sidenssitapahtumat), jotka tulevat asetetun koin-sidenssi-ikkunan sisällä (2–12 ns riippuen ilmaisimesta) [25]. Aika-amplitudimuuntaja (time-to-amplitude converter) muuttaa pulssien aikavälin mitattavaksi jännitteeksi. Näiden jälkeen vuorossa on analogi-digitaalimuunnin (analog-to-digital converter), joka muokkaa pulssin luettavaksi digitaaliseksi signaaliksi. Lopuksi pulssilaskin (digital counter) laskee kaikki saapuneet digitaaliset pulssit ja tallentaa nämä sekä pulssien aikavälit ja mittaukseen kulutetun ajan. [5, 26]

## 2.2.2 Nykyaikaiset PET-laitteet

Koska PET-kuvantaminen antaa tietoa fysiologisista ominaisuuksista tai syöpäkasvainten sijainnista, tarkkuuden lisäämiseksi olisi hyvä pystyä yhdistämään kuvat anatomisten kuvien kanssa. Tämän takia viime vuosina on ollut paljon tutkimusta PET/TT- ja PET/MRI-laitteiden kehittämisessä. Myös SPECT (single photon emission computed tomography)-menetelmää on tutkittu PET:n kanssa, jolloin fysiologisia toimintoja voidaan tutkia perusteellisemmin, mutta näitä ei ole kliinisessä käytössä [27].

PET/TT-laitteet ovat nykyään yleistyneet merkittävästi ja vuoden 2006 jälkeen melkein kaikissa PET-laitteissa oli mukana myös TT-laite. Ensimmäinen PET/TT-laite kehitettiin 1990-luvun lopulla, jolloin TT-laitetta myös käytettiin vaimennuskertoimien määrittämiseen PET-kuvantamisessa ensimmäistä kertaa. [5] Normaalisti PET- ja TT-ilmaisimet ovat erikseen laitteessa, mutta tutkimusta on tehty myös yhdistetyn ilmaisimen kehittämisessä, jolloin PET- ja TT-kuvat voitaisiin ottaa samanaikaisesti, eikä eri aikoihin niin kuin erillisissä ilmaisimissa [28, 29]. Laitteet, joilla ei ole yhteisiä ilmaisimia, yhdistävät eri modaliteetit ohjelmiston avulla, joka varmistaa, että kuvattavat kohteet ovat samasta paikasta, vaikka ilmaisimet sijaitsevat pitkittäisesti eri kohdissa [5].

PET/MRI-laitteita on alettu kehittämään (ensimmäinen laite tuli vuonna 2005 [5]), koska TT-tutkimukset aiheuttavat suuremman säderasituksen. PET/MRI-laitteita on nykyään jonkin verran käytössä (n. 40 kpl vuonna 2013 [2]). MRI mahdollistaa erittäin hyvän pehmytkudostarkkuuden, mutta on huomattavasti hitaampi kuvantamisessa kuin TT [5]. MRI-kuvien avulla voidaan myös korjata liikeartefaktoja sekä jopa parantaa paikkatarkkuutta vähentämällä positronikantamaa, kun käytetään keskitasoisia tai suurienergisiä positronilähteitä ja tarpeeksi suurta magneettikenttää ( $\geq 3$  T). Kliinisessä käytössä olevat magneettikenttien suuruudet eivät ole tällä hetkellä tarpeeksi suuria menetelmän hyödyntämiseen. [30, 31, 32].

Nykyään PET/MRI-kuvaukset voidaan tehdä kahdella eri tavalla; ottamalla ne

erikseen eri laitteistoilla, joita yhdistää liikkuva potilaspöytä, tai samalla laitteistolla. Samalla laitteistolla tehtäessä kuvaukset voidaan tehdä joko samanaikaisesti tai eri aikoihin, riippuen laitteiston yhteensopivuudesta. Suurin ongelma PET/MRI-laitteiden yhdistämiseen on valomonistinputkien herkkyys magneettikentille, minkä takia APD- tai G-APD-ilmaisimia käytetään MRI:n kanssa. [31, 33] PET-laitteisto voi myös heikentää MRI-laitteen toimintaa mm. heikentämällä magneettikentän homogeenisuutta, joten on tärkeää suojata PET-laitteisto sekä MRI-laitteen vaikutukselta että myöskään sen negatiivinen vaikutus MRI-kuviin. [31]

MRI-laitteilla voidaan myös tehdä vaimennuskorjauksia PET-kuvia varten, mutta nämä ovat hankalampia kuin TT:n tapauksessa, koska MRI-kuvantaminen riippuu protonitiheydestä ja magneettisesta relaksaatiosta, jotka eivät liity ionisoivan säteilyn vaimenemiseen. Nykyään on kuitenkin kehitetty useampia eri menetelmiä vaimennuskertoimen määrittämiseen MRI:llä. [34] MRI-laitteet mahdollistavat myös *a priori* -tiedon (etukäteistieto) käytön PET-kuvarekonstruktiossa, mahdollisuuden korjata osittaistilavuusvaikutusta ja korjata liikkeen aiheuttamia haittoja PET-kuvissa [35].

### 2.2.3 Suorituskyky

PET-laitteen suorituskyky voidaan määritellä mm. paikkatarkkuuden, energiatarkkuuden, pulssien laskentatehokkuuden, herkkyuden ja sirontaosuuden avulla. [8]

#### Paikkatarkkuus

Paikkatarkkuus määrittelee kuinka pienen kohteen laite pystyy havaitsemaan yksittäisenä kohteena. Tätä voidaan mitata tutkimalla paikkatarkkuutta pienempää kohdetta ja sen ympärille tulevaa sumentumista. Kohde voi olla esimerkiksi pistelähde, jolloin saadaan laitteiston pisteenleviämiskäyrä (point spread function, PSF) tai viivalähde, jolloin saadaan viivanleviämiskäyrä (line spread function, LSF). PSF ja LSF kertovat kuinka paljon kohteen ympäritys sumenee. Tarkkuus ilmaistaan käyttämällä puoliarvoveveyttä, joka saadaan säteilyprofiilista. Paikkatarkkuuteen vaikuttaa mm. positronikantama, annihilaatiofotonien epäkolleaarisuus, ilmaisimien välinen etäisyys ja leveys, fotonien tulokulma ja vuorovaikutussyvyys sekä rekonstruktioparametrit. [8]

#### Energiatarkkuus

Energiatarkkuus kertoo ilmaisimen kyvyn mitata tietyn energisiä fotoneita. Tämä voidaan jakaa kahteen osaan: yksittäisten tapahtumien (yksi fotoni) energiatarkkuuteen ja koinsidenssitapahtumien energiatarkkuuteen. Yksittäisten tapahtumien ener-

giatarkkuus voidaan mitata siten, että mittaus jaetaan pieniin energiaikkunoihin, jotka laskevat fotonit, joiden energia osuu tämän energiaikkunan kohdalle. Saadut pulssit piirretään käyräksi energian funktiona, josta voidaan määrittää puoliarvoveveys. Koincidenssitapauksissa yksi ilmaisain käyttää samanlaista energiaikkunointia kuin yksittäisissä tapauksissa ja toinen selkeästi leveämpää energiaikkunaa (esim. 100–850 keV). Tällöin koincidenssitapahtumaksi pystytään havaitsemaan esimerkiksi fotonipari, jonka fotonien energiat ovat 511 keV ja 300 keV. Havainnoista muodostetaan käyrä, jonka puoliarvovevyydestä saadaan energiatarkkuus. [8]

## **Pulssien laskentatehokkuus**

Pulssien laskentatehokkuus (count rate performance) on aika, joka järjestelmällä kestää prosessoida jokainen havaittu fotoni. Laskentatehokkuus voidaan selvittää käyttämällä lyhytikäistä positronilähdettä (esim.  $^{18}\text{F}$ ) ja lyhyitä aikaikkunoita. Mittauksissa huomioidaan havaitut todelliset tapahtumat (true events), satunnaiset tapahtumat (random events) sekä useat samanaikaiset tapahtumat (multiple events) (kappale 2.3.2). Jokaisen aikaikkunan sisällä havaitut pulssit piirretään aktiivisuuden funktiona. Alhaisen aktiivisuuden pulssimäärästä ekstrapoloidaan kappaleen emittoima pulssimäärä, koska tässä vaiheessa satunnaisten ja useampien tapahtumien vaikutukset ovat hyvin pienet. Määritetyn pulssimäärän avulla voidaan selvittää kuinka suuri osa emittoiduista pulsseista havaitaan. [8]

## **Sirontaosuus**

Sirontaosuus kertoo kuinka suuri osa havaituista koincidenssitapahtumista on sironneita tapahtumia. Sirontaa tapahtuu mm. kohteen sisällä, kanturin (laitteistossa oleva sylinterimäinen putki, jossa kuvantaminen tapahtuu) osissa, septassa, seinissä, lattiasa ja ilmaisimissa. Sironnan korjaamisesta kerrotaan kappaleessa 2.3.2

## **Herkkyys**

Herkkyydellä voidaan ilmaista järjestelmän kyky havaita tapahtumia, ja se määritellään havaittujen tapahtumien määränä aktiivisuusyksikköä kohden tutkittavassa kappaleessa [5]. Kuvatarkkuuden parantaminen vaatii myös herkkyyskasvattamista, jos halutaan pitää signaalikohinasuhde enallaan [8].

Herkkyys voidaan mitata käyttämällä tunnettua määrää fluori-18:aa, joka on sijoitettu alumiiniseen astiaan. Astian alumiinikerros tiedetään, ja se on tarpeeksi paksu pysäyttämään kaikki positronit. Pulseja mitataan määrätyn aikaa, minkä jälkeen



alumiinikerrosta paksunnetaan ja mitataan uusi pulssimäärä. Tämä toistetaan usealla eri paksuudella. Havaituista pulsseista saadaan vaimennuskäyrä, josta voidaan ekstrapoloida  $y$ -akselin leikkauspiste. Tämä piste kertoo absoluuttisen herkkyuden eli ts. herkkyuden ilmassa. Tämä ei kuitenkaan ole järjestelmän oikea herkkyys johtuen mm. sironnasta, minkä takia pitää erikseen laskea efektiivinen herkkyys seuraavasti

$$C_{\text{ef}} = \frac{NECR}{q_{\text{todelliset}}} C_{\text{abs}}, \quad (2.8)$$

missä  $q_{\text{todelliset}}$  on todelliset koinsidenssit,  $NECR$  on kohinaa vastaava laskentanopeus (noise equivalent count rate) ja  $C_{\text{abs}}$  absoluuttinen herkkyys. [8]

## Vuorovaikutussyvyys

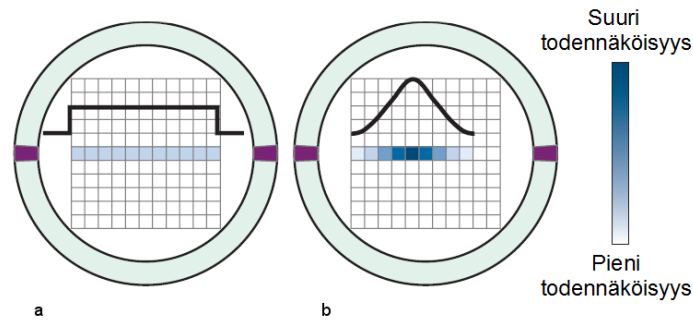
Vuorovaikutussyvyys tarkoittaa etäisyyttä, jonka fotoni kulkee ennen kuin se absorboituu ilmaisimeen. Jos tätä ei mitata, oletetaan, että fotoni absorboituu saapuessaan ilmaisimeen. Tämä voi aiheuttaa merkittäviä poikkeamia verrattuna oikeaan kohtaan, jos fotoni on tullut epäsuorassa kulmassa. Tätä kutsutaan parallaksivirheeksi (parallax error). Syvyyden mittaamiseen on kehitetty monia keinoja [36, 37, 38], joista yksi on esimerkiksi useamman tuikelevyn käyttö. Tällöin tuikelevyjä on päällekkäin useampia erilaisia eri häviämisaajoilla, jolloin voidaan selvittää missä levyssä fotoni on vuorovaikuttanut materian kanssa. [8]

## Lentoaika-PET

Lentoaika(Time-of-flight, TOF)-PET:ssä tarkoituksena on selvittää aikaero annihilaatiofotonien saapumiselle, eli kuinka kauan on kulunut siitä, kun toinen fotoni saapuu vastakkaiselle ilmaisimelle ensimmäisen fotonin jälkeen. Normaalissa PET-laitteessa fotonit ovat voineet saapua mistä vain kuvauskohteesta, mutta TOF-PET:ssä tämä alue pystytään arvioimaan huomattavasti tarkemmin.

TOF-PET:ssä perusidea on, että tallennetun aikavälin jälkeen muodostetaan todennäköisyysfunktio, joka yleensä muistuttaa normaalijakaumaa, kahden ilmaisimen väliselle vastasuoralle (kuva 4). Funktion leveys vastaa laitteiston aikatarkkuutta ja on keskitetty pisteeseen, johon TOF on mitattu. [39] Ensimmäisen TOF-laitteen aikatarkkuus oli 585 ps, mutta nykyään alle 400 ps aikatarkkuus on saavutettavissa [25]. TOF-metodilla pystytään vähentämään kuvan kohinaa, koska annihilaatiodata saadaan paljon tarkemmalta alueelta, eikä vaikuta koko vastasuoraan. Tällöin esimerkiksi satunnaisten tapahtumien vaikutusta pystytään vähentämään. Tämä onnistuu tosin vain, kun tarkkailtavan kuvan koko on suurempi kuin laitteiston paikkatarkkuus. TOF:lla on suurin vaikutus isoihin kohteisiin (potilaisiin), jolloin pystytään

saamaan merkittäviä parannuksia signaalikohinasuhteessa. TOF:n muita hyötyjä on tutkimusten lyhyempi aika (pienemällä ajalla saadaan yhtä hyviä kuvia kuin normaalilla PET:llä), alhaisemmat annokset (pienempi radiolääkkeen aktiivisuus), parempi paikkatarkkuus (voidaan käyttää pienempiä pikselikokoja), kyky kuvantamiseen myös alhaisilla annosmäärillä ja mahdollisuus muodostaa parempia kuvia vaikka osa datasta puuttuisi (TOF-tieto kompensoi puuttuvaa dataa) tai olisi epäkonsistenttia (esim. väärän vaimennuskertoimen vaikutus vähenee). [39]



Kuva 4. a. Normaali PET-laite, jolloin vastesuoralla jokainen pikseli saa yhtä suuren havaitsemistodennäköisyyden. b. TOF-PET, jolloin pikselit saavat eri havaitsemistodennäköisyydet normaali-jakaumaa muistuttavan todennäköisyysfunktion mukaan. Muokattu lähteestä [5].

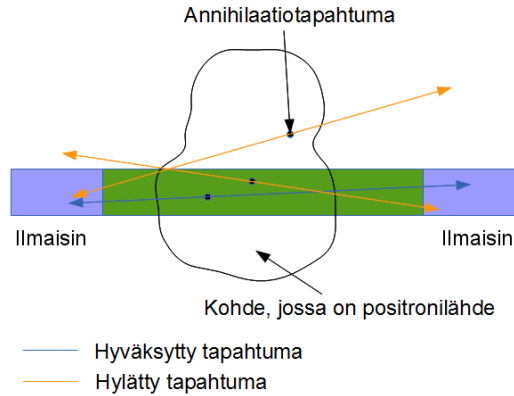
TOF-PET vaatii tukeilmaisimelta aiemmin esitettyjen vaatimusten lisäksi hyvää aikatarkkuutta. Nykyään uudet LSO, LYSO ja  $\text{La}_3\text{Br}$  materiaalit mahdollistavat hyvän aikatarkkuuden sekä kappaleessa 2.2.1 esitetyt ominaisuudet. Ensimmäinen kaupallinen TOF-PET-laite tuli markkinoille vuonna 2006 käyttäen LYSO tuikelevyä. [40]

## 2.3 Datankäsittely

### 2.3.1 Kuvaustiedon tallentaminen

PET:ssä tarkoituksena on havaita kaksi annihilaatiofotonia kahdessa eri ilmaisimessa. Tämä tapahtuma hyväksytään, jos seuraavat ehdot täyttyvät:

- 1) Fotonit havaitaan tietyn, ennalta määrätyn, aikaikkunan sisällä, jota kutsutaan koinsidenssi-ikkunaksi.
- 2) Fotonit havaitaan kahden ilmaisimen välisellä viivalla, jota kutsutaan vastesuoraksi (line-of-response, LOR) tai ilmaisimien äärellisen koon takia myös vasteputkeksi (tube-of-response) (kuva 5).
- 3) Molempien fotonien siirtämä energia tuikekiteeseen on valitun energiaikkunan sisällä.



Kuva 5. Esimerkitapaus fotonien havaitsemisesta. Violettien ilmaisimien välissä on vihreä vastesuora, jonka alueelta tulevat fotonit hyväksytään kyseiselle vastesuoralla mikäli molemmat fotonit osuvat ilmaisimiin. Tämän alueen ulkopuolelta tulevia fotoneita ei hyväksytä kyseiselle vastesuoralle.

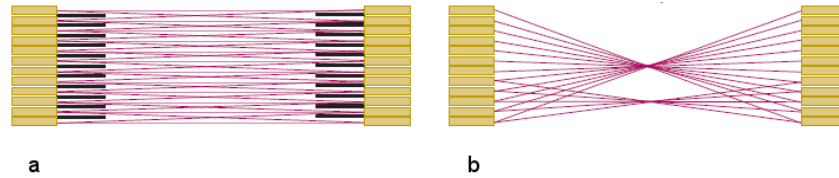
Näitä tapahtumia kuvataan yleensä sanoilla täsmällinen tapahtuma (prompt events).

Monet havaitut tapahtumat voivat kuitenkin täyttää yllä olevat kriteerit, mutta silti olla ei-toivottuja. Näitä ovat seuraavat tapahtumat [8]:

- 1) Yksittäiset tapahtumat, jolloin yksittäiset fotonit havaitaan ilmaisimissa ja yhdistetään koinsidenssitapahtumaksi. Noin 1-10 % yksittäisistä tapahtumista rekisteröidään.
- 2) Satunnaiset tapahtumat, jolloin kahdesta eri annihilaatiopisteestä emittoituu neljä fotonia, ja kaksi fotonia eri annihilaatioista lasketaan tulevan samasta pisteestä koinsidenssi-ikkunan sisällä. Kaksi muuta fotonia hylätään. Havaittujen fotonien luullaan siis tulevan väärältä vastesuoralta.
- 3) Useammat samanaikaiset tapahtumat, jolloin havaitaan kolme fotonia saman koinsidenssi-ikkunan sisällä. Koska tarkkaa annihilaatiopistettä ei voi määrittää, nämä fotonit hylätään.
- 4) Sironneet tapahtumat. Annihilaatiofotoni vuorovaikuttaa matkallaan materian kanssa Compton-sironnan kautta ja muuttaa fotonin suuntaa, jolloin tarkkaa annihilaatiopistettä ei pystytä määrittämään.

PET:ssä kuvanmuodostus voidaan tehdä joko kaksiulotteisena (2D) tai kolmiulotteisena (3D). 3D-yhteensopiva laite tarvitsee useamman ilmaisinkehän pitkittäissuunnassa. Vastesuoria voidaan muodostaa eri ilmaisimien välille niin kauan kunnes ennalta määrätyn kulman arvo ylittyy, pitkittäissuunnassa vastesuoria voidaan muodostaa eri ilmaisinkehien välillä (kuva 6). 2D-kuvantamisessa eri kehien välissä on septa, jonka tarkoituksena on vähentää sironnan vaikutusta sekä vähentää satunnaisen koinsidenssien havaitsemista. Muuttamalla tämän septan kokoa pystytään

sallimaan vierekkäisten, tai kauempien, kehien ilmaisimien väliset vastesuorat. 3D-kuvantamisessa septoja ei ole, joten vastesuoria voidaan muodostaa koko pituudelta kaikkien kehien kanssa. [5]

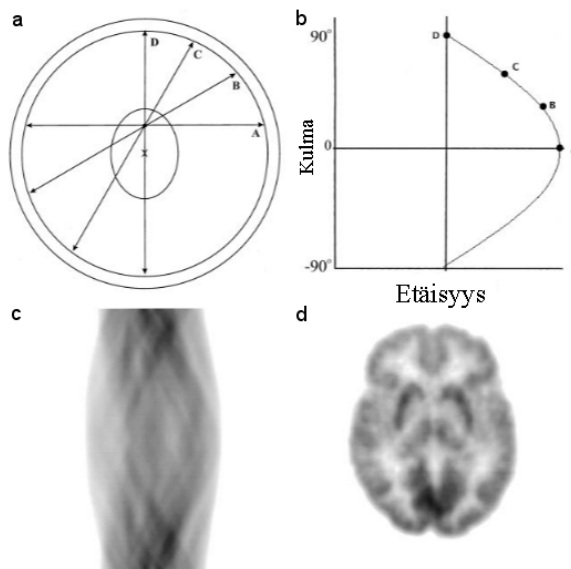


Kuva 6. 2D- ja 3D-datan mittausmenetelmiä pitkittäissuunnassa. Keltaiset palkit ovat ilmaisimia, mustat septoja ja punaiset viivat vastesuoria. a. 2D-tapaus, jossa saman kehän vastesuorien lisäksi ilmaisimet muodostavat vastesuoria myös vierekkäisen kehän ilmaisimien kanssa. b. 3D-tapaus, jossa kehien ilmaisimet muodostavat vastesuoria jokaisen kehän kanssa. Kuvassa b vain osa viivoista on piirretty selkeyden takia. Muokattu lähteestä [5].

2D PET-kuvantamisen herkkyys on noin 0,5 %, eli esimerkiksi, jos positroneja emittoituu  $10^6$  kappaletta, koinssidenssitapahtumia havaitaan 4 000–5 000. SPECT-kuvantamisessa tämä on vain 200 fotonia per  $10^6$  positronia. 3D-kuvantaminen on huomattavasti herkempi kuin 2D-kuvantaminen. Herkkyuden parantaminen onkin ollut juuri 3D-kuvantamisen tarkoituksena. [8] 3D-kuvantamisen korkeamman herkkyuden haittapuoli on suurentunut sironnan sekä yksittäisten tapahtumien havaitsemisen, jolloin myös kohinan määrä kuvissa kasvaa [5]. Uusimmat PET-kuvantamislaitteet kuvaavat 3D-toiminnolla [41], vanhemmissa laitteissa on 3D-kuvantamisen lisäksi 2D mahdollisuus [42]. PET-laitteissa, joissa on sekä 2D- että 3D-toiminto voivat siirtää septan pois 3D-kuvausta varten ja siirtää sen taas takaisin 2D-kuvausta varten [42].

PET-data voidaan tallentaa joko tapahtumahistogrammina (sinogrammina) tai listamuotoisena datana [43]. Sinogrammit tallentavat jokaisen vastesuoralla havaitun fotonin vastesuoran etäisyyden (keskipisteestä) ja kulman mukaan. Jos esimerkiksi yhdestä pisteestä saapuu fotoneita eri vastesuorille, nämä sijoitetaan sinogrammiin siten, että jokainen vastesuora vastaa yhtä pistettä sinogrammissa, jossa rivit vastaavat eri kulman arvoja ja sarakkeet etäisyyksiä (kuva 7). Sinogrammi siis tallentaa tiedon projektioina, ja yksi sinogrammin rivi vastaa kaikkia kulmassa  $\phi$  mitattuja projektioita. [25] Sinogrammissa voidaan myös yhdistää (summata) vierekkäisten ilmaisimien datat, sekä säteittäin että pitkittäisesti. Tällöin esimerkiksi joka toisen ilmaisimen datat voidaan yhdistää, jolloin sinogrammiin tallennettava datan määrä vähenee ilman merkittävää laadun laskua, olettaen, että ilmaisimia on paljon. [42]

Sinogrammin jokaisen pikselin arvo kertoo sitä vastaavan vastesuoran ilmaisimien havaitsemat fotonit. Jokaista kuvaleikettä vastaa oma sinogrammi, joten se vastaa ainoastaan 2D-dataa. [42] 3D-data pystytään saamaan pelkästään yksittäisillä 2D-leikkeillä, mutta herkkyys paranee, jos myös ilmaisimien väliset yhteydet huomioidaan. Tämä voidaan ilmaista Michelogrammin avulla, joka sisältää näiden sinogrammit. [8]



Kuva 7. Sinogrammin muodostus. a. Keskipiste on merkitty  $x$ :llä. Vastesuorat A-D kulkevat positronilähteen läpi. b. Nämä vastesuorat sinogrammissa kulman ja etäisyyden (keskipisteestä) mukaan.  $y$ -akselilla on kulman arvot ja  $x$ -akselilla etäisyyden arvot. c. Esimerkki monimutkaisemmasta sinogrammista. Tässä tapauksessa kyse on aivokuvasta. d. Sinogrammista muodostettu kuva aivoista. Muokattu lähteestä [42].

Listamuotoisessa datassa tavoitteena on tallentaa tieto jokaisesta koinsidenssitapahtuman sijainnista (ilmaisimien paikat) ja aika, jolloin koinsidenssit on havaittu, sekä mahdollisesti mm. energiamäärä ja aikaväli (TOF). Menetelmä mahdollistaa kaiken havaitun tiedon tallentamisen, jolloin näitä voidaan käyttää hyödyksi kuvarekonstruktiossa. [43] Listamuotoinen data tallentaa tiedot 32- tai 64-bittisissä paketeissa, ja se kehitettiin ensimmäistä kertaa 1986, jolloin 32-bittisiä paketteja pystyttiin tallentamaan [44, 45].

### 2.3.2 Epätarkkuudet ja niiden korjaaminen

PET-kuvissa epätarkkuutta aiheuttavat sironna ja satunnaiset tapahtumat. Muita epätarkkuutta aiheuttavia tekijöitä ovat geometriset virheet, kuollut aika, vaimennus ja osittaistilavuusvaikutus. Näiden vaikutukset tulisi korjata, jotta muodostetuissa kuvissa olisi mahdollisimman vähän virheitä, kohinaa ja mahdollisimman hyvä kontrasti.

#### Satunnaiset tapahtumat

Satunnaisten tapahtumien määrää voidaan arvioida seuraavan kaavan avulla

$$q_{\text{random}} = \Delta T \times q_{\text{single},1} \times q_{\text{single},2}, \quad (2.9)$$

missä  $\Delta T$  on koinsidenssi-ikkunan pituus,  $q_{\text{single},1}$  ja  $q_{\text{single},2}$  ovat yksikanavaiset (single-

channel) pulssimäärät ilmaisimparissa [5]. Satunnaiset tapahtumat ovat yleensä ta-  
saisesti jakautuneet koko kuva-alueelle. Niiden aiheuttamat haitat riippuvat aktiivi-  
suudesta sekä säteilyn vaimenemisesta mielenkiintoalueella. Aktiivisuuden kasvaessa  
satunnaisten tapahtumien määrä kasvaa. Voimakkaasti vaimentavilla alueilla satun-  
naisten tapahtumien vaikutus saattaa kasvaa merkittävästi, johtaen kvantitatiivisiin  
virheisiin. Ilmaisimille tulevien satunnaisten tapahtumien määrää voidaan vähentää  
pientämällä koinsidenssi-ikkunan pituutta. [8]

Satunnaisten tapahtumien vaikutusta voidaan vähentää eri tavoilla. Yleisimpiä  
keinoja on käyttää viivästynyt ikkuna -metodia tai yksittäistapahtumametodia. En-  
simmäisessä ideana on käyttää toista aikaikkunaa satunnaisten tapahtumien havait-  
semiseen. Tämä aikaikkuna esimerkiksi hyväksyy ainoastaan tapahtumat joiden aika-  
väli on 64–76 ns. Satunnaisten tapahtumien määrä on sama viivästyneessä ikkunassa  
kuin normaalissa aikaikkunassa, jolloin saadaan toimiva estimaatti satunnaisten ta-  
pahtumien määrälle. Tämä estimaatti voidaan vähentää havaittujen koinsidenssien  
määrästä. [5] Menetelmän haittoja on sen aiheuttama kasvu järjestelmän kuolleeseen  
aikaan ja tilastollisen kohinan kasvu [8]. Kohinan kasvu johtuu siitä, että havaitut sa-  
tunnaiset tapahtumat viivästyneessä ikkunassa ovat eri kuin koinsidenssi-ikkunassa.  
Täten viivästyneen ikkunan mittaamat satunnaiset tapahtumat tuovat oman kohi-  
nan vaikutuksensa koinsidenssi-ikkunaan, jolloin tilastollisen kohinan määrä kaksin-  
kertaistuu. [5]

Yksittäistapahtumametodissa estimointi perustuu kaavaan (2.9). Jos siis tiedetään  
koinssidenssi-ikkunan pituus sekä yksikanavaiset pulssimäärät jokaiselle ilmaisimelle,  
voidaan estimoida satunnaisten tapahtumien määrä. Kuten edellisessä tapauksessa,  
satunnaisten tapahtumien määrä vähennetään havaituista pulsseista. Statistisen ko-  
hinan määrä on tässä menetelmässä pieni, koska yksikanavaiset pulssimäärät ovat  
suurempia kuin koinsidenssitapahtumien määrä. [5]

## Normalisaatio

Eri vastesuorilla on eri herkkyydet, johtuen mm. ilmaisimien tehokkuuksien erois-  
ta, geometrisista eroista, septasta tai vierekkäisten ilmaisimien sinogrammien sum-  
mauksesta. Näiden vaikutuksien korjaamista kutsutaan normalisaatioksi (normaliza-  
tion). Detektorien erilaiset tehokkuudet, jolloin ilmaisimissa on eroja mm. kiteen ra-  
kenteissa, vahvistuksen määrässä ja valonjohtimissa, saattavat aiheuttaa esimerkiksi  
viiva(streaking)-artefaktoja kuvaan. Vastesuorien leveydet sekä näiden väliset etäi-  
syydet voivat aiheuttaa rekonstruktiovirheitä, koska vastesuorien etäisyys ilmaisinke-  
hän keskellä on lyhyempi kuin reunojen läheisyydessä. Tämä vaikuttaa sekä säteit-  
tään että pitkittäin ja voi olla merkittävä suuren kuvausalueen 3D-laitteissa. Fotonin

tulokulma vaikuttaa virheellisesti kuvarekonstruktioon, kun tuleva fotonin ei absorboitu ensimmäiseen ilmaisimeen vaan kulkee tämän ilmaisimen läpi seuraavaan ja absorboituu siellä. Tällöin fotonin oletetaan tulleen suoraan jälkimmäiseen ilmaisiin (parallaksivirhe). [8] Parallaksivirheen vaikutusta on vaikea poistaa analyytisesti, mutta vuorovaikutussyvyyden mittaaminen mahdollistaa sen korjaamisen [13]. Parallaksivirheen vaikutusta voidaan vähentää hyödyntämällä laitteistolle mitattua PSF:ää kuvarekonstruktiossa. Tämä menetelmä on nykyään kliinisessä käytössä. [46]

Normalisaatiokorjaus voidaan tehdä pääsääntöisesti kahdella tavalla, suoralla mittauksella tai komponenttipohjaisella mallilla [8]. Suorassa mittauksessa käytetään viivalähdettä (yleensä  $^{68}\text{Ge}$ ), joka on joko tasomaisesti tai pyörivänä. Tällöin jokainen ilmaisipari saa saman verran säteilyä ja ideaalitulanteessa myös havaitsisi saman verran säteilyä. Normalisaatiokerroin ilmaisiparille (vastesuoralle) saadaan seuraavan kaavan avulla

$$\text{Norm}_i = \frac{q_i}{\langle q \rangle}, \quad (2.10)$$

missä  $q_{i_1, i_2}$  on pulssien määrä ilmaisiparissa ja  $\langle q \rangle$  kaikkien ilmaisimien pulssien keskiarvo. Korjatut pulssi-arvot saadaan jakamalla havaittu määrä kaavan (2.10) normalisaatiokertoimella. [5] Tämän metodin heikkous on, että se vaatii pitkän kuvausajan, jotta pulsseja havaitaan tarpeeksi. Lisäksi säteilylähteen aktiivisuuden pitäisi olla homogeeninen. Yksi virhetekijä on myös erilainen sironta verrattuna potilaskuvaukseen. [8]

Komponenttipohjaisessa mallissa määritetään tietyt kertoimet (mm. ilmaisimien tehokkuuksille, koinvidenssi-ikkunalle, geometrialle) ja näiden avulla lasketaan normalisaatiokerroin. Eri kertoimet voidaan määrittää kahdella eri testillä, joista yhdessä on pyörivä tankomainen säteilylähde (geometriset vaikutukset) ja toisessa yhtenäinen sylinterilähde (kiteen/ilmaisimen vaikutukset). [8]

## Kuollut aika

PET-laitteen eri komponentit tarvitsevat tietyn aikavälin, jotta peräkkäiset fotonit voidaan havaita erillisinä tapahtumina. Radioaktiivisen hajoamisen satunnaisuuden vuoksi ilmaisimeen voi saapua yhden fotonin jälkeen seuraava ennen kuin ensimmäinen fotonin on pystytty rekisteröimään, jolloin nämä joko hylätään tai rekisteröidään samana tapahtumana riippuen kokonaisenergiasta. Tätä kutsutaan pulssikasautumaksi (pulse pile-up). Määrä voi olla merkittävä, jos fotonivuo on suuri. Aikaa, jolloin ilmaisipari ei pysty havaitsemaan uusia fotoneita, kutsutaan ”kuolleeksi ajaksi” (dead time). [8]

Kuolleen ajan vaikutus voidaan mitata käyttämällä homogeenista säteilylähdettä

tä, jonka aktiivisuus on tunnettu. Tätä lähdettä kuvataan samalla kun se puolittuu. Emittoituva pulssimäärä saadaan ekstrapoloimalla havaittu pulssimäärä sen jälkeen kun suurin osa aineesta on hajonnut, jolloin kuolleen ajan vaikutus on pieni. Kuolleen ajan takia hävinnyt osuus saadaan jakamalla tuleva pulssimäärä havaitulla pulssimäärällä. [8]

Kuolleen ajan vaikutus voidaan korjata selvittämällä ensiksi kuolleen ajan takia hävinnyt osuus, jonka jälkeen tämä voidaan sovittaa kuollut aika -malleihin joko ”lamauttavasti” (paralyzable) tai ”ei-lamauttavasti” (non-paralyzable). Lamauttava viittaa tilanteeseen, jolloin järjestelmä ei pysty käsittelemään tapahtumia yhden havaitun tapahtuman jälkeen jonkin määrätyn ajan  $t_d$  aikana riippumatta siitä oliko järjestelmä jo valmiiksi ”kuollut”. Esimerkiksi, jos yhden fotonin saapumisen jälkeen saapuu toinen foton ennen kuin aika  $t_d$  on kulunut loppuun, kuollut aika kasvaa ajan  $t_d$  verran. Suurissa pulssimäärissä järjestelmä voi saturoitua, jolloin pulssien havaintomäärä laskee, koska pulssimäärän kasvaessa fotoneita osuu jatkuvasti enemmän ilmaisimeen. Ei-lamauttavissa tapauksissa järjestelmä on myös ”kuolleena” määrätyn ajan  $t_d$ , mutta tällä kertaa uudet fotonit eivät kasvata tätä kuollutta aikaa. [8]

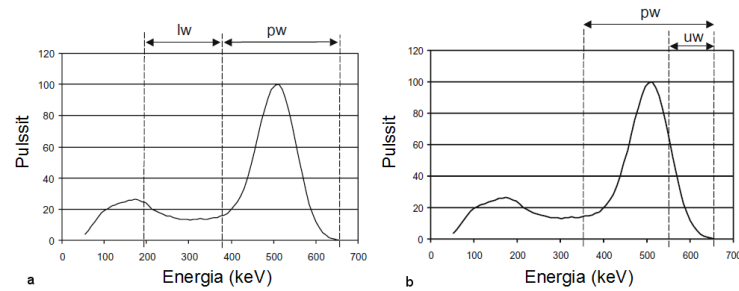
## Sironta

Compton-sironta on yksi merkittävistä vuorovaikutustapahtumista PET-kuvantamisessa. Tämä voi aiheuttaa merkittäviä virheitä kuvaan, koska sironnan jälkeen fotonit eivät enää kulje kollineaarisesti. Sironnan osuus voi olla merkittävä ja vaihdella 15 %:sta [8] jopa 70 %:iin [5] riippuen mikä tutkimus on kyseessä ja onko kyseessä 2D- tai 3D-kuvaus. Sironnan suureen osuuteen vaikuttavat ensinnäkin se, että vain toisen fotonin tarvitsee sirota, ja toiseksi, koska 511 keV:n energiatasolla Compton-sironta on merkittävin vuorovaikutustekijä. Useat fotonit, jotka eivät ole sironneet, luovuttavat ilmaisimeen energiaa alle 511 keV, jolloin energiaikkunan pitää olla tarpeeksi leveä, jotta nämäkin fotonit rekisteröitäisiin. Energiaikkunan leveyden takia myös sironneita tapahtumia rekisteröidään. [5] Sironnan korjaamiseen on olemassa monia erilaisia keinoja, joihin kuuluu esimerkiksi useamman energiaikkunan menetelmät [47], konvoluutio/dekonvoluutio menetelmät [8], tilastolliset menetelmät [48] ja laitteistoon perustuvat (mm. septa) menetelmät [8, 48].

Useamman energiaikkunan tekniikka on käytetty etenkin SPECT:ssä, mutta 3D-PET:n jälkeen se on tullut myös PET-käyttöön [49]. Useamman energiaikkunan metodissa voidaan käyttää kahta, kolmea tai useampaa energiaikkunaa [50, 47]. Kahden energiaikkunan metodissa sironta voidaan arvioida kahdella eri tavalla, joista yhdessä energiaspektri jaetaan kahteen ikkunaan, jotka ovat spektrin huipun kohdalla oleva ikkuna ja tämän alapuolella oleva ikkuna (kuva 8a). Sironta arvioidaan tällöin ala-



puolella olevasta ikkunasta. Toisessa menetelmässä on myös spektrin huipun kohdalla oleva ikkuna sekä korkeaenerginen ikkuna ( $E > 511$  keV), joka kuuluu myös spektrin huipun kohdalla olevaan ikkunaan (kuva 8b). Tässä tapauksessa sironta arvioidaan korkeaenergisestä ikkunan kohdalta, jossa sirontaa ei ole tapahtunut. [50] Ensimmäisen menetelmän haittapuolena on se, että sironta eroaa alemmassa energiaikkunassa verrattuna ylempään energiaikkunaan, jälkimmäisessä ongelmana on korkean energiaikkunan pienet fotonimäärät [49].



Kuva 8. Energiaikkunoiden paikat kahden energiaikkunan menetelmässä. a. spektrin huipun kohdalla oleva ikkuna (pw) ja alhaisen energian ikkuna (lw) ovat vierekkäin. b. spektrin huipun kohdalla oleva ikkuna (pw) ja korkean energian ikkuna (uw) ovat osittain päällekkäin. Muokattu lähteestä [8].

Simulointiin perustuvia estimaatteja voidaan laskea sekä analyyttisesti että käyttämällä hyväksi Monte Carlo -simulaatioita [8]. Nämä menetelmät vaativat joko emissiodatan tai emissiodatan ja läpäisydatan, josta voidaan määrittää kohteessa tapahtuva säteilyn vaimeneminen [50]. Nykyään yleisessä käytössä oleva estimointimenetelmä on yksittäisen sironnan simulaatio -menetelmä (single scatter simulation, SSS), joka voidaan laskea joko analyyttisesti tai Monte Carlo -simulaatioilla [48]. Tässä menetelmässä ideana on estimoida sironta käyttäen kerran sironneita tapahtumia ja useammin sironneet tapahtumat approksimoidaan esimerkiksi kertomalla estimaatti skaalauskerroimella [47].

## Vaimennuskorjaus

Fotonit saattavat vuorovaikuttaa kohteessa ja luovuttaa kaiken energiansa. Jos siis jompikumpi, tai molemmat, annihilaatiofotoneista absorboituvat kohteeseen, koin-sidenssitapahtumaa ei pystytä rekisteröimään. Vaimennuskorjauksessa tarkoituksena on selvittää mikä on todennäköisyys fotonin absorboitumiseen tietyssä pikselissä/vokselissa. [8]

Nykyään PET/TT-laitteiden yleistyessä vaimennuskorjaus voidaan tehdä käyttämällä TT-laitetta. TT-laitteet ilmoittavat vaimennuksen suuruuden TT-numeroilla (CT number, Hounsfield unit, HU), jotka pitää muuttaa 511 keV:n energiaa vastaaviksi vaimennuskertoimiksi. Yksi yleisesti käytetty keino on bilineaarinen sovitus,

jolloin TT-luvut muutetaan lineaarisesti vaimennuskertoimiksi kahden suoran mukaisesti. Ensimmäinen suora kulkee TT-lukujen -1000–60 välillä (ilma-vesi) ja toinen, hieman loivempi, suora TT-lukujen 60–1500 (pehmytkudos-luu) välillä. TT-laitteen käyttäminen vaimennuskorjaukseen on kuitenkin osittain ongelmallista sillä TT-kuvat saatetaan ottaa eri kohdista ja kuva-alue voi olla potilasta pienempi (kaikkia vaimennuskertoimia ei ole määritetty). TT-kuvissa voi myös olla parempi paikkatarkkuus, ja tutkimuksessa saatetaan käyttää kontrastiainetta (muokkaa vaimennuskerrointa). Liikkeen vaikutus (esim. hengitys) on myös minimoitu TT-tutkimuksissa lyhyen kuvausajan takia verrattuna PET-kuvaukseen (kappale 2.5). [5]

PET/MRI-laitteiden yleistymisen myötä tutkimus vaimennuskertoimien määrittämiseen MRI-kuvauksen avulla on kehittynyt merkittävästi. Vaimennuskertoimet määritellään joko segmentoituneista MRI-kuvista tai atlaskuvista [51]. Segmentointimenetelmiä ovat mm. Dixonin-menetelmä ja erittäin lyhyt kaiku aika (ultrashort echo time, UTE) -sekvenssiä käyttävä menetelmä. Dixonin-menetelmässä selvitetään vaimennuskertoimet ilmalle, keuhkoille, pehmytkudokselle ja rasvalle. Tämä onnistuu tutkimalla kaiku aikoja, jolloin signaalit vedestä ja rasvasta ovat samassa vaiheessa ja eri vaiheessa. Luuta ei pystytä erottamaan tällä menetelmällä. UTE-menetelmässä myös luu saadaan erotettua, johtuen luun lyhyestä relaksaatioajasta. [35] Atlas-menetelmissä ideana on käyttää TT-kuvien tietokantaa, joista määritellään vaimennuskertoimet MRI-kuviin [51]. MRI-kuvista saadut vaimennuskertoimet eivät ole yhtä tarkkoja kuin TT-kuvista saadut, joten PET/MRI-laitteet eivät vielä pysty yhtä hyvään yhteistoimintaan kuin PET/TT-laitteet [35].

## Osittaistilavuusvaikutus

Osittaistilavuusvaikutus (partial volume effect, PVE) ilmenee silloin kun kappale on pienempi kuin kaksi kertaa laitteiston erotuskyky (puoliarvoleveys). Tällöin kappaleen aktiivisuus joko yliarvioidaan tai aliarvioidaan riippuen radioaktiivisuuden aluejakaumasta. [5] Näitä vaikutuksia pystytään korjaamaan jälkikäteen monilla eri keinoilla, joiden soveltuvuus riippuu kohteen koosta, laitteistosta, laitteiston tarkkuudesta, liikkeestä ja aktiivisuusjakaumasta. Nämä menetelmät voidaan jakaa kolmeen eri kategoriaan, jotka ovat kuvan parannustekniikat, kuvajoukkokorjaustekniikat ja projektiopohjaiset korjausmenetelmät. [52]

Kuvan parannustekniikoissa ideana on parantaa saatua kuvaa kuvarekonstruktion aikana. Tällöin kuvarekonstruktioon lisätään myös paikkatarkkuuden vaikutukset (PSF) systeemimatriisiin. Samalla voidaan käyttää anatomisia ja pehmentäviä kuvia prioreina vähentämään kohinaa ja terävöittämään reunoja. Korjaus voidaan tehdä myös rekonstruktion jälkeen dekonvoluutiolla. [52]

Anatomisia kuvia voidaan hyödyntää muillakin tavoilla, joita käytetään kuvajoukkokorjaustekniikoissa. Yksi menetelmä on jakaa MRI:llä tai TT:llä saadusta kuvasta alue morfologisesti kahteen osaan (esimerkiksi aivoissa valkoinen ja harmaa aine). Tämän jälkeen nämä pehmennetään käyttäen hyväksi laitteiston PSF:ää ja seuraavaksi yksi alue (aivoissa esim. valkoinen aine) vähennetään PET-kuvasta ja saatu kuva jaetaan vielä toisen alueen (aivoissa esim. harmaa aine) kanssa, jolloin saadaan korjattu kuva. [8]

## 2.4 Radiolääkkeet

PET-kuvantaminen perustuu positroneja emittoivien radiolääkkeiden käyttöön. Seuraavaksi esitellään PET:ssä käytetyt radiolääkkeet, joitakin käyttökohteita sekä peruseriaatteet näiden radiolääkkeiden tuotantoon.

Radiolääkkeiden kohteita voivat olla mm. reseptorit, entsyymit, antigeenit, energia-aineenvaihdunta, happitason muutokset ja proteiiniaineenvaihdunta. Radionuklidit yleensä liitetään johonkin kuljettajamolekyylisiin, joka reagoi suoraan em. kohteiden kanssa tai osallistuu metaboliseen reaktioon. [53] Esimerkkejä PET:ssä käytetyistä radionuklideista ja näiden käyttökohteista on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Joitakin esimerkkejä PET-tutkimuksissa käytettävistä radionuklideista, käyttökohteista ja käytetyistä yhdisteistä, sekä myös nuklidin puoliintumisaika ja miten nuklidi on tuotettu. [8, 55, 56, 57]

Isotooppi	Puoliintumisaika	Käytettyjä yhdisteitä	Käyttökohteita	Tuotto
$^{18}\text{F}$	110 min	FDG, FDOPA, FLT, FAZA	Glukoosiaineenvaihdunta, hypoksia, angiogeneesi	Syklotroni
$^{11}\text{C}$	20 min	Metioniini, asetaatti, koliini	Proteiinisynteesi, rasva-aineenvaihdunta	Syklotroni
$^{13}\text{N}$	10 min	Ammonia	Sydäntutkimukset	Syklotroni
$^{15}\text{O}$	2 min	Hiilimonoksidi	Verenkierto	Syklotroni
$^{124}\text{I}$	4.2 d	Insuliini	Kasvaimet	Syklotroni
$^{64}\text{Cu}$	13 h	Cu-ATSM	Hypoksia	Syklotroni
$^{68}\text{Ga}$	68 min	DOTATOC	Reseptorit	Generattori
$^{82}\text{Rb}$	1.3 min	$^{82}\text{Rb}$	Perfuusio	Generattori

Nykyään käytetyin radiolääke PET-kuvauksissa on [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoksiglukoosi (FDG), jonka positronilähteenä toimii fluori-18 [54]. Fluorin hyötyjä on sen tarpeeksi pitkä puoliintumisaika [8], jolloin sitä ei ole tarvetta tuottaa paikan päällä vaan voidaan tuoda muualta [5]. FDG:llä voidaan tutkia erittäin hyvin etenkin aineenvaihduntaa, sillä se otetaan soluihin sisään samoin kuin glukoosi. FDG on myös yleisin kasvaimien tutkimiseen käytetty radiolääke, koska se kertyy tehokkaasti syöpäsoluihin. FDG:n huono puoli on, että se menee kaikkialle minne glukoosia kuljetetaan, joten se ei ole kovin spesifinen. Fluori-18:n huonoja puolia on, että se ei luonnollisesti ilmene käytetyissä molekyyleissä vaan pitää aina lisätä niihin korvaten alkuperäi-

sen atomin (hapen FDG:n tapauksessa), jolloin biokemialliset ominaisuudet saattavat muuttua. [53]

Toinen yleisesti käytetty radionuklidi on hiili-11 [54]. Koska hiilimolekyylit ovat merkittävässä roolissa biokemiassa, radioaktiivisia hiilyhdisteitä voidaan käyttää tehokkaasti tutkimaan monia eri toimintoja, mm. rasva-aineenvaihduntaa ja proteiini-synteesiä. Hiili-11-molekyylin hyötyjä on, että sillä voidaan korvata stabiili hiili-12 ilman, että molekyylin biokemiallisissa reaktioissa tapahtuu mitään muutoksia. [53] Hiilen käytön haittapuolia on sen lyhyt puoliintumisaika, jonka takia se on tuotettava paikan päällä [55].

Muita radionuklideja, joita käytetään PET-radiolääkkeissä, on käytössä monia ja taulukon 1 lista koostuu vain tyypillisistä käytetyistä nuklideista. Monet radionuklideista ovat myös vasta tutkimuskäytössä [8]. Tärkeimmiksi radionuklideiksi voidaan luokitella fluori-18, hiili-11, happi-15, typpi-13, gallium-68 ja rubidium-82 [53]. Näistä tosin ainoastaan fluori-18 on kaupallisesti saatavilla ja muut pitää tuottaa itse paikan päällä [56], galliumilla ja rubidiumilla tämä on kuitenkin helpompaa, koska ne eivät vaadi syklotronia [55].

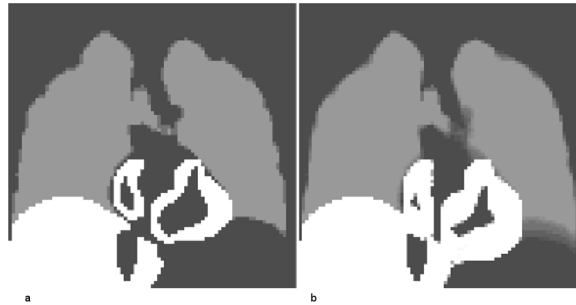
PET radiolääkkeet voidaan tuottaa joko syklotronilla tai generaattorilla. Näistä syklotroni on yleisin vaihtoehto. Syklotroni koostuu kahdesta D:n muotoisesta ontosta metallielektrodista, jotka ovat suuren sähkömagneetin napojen välissä. Vety- tai deuteriumkaasua lisätään keskustaan, jolloin magneettikenttä kiihdyttää näistä muodostuneet anionit spiraaliradalle elektrodien vaihtojännitteen avulla. Tämän radan säde kasvaa kunnes anionit törmäävät purkukalvoon, joka poistaa atomista elektronit jättäen jäljelle protonit. Nämä protonit törmäävät lähtöaineeseen, esimerkiksi fluori-18 tuotetaan törmäyttämällä protoneja happi-18:lla rikastettuun veteen. [55]

Radionuklidigeneraattori koostuu suhteellisen pitkäikäisestä emänuklidista, joka hajoaa lyhytikäisemmäksi ja kemiallisesti erilaiseksi hajoamistuotteeksi. Hajoamistuotetta uutetaan emänuklidista tarpeen vaatiessa ja niin kauan kuin emänuklidia riittää. Esimerkiksi gallium-68 tuotetaan germanium-68:ta, jonka puoliintumisaika on 275 päivää. [55]

## 2.5 Liikkeen vaikutus PET-kuvantamisessa

Koska PET-kuvaus voi kestää hyvin pitkään, on tärkeää, että liikkeen aiheuttamat haitat pystyttäisiin minimoimaan. Liikkeen aiheuttamia haittoja on kuvan sumentuminen, mahdollisesti väärä vaimennuskerroin [58] sekä ongelmat normalisaatiokorjauksissa [59]. Kuvan sumentuminen johtuu siitä, että kohde lähettää koinsidenssitapahtumia myös silloin kun kohteen sijainti vaihtelee liikkeen takia. Tästä johtuen kohteen aktiivisuusjakauma jakaantuu alueelle, joka on verrannollinen liikkeen suuruuteen. Kyseinen tilanne on simuloitu kuvassa 9. Väärä vaimennuskerroin on ongelma,

kun vaimennuskertoimet on määritetty TT-mittauksella. Koska TT-kuvat voidaan ottaa nopeasti (muutamassa sekunnissa), niissä pystytään pidättämään hengitystä kuvauksen ajan. Tämä taas kuvaa ainoastaan yhtä hengitysvaihetta, jolloin PET-kuvassa vaimennuskertoimet voivat olla väärät niillä alueilla, joissa liike tapahtuu. [58] Normalisaatio voi aiheuttaa ongelmia liikekorjauksessa, koska liikkeessä havaitut tapahtumat on havaittu eri vastasuoralla kuin ilman liikettä olevat, mutta liikekorjauksen jälkeen nämä on yhdistetty. Tässä tapauksessa normalisaatiokorjaus on virheellinen. [59].



Kuva 9. Liikkeen aiheuttamat haitat demonstroitu käyttäen numeerista fantomia. a. Tilanne ilman liikettä. b. Tilanne liikkeen kanssa. Muokattu lähteestä [58].

Liikkeen aiheuttamia ongelmia pystytään kuitenkin korjaamaan useilla eri keinoilla riippuen liikkeen tyypistä. Liikkeen tyyppi voidaan jakaa seuraaviin kolmeen kategoriaan [60]: epätoivottu potilaan liike (johon lasketaan mm. pään liike), hengityksestä aiheutuva liike ja sydämen sykkeestä aiheutuva liike. Näiden korjausmenetelmät voidaan taas laskea kahteen eri kategoriaan [61]: kuvauksen aikana tehtyyn liike-estimointiin ja kuvauksen jälkeen tehtyyn liike-estimointiin. Ensimmäisessä liike-estimointimenetelmässä liike tallennetaan kuvauksen aikana, esimerkiksi stereokameralla, ja jälkimmäisessä korjaus tehdään käyttäen kuvadataa, jolloin liike estimoidaan esimerkiksi PET-kuvista [61].

### 2.5.1 Pään liike

Epätoivottu liike on enimmäkseen pään liikettä, mutta se voi olla myös esimerkiksi koko kehon liikettä. Pään liike voi olla joko pyörivää tai etenemisliikettä eli liike on jäykkää (rigid motion). Tätä liikettä pyritään vähentämään käyttämällä liikkeenrajoittimia, kuten lämpömuovautuvaa naamiota (thermoplastic mask), mutta nämäkään eivät poista pään liikettä kokonaan. Liikkeen suuruus vaihtelee yleensä välillä 5–20 mm ja  $1^{\circ}$ – $4^{\circ}$  riippuen käytetystä liikkeenrajoittimesta ja tutkimuksen kestosta. [60]

Pään kuvantamisessa liikkeen estimointi voidaan tehdä esimerkiksi käyttämällä potilaaseen kiinnitettäviä jäljittämiä [62], estimoida liike suoraan PET-kuvista [60], käyttää MRI-kuvia liike-estimointiin [63] tai estimoida pään liike ilman potilaaseen

kiinnitettäviä välineitä [60]. Ensimmäisessä menetelmässä potilaaseen kiinnitetään esimerkiksi optisia jäljittämiä (trackers) [64]. Nämä voivat olla LED:jä, pieniä lampuja tai infrapunavaloa heijastavia palloja. Optisissa metodeissa liike määritetään käyttäen stereokamerajärjestelmää, joka kuvaa jäljittimien liikkeen. Potilaaseen kiinnitettävien jäljittimien käyttö on yleinen menetelmä ja myös kaupallisia sovelluksia on kehitetty. [60]

Liikkeen estimointi PET-kuvista on nykyään harvinaisempi metodi, koska se riippuu kuvanlaadusta, kuten kohinan ominaisuuksista. Tällöin kuva jaetaan aikaikkunoihin, jotka sisältävät aina tietyn ajanjakson [65, 60], tai projektioikkunoihin, jotka sisältävät tietyt projektiot [64]. Algoritmit selvittävät liikkeen esimerkiksi tutkimalla eri ikkunoiden välisiä muutoksia [60] tai esimerkiksi soveltamalla ikkunoihin pääkomponenttianalyysiä (principal component analysis, PCA) [65].

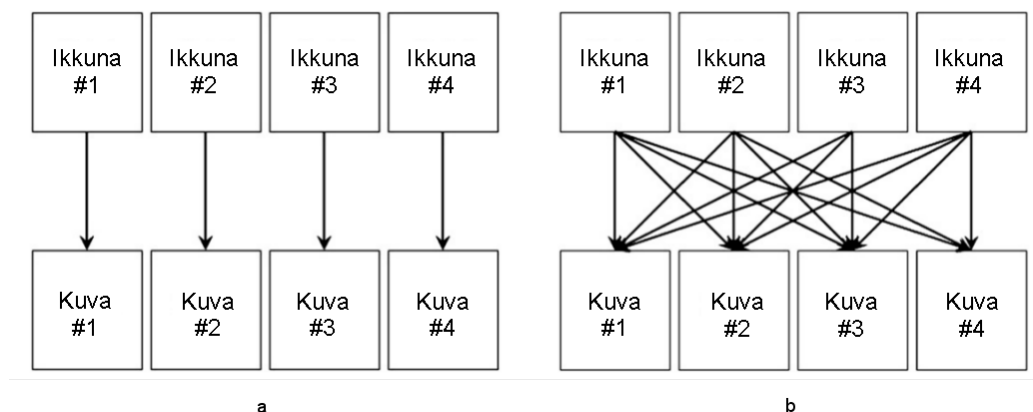
Pään liikkeen aiheuttamaa kuvan sumentumista on korjattu myös MRI-kuvien avulla. Tällöin MRI- ja PET-kuvat otetaan samanaikaisesti, minkä jälkeen näiden mahdolliset erot mm. kuva-alueissa korjataan. Kuva-alueen ero johtuu siitä, että PET:n kuva-alueen keskusta on eri paikassa kuin MRI:n magneetin isocenter). Tämän jälkeen MRI-kuvista kerätään tieto liikkeestä, esimerkiksi tasaamalla (coregister) eri MRI-kuvien kappaleiden tilavuudet keskenään, jota hyödynnetään PET-kuvarekonstruktiossa. [63]

Pään liikkeen estimointi ilman potilaaseen kiinnitettäviä jäljittämiä tarkoittaa pään ja kasvojen liikkeen tallentamista ilman, että päähän tarvitsee kiinnittää mitään. Tämä on kuitenkin vielä erittäin harvinainen metodi. Yksi tutkittu menetelmä on valon (infrapuna) ja kameroiden avulla tutkia mahdollisia muutoksia pään pinnalla ja rekisteröidä nämä. Havaittuja muutoksia käytetään lopuksi kuvarekonstruktiossa. [66] Myös pelkästään kameroilla tehtävää liike-estimointia on käytetty, jolloin kamerat tutkivat muutoksia tietyissä kohdissa kasvoja. Liike estimoidaan lopuksi käyttäen Kalman-suodinta. [61]

### 2.5.2 Sydämen liike

Koska sydämen liike voi olla 9–14 mm ja laajentuminen 5 mm, liike voi aiheuttaa merkittävän epätarkkuuden, johtuen PET-laitteiden rajallisesta tarkkuudesta. Yleisin tapa välttää sydämen aiheuttaman liikkeen haittoja on jakaa kuvat ikkunoihin (gating), jotka kuvaavat tiettyjä vaiheita sydämen sykkeessä. [60]

Näiden ikkunoiden muodostamiseen on monia eri menetelmiä, joista tyypillisin on EKG-laitteiston käyttäminen. EKG:ssa havaittuja R-piikkejä (edeltää kammiosu-pistusta) käytetään ikkunoiden muodostamiseen sen suuren amplitudin takia. Listamuotoista dataa käytettäessä ikkunointi voidaan tehdä kuvauksen jälkeen, mutta sinogramimoodissa ikkunointi pitää tehdä kuvauksen aikana. Sydämen sykli jaetaan



Kuva 10. Eri ikkunointimenetelmät. a. Jokaisesta muodostetusta ikkunasta rekonstruoidaan oma kuvansa. b. Kaikista ikkunoista kerätään tietoa, joka yhdistetään ja hyödynnetään jokaisen ikkunan rekonstruktiossa. Muokattu lähteestä [60].

yleensä 50–100 ms aikaikkunoihin (8–16 ikkunaa). Saadut ikkunat voidaan rekonstruoida joko yksittäin tai yhdistämällä kaikkien ikkunoiden tiedot, jota käytetään jokaisen ikkunan rekonstruktiossa (kuva 10). Yksittäisten ikkunoiden rekonstruktiossa ongelmana on kuvien huono statistiikka eli signaalikohinataso on heikko. [60]

Kuten pään liikkeen tapauksessa, myös MRI-kuvia voidaan käyttää sydämen liikkeen arvioinnissa. Idea on sama kuin pään liikkeessä, eli liike arvioidaan käyttäen hyväksi samaan aikaan saatuja MRI-kuvia. Tämä menetelmä on kuitenkin vielä hyvin harvinainen. [67, 30].

### 2.5.3 Hengitysliike

Hengitysliikkeessä yleisin liikkeen korjaukseen käytetty metodi on ikkunointi hengitysliikkeen mukaan. Hengitysliikkeen korjaamiseen on kuitenkin sovellettu monia muitakin menetelmiä. [60] Hengitysliikkeen estämistä [68] tai pidätystä on myös tutkittu [69]. Yleisimpiä metodeja hengitysliikkeen havainnointiin on painevöiden käyttö, spirometria, RPM-menetelmä (real-time position management, Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) tai potilaaseen kiinnitettävät jäljittimet [60].

Painevyötä käytettäessä paineanturi mittaa hengityksen aikana tapahtuvaa paineen muutosta. Saatu data tallennetaan ja käytetään jälkikäteen liikkeen korjaukseen. Spirometriassa mitataan hengitettyä ilman tilavuutta, ja tämän avulla arvioidaan hengitysvaihe. RPM käyttää kameraa, joka seuraa kahta potilaan rintakehän päälle asetettua infrapunamerkkiä. [69] Vastaavanlainen metodi on käyttää infrapunamerkkejä, jotka on kiinnitetty venyvään vaatekappaleeseen, ja joita kuvataan stereokameralla. [60] Näistä metodeista spirometria havainnoi keuhkojen liikettä parhaiten, mutta on vaikeasti käytettävissä sen aiheuttaman epämukavuuden takia [70].

Eri ikkunointimenetelmissä kuvat jaetaan ikkunoihin joko kuluneen ajan mukaan tai hengityssignaalin amplitudin perusteella. Ajan mukaan tehtäessä ikkunat ovat

joko saman pituisia tai eri pituisia. Eri pituisissa ikkunoissa voidaan eliminoida ne hengitystasajuudet, jotka ovat esimerkiksi liian lyhyitä tai liian pitkiä. Ikkunoiden pituutta määriteltäessä on syytä ottaa huomioon kuvien statistiikka, jotta kuvissa ei olisi liikaa liikettä, mutta myös tarpeeksi hyvä signaalikohinasuhde. Amplitudipohjaisissa metodeissa hengityssignaali jaetaan ikkunoihin amplitudien perusteella, jolloin tietyt maksimi- ja minimiamplitudit tulee määrittää. Kuten ajan mukaan tehtäessä, myös amplitudi-ikkunat voivat olla aina samojen amplitudirajojen mukaan tai vaihtelevien amplitudien mukaan. Myös ikkunoiden pituutta määriteltäessä pätee sama kuin aikaikkunoiden tapauksessa. [69] Amplitudipohjaisia metodeja on kehitetty useampia [71] ja ne onkin havaittu paremmiksi verrattuna aikapohjaisiin [69].

Jos reaaliaikaista ikkunointia ei pystytä käyttämään, voidaan käyttää esimerkiksi radioaktiivista pistelähdettä, mitata hengitysilman lämpötilan muutos tai käyttää saatuja PET-kuvia liike-estimointiin. Radioaktiivisen pistelähteen tapauksessa se asetetaan tutkittavan potilaan vatsan päälle, minkä jälkeen kuvaukset tehdään lyhyissä (esim. 1 sekunnin) pätkissä ja rekonstruoidaan yksitellen. Tutkimalla pistelähteen sijaintia saadaan selville hengitysvaihe. Tietyissä vaiheissa olevat kuvat voidaan tämän jälkeen rekonstruoida yhdessä. [60] Lämpömittaria käytettäessä se asetetaan joko potilaan käyttämään hengitysmaskiin tai lähelle potilaan sieraimia, jolloin voidaan mitata muutokset hengitysilman lämpötilassa, joka vaihtelee riippuen hengitysvaiheesta. [69, 70] Liike-estimointi voidaan tehdä myös PET-kuvista [10, 72], kuten pään liikkeessä. Kun käytetään potilaaseen kiinnitettäviä jäljittämiä, voidaan hyödyntää partikkelisuodinta [73] tai Kalman-suodinta [74] liikkeen estimointiin. Ensimmäisessä tarkoituksena on estimoida sisäelinten liike [73], jälkimmäisessä voidaan estimoida jäljittimien liike myös silloin kun ne ovat lähellä toisiaan [74]. Vaihtoehtoisesti liike-estimoinnin sijasta voidaan käyttää jotakin yleistä mallia hengitykselle liikekorjauksessa [60].

Liikkeen vaikutus voidaan poistaa esimerkiksi hengityksen pidätys -menetelmällä, jolloin kuvaus voidaan jakaa esimerkiksi 20 sekunnin jaksoihin, joiden aikana potilas pidättää hengitystään. Näitä jaksoja voi olla kolmen minuutin ajan ja jokaisen 20 sekunnin jakson välissä on 20 sekunnin aika, jolloin saa hengittää vapaasti. Lisäksi yhdessä 20 sekunnin jaksossa otetaan rintakehästä TT-kuva, jolloin saadaan sekä PET- että TT-data samaan hengitysvaiheeseen. [69]

Myös MRI-kuvausta voidaan hyödyntää liike-estimoinnissa. MRI-kuvat voidaan ottaa joko hyvin lyhyissä pätkissä, jolloin tarvitaan jokin ulkoinen ikkunointimenetelmä, tai koko kuvausajalta. MRI:ssä voidaan yksittäiset ikkunat, jotka ovat samassa vaiheessa, yhdistää myöhemmin. Liike-estimointi tehdään MRI-kuvista, joista saatua liikedataa käytetään PET-kuvien liikekorjaukseen. [75] MRI:n ongelmana on sen huono kontrasti keuhkoissa signaalin heikentymisen takia, mikä on ongelma etenkin dy-



naamisessa 3D-kuvantamisessa. Tämä johtuu keuhkojen matalasta protonitiheydestä (ilmasta), keuhkoissa olevan veren jatkuvasta liikkeestä ja pitkästä kuvausajasta. [76] MRI- ja PET-dataa voidaan myös yhdessä käyttää molempien liike-estimointiin, jolloin liiketietoa saadaan molempien kuvarekonstruktiosta [77].

Sydämen liikettä korjattaessa tarvitaan myös joskus hengityksen liikkeen korjaus. Tällöin menetelmä on kaksois-ikkunointi, jolloin sekä sydämen liike että hengityслиike on ikkunoitu. Esimerkiksi bioimpedanssia voidaan hyödyntää kaksois-ikkunoinnissa, koska tällöin pystytään saamaan samasta datasta sekä sydämen toimintasyklit että hengitysvaiheet. Ideana on käyttää normaaleja EKG-elektrodeja, joista syötetään heikkoa virtaa potilaaseen ja mitataan syntynyt jännite, joka muuttuu hengitysvaiheen ja sydämen toimintasyklin funktiona. Samoilla elektrodeilla voidaan samalla mitata EKG-signaali. Hengityслиike estimoidaan bioimpedanssisignaalista amplitudien avulla. [78]

## 3 Kuvarekonstruktio

### 3.1 Tomografia

Kohteessa olevan radioaktiivisen merkkiaineen jakauma voidaan esittää jatkuvana funktiona  $f(\mathbf{r}, t)$ , joka kertoo merkkiaineen konsentraation (esim. MBq/ml) kaikissa avaruuden pisteissä  $\mathbf{r} = (x, y, z)$  ajassa  $t$ . Käytännössä tätä ei kuitenkaan voida rekonstruoida jatkuvana funktiona, koska se vaatisi äärettömän määrän vastesuuria ja mitattua dataa. Jakauma voidaan kuitenkin esittää diskreettinä systeeminä käyttäen hyödyksi avaruudellisia kantafunktioita  $\gamma_j(\mathbf{r})$ ,  $j = 1, \dots, J$ , ja ajallisia kantafunktioita  $\beta_\psi(t)$ ,  $\psi = 0, 1, \dots, \Psi - 1$ . Ajasta riippumattomassa tilanteessa merkkiaineen jakauma voidaan siis esittää seuraavasti

$$f(\mathbf{r}) \approx \sum_{j=1}^J c_j \gamma_j(\mathbf{r}), \quad (3.1)$$

missä  $\mathbf{c} = [c_1, \dots, c_J]^T$ , joka koostuu kuva-alueen kattavista kantafunktioiden kertoimista. Yleensä kantafunktiot  $\gamma_j(\mathbf{r})$  valitaan paloittain vakioiksi siten, että  $\mathbf{c}$  koostuu pikselien (tai vokselien) arvoista, jolloin se voidaan esittää 2D (tai 3D) kuvana. Jos ajalliset kantafunktiot lisätään vektoriin  $\mathbf{c}$ , kaava (3.1) saa muodon

$$f(\mathbf{r}, t) \approx \sum_{\psi=0}^{\Psi-1} \sum_{j=1}^J c_{j+\psi J} \gamma_j(\mathbf{r}) \beta_\psi(t), \quad (3.2)$$

jolloin  $\mathbf{c} = [c_1, \dots, c_{j+bJ}]^T$  sisältää myös ajallisen kantafunktioiden  $\beta_\psi$  kertoimet. Ajallisiksi kantafunktioiksi valitaan yleensä top-hat-funktio, jolloin  $f$  sisältää jokaisen aikavälin, jotka käsitellään erikseen. [43]

PET-laitteet tallentavat havaittuja koinsidenssitapahtumia vastesuurilla. Listamuotoista dataa tai projektioita käytettäessä ilmaisiparien (vastesuorien)  $i = 1, \dots, N_{\text{LOR}}$  havaitsemat pulssit voidaan esittää vektorissa  $\boldsymbol{\kappa}$ . Tällöin vektorin  $\boldsymbol{\kappa}$  sisältämän kohinaisen datan keskiarvo voidaan esittää Poisson muuttujana seuraavasti (ajasta riippumattomassa tapauksessa)

$$q_i = \mathbb{E}(\kappa_i) = \int f(\mathbf{r}) \xi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (3.3)$$

missä  $\xi_i(\mathbf{r})$  on ilmaisipari  $i$ :n herkkyysfunktio. Analyttisissä ratkaisuihin kaavassa (3.3) käytettävä data pitää esikorjata (esim. sironta, satunnaiset, vaimennus). Analyttisissä ratkaisuihin vasteputket ajatellaan olevan matemaattisia suoria, jotka yhdistävät kahden ilmaisimen kristallin keskustat. Tällöin herkkyysfunktio on nolla paitsi silloin kun  $\mathbf{r}$  kuuluu vastesuuralle. Tässä tapauksessa data voidaan mallintaa merk-

kiineen jakauman viivaintegraaleina

$$\mathbb{E}(\kappa_i) = \int_{\eta_i} f(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (3.4)$$

missä  $\eta_i$  viittaa vastesuoraan  $i$ . [8]

## 3.2 Rekonstruktio menetelmät

PET-rekonstruktio menetelmät jaetaan yleensä kahteen ryhmään, jotka ovat analyyttiset menetelmät (esim. suodatettu takaisinprojektiio) ja iteratiiviset menetelmät (esim. ML-EM) [43]. Tässä tutkielmassa keskitytään pelkästään 2D-rekonstruktioihin, mutta 3D-rekonstruktioit eivät kovin suuresti eroa 2D-versioista.

### 3.2.1 Analyttiset menetelmät

Analyttisissä menetelmissä käytetään sinogrammuotoista dataa rekonstruktioon [8]. Sinogrammin rakenne esiteltiin kappaleessa 2.3.1 ja kuvassa 7. Analyttisissä metodeissa kaavan (3.1) approksimaatiota ei käytetä käänteisongelman muodostamisessa vaan diskretointi tehdään vasta kun jatkuva ongelma on ratkaistu [43].

Yhtälö (3.4) voidaan sinogrammin  $q(s, \phi)$  avulla formuloida seuraavasti

$$q(s, \phi) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x = s \cos \phi - \tau \sin \phi, y = s \sin \phi + \tau \cos \phi) d\tau, \quad (3.5)$$

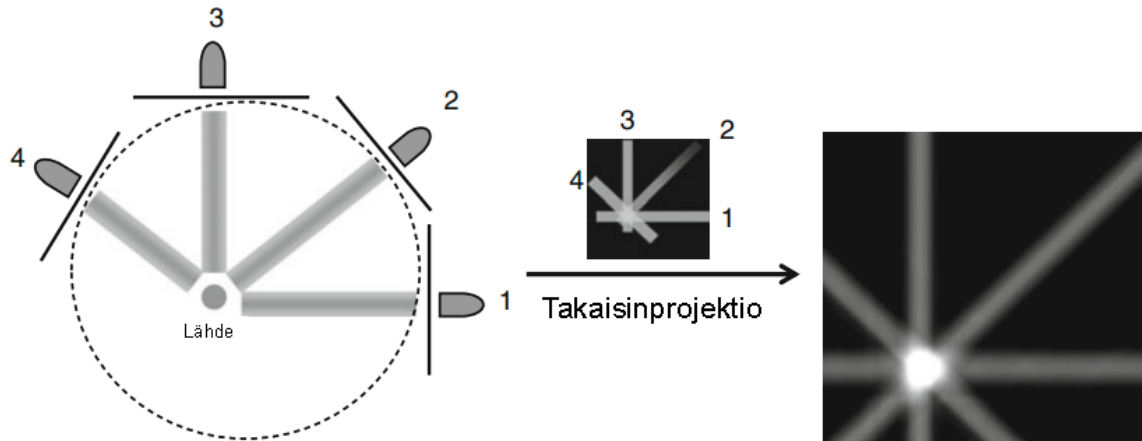
missä  $\tau$  on viivan pisteen koordinaatti (kuva 6) [8]. Yksinkertaisin analyttinen ratkaisumenetelmä on *takaisinprojektiio*, jossa ideana on summata jokaisen kulman data yhteen ja muodostaa tästä kuva. Tämä voidaan esittää kaavalla [25]

$$c_{BP} = \int_0^\pi q(s = x \cos \phi + y \sin \phi, \phi) d\phi, \quad (3.6)$$

mikä voidaan esittää matriisimuodossa seuraavasti [43]

$$\mathbf{c}_{BP} = \mathbf{A}^T \mathbf{q}, \quad (3.7)$$

missä  $\mathbf{A}$  voi olla esimerkiksi sinogrammimatriisi. Esimerkki takaisinprojektion ideasta on esitetty kuvassa 11. Kuten kuvasta 11 voidaan nähdä, takaisinprojektion ongelmana on kuvan merkittävä sumentuminen, mikä johtuu korkeiden taajuuksien vaimenemisesta ja alhaisten taajuuksien korostuksesta. Takaisinprojektiossa oletetaan, että tilanne on ”täydellinen” (ei sirontaa, kuollutta aikaa, jne.) ja data jatkuva, joka ei käytännössä päde. Tämän takia kuvaan tulee  $1/r$ -vaikutus, jolloin kuvan Fouriermuunnoksessa havaitaan vaimentuva vaikutus kun siirrytään keskeltä (matalat taajuudet) reunalle (korkeat taajuudet). Kuvan sumentuminen voidaan poistaa muokkaamalla projektiota Fourier-avaruudessa. [25]



Kuva 11. Kuvarekonstruktio käyttäen takaisinprojektiota. Muokattu lähteestä [25].

Kuvat voidaan myös rekonstruoida täysin Fourier-avaruudessa käyttäen hyväksi Fourier-muunnoksen ominaisuuksia. Keskusleikkauslause (central section theorem) sanoo, että profiili (esim.  $q(s, \phi)$ ), joka otetaan tietyssä kulmassa  $\phi$  2D Fourier-muunnoksesta, vastaa samassa kulmassa olevan projektioprofilin 1D Fourier-muunnosta. Kuva voidaan siis rekonstruoida ottamalla 1D Fourier-muunnokset sinogrammin kaikista riveistä (projektiosta), kokoamalla nämä yhteen 2D Fourier-muunnokseksi, interpoloimalla mahdolliset aukot projektioiden välissä ja lopuksi ottamalla käänteinen 2D Fourier-muunnos. [25]

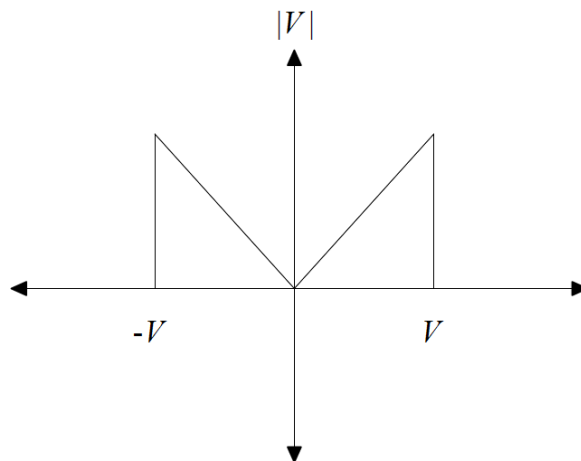
Takaisinprojektio ja Fourier-rekonstruktio voidaan yhdistää, jolloin saadaan *suodatettu takaisinprojektio*, jossa  $1/r$ -vaikutus on poistettu. Kuvaa voidaan suodattaa suodattimella  $h$  käyttämällä hyväksi konvoluutiota. Fourier-muunnoksen ominaisuuden perusteella konvoluution Fourier-muunnos voidaan esittää funktioiden (tässä tapauksessa  $q$  ja  $h$ ) Fourier-muunnosten kertolaskuna seuraavasti

$$\mathcal{F}(q_c(s, \phi)) = \mathcal{F}(q(s, \phi) * h(s)) = \mathcal{F}(q(s, \phi))\mathcal{F}(h(s)), \quad (3.8)$$

missä  $\mathcal{F}$  on Fourier-operaattori.

Suodatusfunktiona  $h$  käytetään ramppisuodinta, jonka taajuusvaste on esitetty kuvassa 12. Kun kaava (3.8) on laskettu, seuraavaksi otetaan käänteinen Fourier-muunnos ja takaisinprojisoidaan saatu data kaavalla (3.6) (tai (3.7)). [25] Tämän menetelmän haittana on se, että kohina kuuluu suuritaajuiseen komponenttiin, jolloin myös se korostuu. Tämän takia ramppisuotimen kanssa käytetään myös jonkinlaista ikkunointia (windowing), esimerkiksi Hamming- tai Hann-ikkunointia. Näitä voidaan käyttää samaan aikaan kuin ramppisuodatus joko Fourier-avaruudessa tai konvoluutiolla. [8]

Suodatus voidaan myös tehdä takaisinprojektion jälkeen, jolloin tämä on *takaisinprojektiosuodatus* (backprojection filtering, BPF). Tällöin takaisinprojisoitu kuva 2D



Kuva 12. Ramppisuodin taajuusavaruudessa.  $V$  on taajuuden arvo, joka saa suurimman vahvistuksen.

konvoloidaan 2D ramppisuotimen kanssa tai suodatetaan Fourier-avaruudessa ottamalla 2D Fourier-muunnos kuvasta ja kertomalla tämä 2D ramppisuotimen Fourier-muunnoksen kanssa, sekä lopuksi ottamalla käänteinen 2D Fourier-muunnos. Suodatettu takaisinprojektiio on kuitenkin laskennallisesti tehokkaampi keino. [25]

### 3.2.2 Iteratiiviset menetelmät

Iteratiiviset menetelmät ovat viime vuosina saaneet entistä enemmän suosiota verrattuna analyttisiin menetelmiin johtuen laskentatehon ja tehokkaampien algoritmien kehityksestä [79]. Iteratiivisten menetelmien käytössä on monia hyviä puolia verrattuna analyttisiin metodeihin, kuten mahdollisuus lisätä helposti mm. vaimennuksen ja positronikantaman vaikutukset sekä korjata nämä rekonstruktiossa [80]. Iteratiiviset menetelmät myös mahdollistavat ei-ortogonaalisten kantafunktioiden käytön systeemimatriisia muodostettaessa [43] ja ottavat myös huomioon PET:n tilastollisen luonteen, jolloin kohinaa pystytään vähentämään ilman erillistä suodatusta, toisin kuin analyttisissä menetelmissä [79]. Iteratiivisten menetelmien ongelmana on niiden iteratiivinen luonne, jolloin laskeminen on hitaampaa kuin analyttisissä menetelmissä [80]. Iteratiivisessa menetelmässä laskeminen aloitetaan alkuarvauksesta (joka voi olla vaikka ”tyhjä” kuva), joka päivitetään jokaisen iteraation lopussa käyttämällä edellisen iteraation kuvaa sekä jotakin päivitysalgoritmia. Iteratiiviset menetelmät lopulta suppenevat johonkin arvoon. Joissakin tapauksissa algoritmit suppenevat kohinaiseen arvoon, jolloin iterointi halutaan lopettaa aikaisemmin. Tätä kutsutaan regularisoinniksi.

Iteratiiviset menetelmät pohjautuvat yhtälöihin (3.3) ja (3.1), jotka yhdistämällä

saadaan

$$q_i = \sum_{j=1}^J A_{ij} c_j, \quad (3.9)$$

missä  $A_{ij} = \int \xi_i(\mathbf{r}) \gamma_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$  ja kuvaa matriisiin  $\mathbf{A}$  alkioita  $(i, j)$ . Yhtälö (3.9) voidaan esittää myös matriisimuodossa

$$\mathbf{q} = \mathbf{A}\mathbf{c}. \quad (3.10)$$

Vektori  $\mathbf{q}$  voidaan ajatella sisältävän jokaisen ilmaisiparin keskimääräinen havaitujen koinsidenssitapahtumien määrän, jotka voitaisiin teoreettisesti havaita toistamalla sama PET-kuvaus äärettömän monta kertaa. Tässä tapauksessa matriisi  $\mathbf{A}$  on *todennäköisyysmatriisi*, jonka alkiot kuvaavat todennäköisyyttä, että fotoni on lähtenyt pikselistä  $j$  ja havaittu vastesuoralla  $i$ . Systeemimatriisi  $\mathbf{A}$ :n määrittäminen esitetään kappaleessa 3.3. Kaavassa (3.10) vektorin  $\mathbf{c}$  ratkaiseminen on *käänteisongelma*. Käänteisongelmat ovat yleensä *huonosti asetettuja*, jolloin matriisia  $\mathbf{A}$  ei pystytä suoraan kääntämään. Tämän takia yhtälön (3.10) ratkaisemiseen on kehitetty monia erilaisia iteratiivisia, ja suoriakin, menetelmiä. Näistä *maximum-likelihood expectation maximization* (ML-EM) -algoritmi, ja tästä muokattu versio *ordered subsets EM* (OSEM), ovat nykyään yleisimmin käytössä [8].

### Maximum-Likelihood Expectation Maximization

PET-kuvantamista voidaan pitää laskentajärjestelmänä ja mallintaa *Poisson*-prosessina. EM-ML algoritmilla pystytään ottamaan huomioon tämä PET:n Poisson-luonne. Poisson-jakauma määritellään seuraavasti

$$\pi(X = k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda}, \quad (3.11)$$

missä  $\lambda = \mathbb{E}(X)$  ja  $k = 0, 1, \dots$

EM algoritmi kehitettiin ensimmäisen kerran jo 1977, jolloin *uskottavuus* (likelihood) iteroitiin tekemällä ensin *odotusarvovaihe* ja tämän jälkeen *maksimointivaihe*. Menetelmä suunniteltiin *epätäydellistä* dataa varten. Epätäydellinen viittaa dataan, joka on havaittu, mutta sen tarkkaa lähtöpaikkaa ei tiedetä. [81] Tässä tapauksessa epätäydellinen data on kaavan (3.10) vektori  $\mathbf{q}$ . ML-EM algoritmi muokattiin emisiotomografiaa (PET ja SPECT) varten vuonna 1982 [82]. Algoritmi tarvitsee myös *täydellistä* dataa, joka on data, jota tarvitaan estimointiin ja määrittämään matriisina  $\mathbf{Q}$ . Alkiot  $Q_{ij}$  viittaavat havaittuihin tapahtumiin vastesuoralle  $i$ , jotka ovat lähtöisin pikselistä  $j$ .

Jos matriisi  $\mathbf{Q}$  pystyttäisiin havaitsemaan suoraan, niin ratkaisu voitaisiin kirjoittaa muodossa

$$\hat{c}_j = \sum_i Q_{ij}. \quad (3.12)$$

Seuraavaksi muodostetaan täydelliselle datalle uskottavuusfunktio  $\pi(\mathbf{Q}|\mathbf{c})$ . Koska matriisin  $\mathbf{Q}$  alkiot ovat riippumattomia (annihilaatiot eivät riipu toisistaan), uskottavuusfunktio voidaan kirjoittaa muodossa

$$\pi(\mathbf{Q}|\mathbf{c}) = \prod_i \prod_j \pi(Q_{ij}|\mathbf{c}). \quad (3.13)$$

Koska prosessi on kaavan (3.12) muotoinen, voidaan uskottavuus muodostaa seuraavaksi käyttäen Poisson-jakauman määritelmää (kaava (3.11)) [83]

$$\pi(\mathbf{Q}|\mathbf{c}) = \prod_i \prod_j \frac{\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{c})^{Q_{ij}}}{Q_{ij}!} e^{-\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{c})}. \quad (3.14)$$

Kaavan (3.14) muotoa on kuitenkin vaikea käsitellä johtuen sen eksponentista, joten on parempi ottaa siitä luonnollinen logaritmi ja käyttää saatavaa log-uskottavuutta

$$l(\mathbf{c}) = \ln(\pi(\mathbf{Q}|\mathbf{c})) = \sum_i \sum_j Q_{ij} \ln \mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{c}) - \ln(Q_{ij}!) - \mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{c}). \quad (3.15)$$

Odotusarvo  $\mathbb{E}(Q_{ij})$  kuvastaa odotettuja koinsidenssitapahtumia vastesuuralla  $i$  pikselistä  $j$  ja riippuu todennäköisyydestä  $A_{ij}$ , että tapahtuma pikselistä  $j$  havaitaan vastesuuralla  $i$ . Ts. odotusarvo saadaan, kun merkkiaineen konsentraatio kerrotaan havaitsemistodennäköisyydellä seuraavasti

$$\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{c}) = c_j A_{ij}. \quad (3.16)$$

Nyt log-uskottavuus (3.15) voidaan kirjoittaa muotoon

$$l(\mathbf{c}) = \sum_i \sum_j Q_{ij} \ln(c_j A_{ij}) - \ln(Q_{ij}!) - c_j A_{ij}. \quad (3.17)$$

Yhtälöstä (3.17) ei kuitenkaan pysty suoraan laskemaan *suurimman uskottavuuden* (maximum likelihood) -estimaattia, johtuen tuntemattomasta muuttujasta  $Q_{ij}$ . Tämän takia EM-algoritmia pitää käyttää, jolloin log-uskottavuus oletetaan satunnaismuuttujaksi (joka se onkin, koska muuttuja  $Q_{ij}$  on satunnaismuuttuja). Suurimman uskottavuuden sijasta maksimoidaankin sen odotusarvo. EM-algoritmi voidaan täten

esittää seuraavasti

$$\hat{\mathbf{c}}^{k+1} = \arg \max_{\mathbf{c}} \mathbb{E}(l(\mathbf{c})|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}). \quad (3.18)$$

Seuraavaksi on siis tarkoitus ratkaista odotusarvo  $\mathbb{E}(l(\mathbf{c})|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})$ . Kun tähän sijoitetaan log-uskottavuus (3.17) saadaan

$$\mathbb{E}(l(\mathbf{c})|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) = \mathbb{E}\left(\sum_i \sum_j Q_{ij} \ln(c_j A_{ij}) - \ln(Q_{ij}!) - c_j A_{ij} | \mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}\right). \quad (3.19)$$

Koska odotusarvo on lineaarinen operaattori [84], voidaan kaava (3.19) esittää muodossa

$$\mathbb{E}(l(\mathbf{c})|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) = \sum_i \sum_j (\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) \ln(c_j A_{ij}) - \mathbb{E}(\ln(Q_{ij}!)|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) - c_j A_{ij}). \quad (3.20)$$

Seuraavaksi pitää ratkaista odotusarvo  $\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})$ . Tämä onnistuu helposti käyttämällä riippumattomien Poisson-muuttujien ominaisuuksia. Jos Poisson satunnaismuuttujat ovat riippumattomia, ehdollinen todennäköisyys näiden muuttujien summan kanssa on binomijakauma (osoitettu liitteessä A). Nyt, koska  $q_i = \sum_j Q_{ij}$ , (eli vektori  $\mathbf{q}$  voidaan esittää riippumattomien Poisson-muuttujien summana, joista yksi on odotusarvon vasemmalla puolella oleva  $Q_{ij}$ ), voidaan ehdollinen odotusarvo esittää binomijakaumana parametreilla  $\left(\sum_j Q_{ij}, \frac{\mathbb{E}(Q_{ij})}{\sum_j \mathbb{E}(Q_{ij})}\right)$ . Koska binomijakauman  $(a, b)$  odotusarvo on  $ab$ , saadaan odotusarvosta  $\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})$  seuraavanlainen

$$\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) = \sum_j Q_{ij} \frac{\mathbb{E}(Q_{ij})}{\sum_j \mathbb{E}(Q_{ij})}. \quad (3.21)$$

Yhdistämällä kaavat (3.16), (3.21) ja tieto  $q_i = \sum_j Q_{ij}$  saadaan

$$\mathbb{E}(Q_{ij}|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) = q_i \frac{\hat{c}_j^{(k)} A_{ij}}{\sum_n \hat{c}_n^{(k)} A_{in}}. \quad (3.22)$$

Odotusarvoa  $\mathbb{E}(\ln(Q_{ij}!)|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})$  ei tarvitse määrittää sillä se katoaa seuraavassa maksimointivaiheessa.

Maksimointivaiheessa haetaan odotusarvon (3.20) maksimia. Tämä onnistuu derivoimalla se muuttujan  $c$  suhteen ja asettamalla tämän derivaatan arvoksi nolla:

$$\frac{\partial}{\partial c_j} \mathbb{E}(l(\mathbf{c})|\mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) = 0 \quad (3.23)$$



$$\Leftrightarrow \sum_i \mathbb{E}(Q_{ij} | \mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)}) \frac{1}{c_j} - \sum_i A_{ij} = 0, \quad (3.24)$$

koska  $\ln(ab) = \ln a + \ln b$  ja odotusarvot  $\mathbb{E}(Q_{ij} | \mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})$  sekä  $\mathbb{E}(\ln(Q_{ij}!) | \mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})$  eivät riipu muuttujasta  $c_j \forall j$ . Kun yhtälö (3.24) järjestellään uudelleen, saadaan

$$c_j = \frac{\sum_i \mathbb{E}(Q_{ij} | \mathbf{q}, \hat{\mathbf{c}}^{(k)})}{\sum_i A_{ij}} \quad (3.25)$$

ja sijoittamalla odotusarvo (3.22)

$$c_j = \frac{\hat{c}_j^{(k)}}{\sum_i A_{ij}} \sum_i \frac{q_i A_{ij}}{\sum_n \hat{c}_n^{(k)} A_{in}}. \quad (3.26)$$

Yhtälö (3.26) voidaan esittää iteratiivisessa muodossa, jolloin saadaan

$$\hat{c}_j^{(k+1)} = \frac{\hat{c}_j^{(k)}}{\sum_i A_{ij}} \sum_i \frac{q_i A_{ij}}{\sum_n \hat{c}_n^{(k)} A_{in}}. \quad (3.27)$$

Kaava (3.27) voidaan myös esittää matriisi-vektori-muodossa seuraavasti

$$\hat{\mathbf{c}}^{(k+1)} = \frac{\hat{\mathbf{c}}^{(k)}}{\mathbf{A}^T \mathbf{1}} \mathbf{A}^T \frac{\mathbf{q}}{\mathbf{A} \hat{\mathbf{c}}^{(k)}}, \quad (3.28)$$

missä  $\mathbf{1}$  on vektori täynnä ykkösiä.

Kaavasta (3.28) nähdään, että EM-algoritmin iteratiivinen prosessi käsittää seuraavat vaiheet: (1) keskiarvo mallinnetaan nykyisen estimaatin suoralla projektiolla ( $\mathbf{A} \hat{\mathbf{c}}^{(k)}$ ), (2) otetaan havaitun datan ja em. keskiarvon suhde, (3) takaisinprojisoidaan tämä suhde, jolloin muodostuu korjauskuva, (4) kerrotaan saatu korjauskuva nykyisellä estimaatilla, jolloin saadaan uusi estimaatti.  $\mathbf{A}^T \mathbf{1}$  taas toimii normalisointikertoimena. [43]

ML-EM algoritmissa iteraatiot aloitetaan yleensä tasaisella jakaumalla. Algoritmi suppenee kohti kuvaa, joka maksimoi log-uskottavuuden, kun  $k \rightarrow \infty$ , ja jokainen kuvaestimaatti on ei-negatiivinen. ML-EM:ssä ongelmana on kuitenkin epätasainen suppeneminen, joka tarkoittaa sitä, että alhaisen aktiivisuuden alueet suppenevat hitaammin kuin korkean aktiivisuuden alueet. [8]

ML-EM-algoritmille on hankalaa määrittää optimaalinen iteraatiomäärä, sillä suurimman uskottavuuden -estimaatti pyrkii saamaan kuvan lähimmäksi kohinallista dataa, minkä takia kohinan vaikutus voi suurentua suurilla iteraatiomäärillä [8]. Tämän takia useampia menetelmiä selvittää optimaalinen iteraatiomäärä on kehitetty [85, 86, 87], mutta kliinisessä käytössä käytetään edelleen kokemukseräisiä menetelmiä [8]. Iteroinnin keskeytys toimii ML-EM:n tapauksessa regularisointina.

## Muokatut ML-EM-algoritmit

ML-EM-algoitista on tehty monia muokattuja versioita, joilla pyritään parantamaan ML-EM:n suppenemismvauhtia. Näistä yleisin on *järjestetty osajoukko EM* (ordered subset EM, OSEM), jossa käytetään vain tietty määrä projektioita kerralla. [79] Ensiksi tehdään osaiteraatioita, joissa käydään läpi kaikki projektiot, tämän jälkeen yksi kokonaisiteraatio ML-EM:ssä on käyty läpi ja prosessia jatketaan samalla tavalla. OSEM-menetelmä kehitettiin 1994 johtuen ML-EM:n laskentavaatimuksista ja hitaasta suppenemisestä [88]. Kaava (3.27) voidaan siis esittää muodossa

$$\hat{c}_j^{(k,l+1)} = \frac{\hat{c}^{(k,l)}}{\sum_{i \in S_l} A_{ij}} \sum_{i \in S_l} \frac{q_i A_{ij}}{\sum_n \hat{c}_n^{(k,l)} A_{in}}, \quad (3.29)$$

missä  $S_l$  sisältää tutkittavat projektiot. OSEM:n ongelmana on se, että se ei enää suppene varmasti suurimman uskottavuuden -estimaattiin vaan voi vaihdella riippuen osajoukkojen määrästä [8]. Suppenemisestä on parannettu monilla eri menetelmillä kuten RAMLA (row-action maximum likelihood), RBI-MLEM (rescaled block-iterative MLEM), SAGE (space-alternating generalized EM), RASAGE (row-action SAGE) ja COSEM (convergent OSEM) [89, 80]. OSEM:ssä suppenemisnopeus nopeutuu suunnilleen osajoukkojen määrän mukaisesti eli esimerkiksi kolmella osajoukolla iteraatioiden määrä vähenee kolmannekseen [8].

## Kalman-suodin

Tässä työssä käytettyä *Kalman-suodinta* on tietävästi kokeiltu aiemmin rekonstruktioimenetelmänä PET-kuvantamisessa kaksi kertaa, jolloin sitä käytettiin rekonstruktiossa staattisessa tilanteessa [90, 91]. Syitä tähän vähyteen voi olla Kalman-suotimessa tehtävä oletus, että kohina on Gaussista ja odotusarvoltaan nolla, mikä ei yleisesti päde PET-kuvantamisessa (paitsi suurilla pulssimäärillä, jolloin uskottavuus voidaan approksimoida Gaussisena [8]), suotimen suuret laskentavaatimukset, sekä sen dynaaminen luonne, jonka takia se ei ole suunniteltu staattiseen tilanteeseen. Kalman-suotimessa lähdetään liikkeelle kahdesta yhtälöstä jotka kuvaavat tilan kehittymistä ja havaintojen kehittymistä. Tilayhtälö voidaan kirjoittaa muodossa

$$\mathbf{c}_{t+1} = \mathbf{F}_{t+1} \mathbf{c}_t + \mathbf{G}_{t+1} \mathbf{w}_{t+1}, \quad (3.30)$$

missä  $\mathbf{F}$  ja  $\mathbf{G}$  ovat (tunnettuja) matriiseja, jotka määrittävät kuinka malli muuttuu ajan myötä, ja  $\mathbf{w}$  on tilakohina. Havaintoyhtälö on muotoa

$$\mathbf{q}_t = \mathbf{A}_t \mathbf{c}_t + \mathbf{v}_t, \quad (3.31)$$

missä  $\mathbf{v}_t$  on havaintokohina. Kohinat oletetaan Gaussisiksi ja nollakeskiarvoisiksi. Tässä tapauksessa matriisit  $\mathbf{F}$  ja  $\mathbf{G}$  on molemmat valittu yksikkömatriiseiksi  $\mathbf{I}$ , jolloin tilayhtälö noudattaa *satunnaiskävelyä* (random walk). Näillä oletuksilla voidaan johdtaa (kts. esim. lähteistä [83] tai [84]) seuraavat ratkaisut:

$$\hat{\mathbf{c}}_{t|t-1} = \hat{\mathbf{c}}_{t-1|t-1}, \quad (3.32)$$

$$\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t-1}} = \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t-1|t-1}} + \mathbf{C}_{w_t}, \quad (3.33)$$

$$\mathbf{K}_t = \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t-1}} \mathbf{A}_t^T \left( \mathbf{A}_t \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t-1}} \mathbf{A}_t^T + \mathbf{C}_{v_t} \right)^{-1}, \quad (3.34)$$

$$\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t}} = (\mathbf{I} - \mathbf{K}_t \mathbf{H}_t) \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t-1}}, \quad (3.35)$$

$$\hat{\mathbf{c}}_{t|t} = \hat{\mathbf{c}}_{t|t-1} + \mathbf{K}_t \left( \mathbf{q}_t - \mathbf{A}_t \hat{\mathbf{c}}_{t|t-1} \right). \quad (3.36)$$

Yhtälöissä (3.32)-(3.36) esiintyvä  $\tilde{\mathbf{c}}_t$  on estimointivirhe,  $\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_t}$  estimointivirheen kovarianssi,  $\mathbf{C}_{v_t}$  havaintovirheen kovarianssi,  $\mathbf{C}_{w_t}$  tilayhtälön virheen kovarianssi, matriisia  $\mathbf{K}_t$  kutsutaan *Kalman gain* -matriisiksi ja  $t = 1, 2, \dots, N$  ja  $N$  on rekonstruktoiden määrä. Kaavoja (3.32)-(3.36) kutsutaan Kalman-suotimen innovaatiomuodoksi, joka on tehokas silloin kuin vastesuorien määrä on pienempi kuin pikselien/vokselien lukumäärä. Jos tilanne on päinvastoin, on tehokkaampaa käyttää informaatiomuotoa, jolloin ratkaisut (3.32)-(3.36) muuttuvat seuraaviksi

$$\hat{\mathbf{c}}_{t|t-1} = \hat{\mathbf{c}}_{t-1|t-1}, \quad (3.37)$$

$$\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t-1}}^{-1} = \mathbf{C}_{w_t}^{-1} - \mathbf{C}_{w_t}^{-1} \left( \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t-1|t-1}}^{-1} + \mathbf{C}_{w_t}^{-1} \right)^{-1} \mathbf{C}_{w_t}^{-1}, \quad (3.38)$$

$$\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t}}^{-1} = \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t-1}}^{-1} + \mathbf{A}_t^T \mathbf{C}_{v_t}^{-1} \mathbf{A}_t, \quad (3.39)$$

$$\mathbf{K}_t = \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{c}}_{t|t}}^{-1} \mathbf{A}_t^T \mathbf{C}_{v_t}^{-1}, \quad (3.40)$$

$$\hat{\mathbf{c}}_{t|t} = \hat{\mathbf{c}}_{t|t-1} + \mathbf{K}_t \left( \mathbf{q}_t - \mathbf{A}_t \hat{\mathbf{c}}_{t|t-1} \right). \quad (3.41)$$

Kalman-suotimella rekonstruoitua dataa pystytään tasoittamaan erilaisilla tasointussuotimilla. Näitä ovat kiintovälitasoittaja (fixed-interval smoother), kiintopistetasoittaja (fixed-point smoother) ja kiintoviivetasoittaja (fixed-lag smoother). Idea on

hyvin samantyylinen kaikissa; kiintovälitasoittajassa tarkoituksena on rekonstruoida jo rekonstruoidut kuvat uudestaan, mutta tällä kertaa toisinpäin eli lopusta lähtien, kiintopistetasoittajassa tämä tehdään yhdelle rekonstruktiolle ja kiintoviivetasoittajassa käytetään tietty määrä dataa tasoitusrekonstruktiossa. Tässä työssä käsitellään ainoastaan kiintovälitasoittaja.

Kiintovälitasoittajassa tilayhtälö on seuraavanlainen

$$\mathbf{c}_{t+1} = \mathbf{F}_{t+1}\mathbf{c}_t + \mathbf{G}_{t+1}\mathbf{w}_{t+1}, \quad (3.42)$$

mikä on sama kuin kaavassa (3.30), mutta taaksepäin etenevä, jolloin  $t = N - 1, N - 2, \dots, 2, 1$  ja  $N$  on rekonstruktioiden määrä. Havaintomalli on sama kuin Kalman-suotimen tapauksessa (yhtälö (3.31)). Voidaan osoittaa (kts. esim. [92]), että kiintovälitasoittaja pystytään laskemaan seuraavilla yhtälöillä (kun kyseessä on satunnaiskävely)

$$\mathbf{R}_t = \mathbf{C}_{\tilde{c}_{t|t}} \mathbf{C}_{\tilde{c}_{t+1|t}}^{-1}, \quad (3.43)$$

$$\hat{\mathbf{c}}_{t|N} = \hat{\mathbf{c}}_{t|t} + \mathbf{R}_t(\hat{\mathbf{c}}_{t+1|N} - \hat{\mathbf{c}}_{t+1|t}), \quad (3.44)$$

$$\mathbf{C}_{\tilde{c}_{t|N}} = \mathbf{C}_{\tilde{c}_{t|t}} + \mathbf{R}_t(\mathbf{C}_{\tilde{c}_{t+1|N}} - \mathbf{C}_{\tilde{c}_{t+1|t}})\mathbf{R}_t^T. \quad (3.45)$$

Kaavoissa (3.43)-(3.45) olevat muuttujat  $\mathbf{C}_{\tilde{c}_{t|t}}$ ,  $\mathbf{C}_{\tilde{c}_{t+1|t}}$ ,  $\hat{\mathbf{c}}_{t|t}$  ja  $\hat{\mathbf{c}}_{t+1|t}$  saadaan Kalman-suotimella tehdystä rekonstruktioista.

## Muita iteratiivisia menetelmiä

ML-EM:n sijasta myös muitakin iteratiivisia menetelmiä on käytetty, joista vanhin on algebralliset rekonstruktio menetelmät (algebraic reconstruction techniques, ART). Tällöin rekonstruoidaan kuva, joka täyttää tietyt rajoitukset (esim. ei-negatiivisuus), mutta se ei kuitenkaan ota huomioon tilastollisia vaikutuksia, minkä takia ML-EM on korvannut sen kokonaan [79]. Gradienttipohjaisia metodeja ovat mm. jyrkimmän las-kun -menetelmä (steepest descent) ja konjugaattigradienttimenetelmä. Näissä suurin haaste on ei-negatiivisuusehdon täyttäminen. [79]

Suurimman uskottavuuden -estimaattia muistuttavat metodit ovat maksimi *a posteriori* (MAP) -menetelmät, jotka liittyvät uskottavuusfunktioon Bayesinkaavan mukaan seuraavasti

$$\pi(\mathbf{c}|\mathbf{Q}) = \frac{\pi(\mathbf{Q}|\mathbf{c})\pi(\mathbf{c})}{\pi(\mathbf{Q})}, \quad (3.46)$$

missä  $\pi(\mathbf{c}|\mathbf{Q})$  on posteriorijakauma ja  $\pi(\mathbf{c})$  on *a priori* (etukäteistieto). Nimittäjä  $\pi(\mathbf{Q})$  kaavassa (3.46) voidaan olettaa vakioksi, jolloin posteriorijakaumaksi saadaan

$$\pi(\mathbf{c}|\mathbf{Q}) \propto \pi(\mathbf{Q}|\mathbf{c})\pi(\mathbf{c}). \quad (3.47)$$

Kun yhtälö (3.47) maksimoidaan, saadaan MAP-estimaatti, joka on periaatteessa sama kuin suurimman uskottavuuden -estimaatti, mutta nyt otetaan huomioon myös jokin etukäteistieto. Sovellettaessa EM-algoritmiin kyseessä on yleistetty EM (generalized EM, GEM). [80] Käytetyt priorit ovat useimmiten anatomisia prioreja, jotka perustuvat yleensä Gibbsin prioriin [25]. Myös muitakin priorimuotoja kuin Gibbsin priorin on ehdotettu [93]. Tarvittava anatominen tieto näihin prioreihin voidaan saada joko TT:llä tai MRI:llä, jolloin anatomisista kohteista etsitään yleensä eri elinten/alueitten reunoja [94, 95, 96]. Tällä tavalla pystytään mm. vähentämään kuvien sumentumista reunojen lähellä [25].

### 3.2.3 Suorat menetelmät

Yhtälö (3.10) voidaan myös ratkaista suoraan, jolloin iteratiivisia menetelmiä ei tarvitse käyttää. Näitä ovat mm. singulaariarvohajotelma (singular value decomposition, SVD), Tikhonov-regularisointi, ominaisarvohajotelma ja (painotettu) pienimmän neliösumman ([weighted] least squares, [W]LS) -menetelmä.

Kaava (3.10) voidaan ratkaista normaalilla LS-menetelmällä, jolloin estimaatti on

$$\hat{\mathbf{c}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{q}. \quad (3.48)$$

Kaava (3.48) ei kuitenkaan toimi *alideterministisissä* (tuntemattomia enemmän kuin mittauksia) systeemeissä. Ylideterministisessä tapauksessa kaava (3.48) laskee miniminormiratkaisun, jolloin ratkaisu on lähimpänä (kohinaista) dataa. Tätä kutsutaan myös yhtälön (3.10) matriisin  $\mathbf{A}$  pseudoinversiksi. Alideterministisissä tapauksissa matriisin  $\mathbf{A}$  pseudoinverssi voidaan laskea käyttämällä singulaariarvohajotelmaa, jolloin saadaan seuraava estimaatti

$$\hat{\mathbf{c}} = \mathbf{V} \mathbf{S}^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{q}, \quad (3.49)$$

missä  $\mathbf{V}$  ja  $\mathbf{U}$  ovat ortonormaaleja matriiseja ja matriisi  $\mathbf{S}$  sisältää matriisin  $\mathbf{A}$  singulaariarvot. Suurilla matriiseilla SVD:n laskeminen on kuitenkin erittäin työlästä ja nykyään vielä epäkäytännöllinen 3D PET:ssä [43]. Singulaariarvohajotelmasta on myös työstetty (truncated) versio, jossa vain tietty osa matriisin  $\mathbf{S}$  singulaariarvoista otetaan huomioon rekonstruktiossa, jolloin myös singulaarisen matriisin käänteismatriisi voidaan laskea.

Singulaariarvohajotelmasta ja LS-menetelmästä voidaan käyttää regularisoitua

tapaa kuten Tikhonov-regularisaatiota. Tällöin esimerkiksi kaavaan (3.48) lisätään regularisaatioparametri  $\delta$  ja regularisointimatriisi  $\mathbf{L}$  seuraavasti

$$\hat{\mathbf{c}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A} + \delta \mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} (\mathbf{A}^T \mathbf{q}). \quad (3.50)$$

Matriisi  $\mathbf{L}$  voi olla esimerkiksi yksikkömatriisi  $\mathbf{I}$  tai ensimmäisen kertaluvun 2D differenssimatriisi  $\mathbf{D}_1$ , joka on muotoa

$$\mathbf{D}_1 = \begin{pmatrix} 2 & -1 & & -1 & & & & & & \\ -1 & 3 & -1 & & -1 & & & & & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & -1 & & -1 & 4 & -1 & & -1 & & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & & & & & -1 & 2 & \end{pmatrix}. \quad (3.51)$$

Differenssimatriisi vähentää tarkasteltavasta pikselistä vierekkäisten (sekä ylhäältä että alhaalta) pikselien vaikutuksen. Kulmapikseli saa siis kertoimen kaksi ja tämän vieressä sekä ylhäällä tai alhaalla oleva pikseli arvon -1. Reunapikselin kerroin on kolme ja vastaavasti kaikki kolme vierekkäistä pikseliä (esim. alhaalla ja molemmin puolin vieressä) saavat kertoimen -1. Sisäpikseli saa kertoimen neljä ja tätä ympäröivät neljä pikseliä saavat kertoimen -1. Regularisointiparametrin  $\delta$  valitsemiseen on kehitetty erilaisia menetelmiä, esimerkiksi L-käyrä-menetelmä, jossa residuaalin normi piirretään jonkin sakkofunktion funktiona [97, 98]. Singulaariarvohajotelmaa sekä Tikhonov-regularisaatiota on testattu myös PET-rekonstruktiossa [98, 99].

Painotetussa LS-menetelmässä ideana on minimoida seuraava funktio

$$\Phi(\mathbf{c}) = (\mathbf{q} - \mathbf{A}\mathbf{c})^T \mathbf{W} (\mathbf{q} - \mathbf{A}\mathbf{c}) + \Gamma(\mathbf{c}) \quad (3.52)$$

missä  $\mathbf{W}$  on painomatriisi (esim. virheen kovarianssi) ja  $\Gamma(\mathbf{c})$  mahdollinen prior [100, 101, 102].

### 3.3 Systemimatriisin muodostus

Kaavassa (3.10) olevaa matriisia  $\mathbf{A}$  kutsutaan systemimatriisiksi ja on todennäköisyysmatriisi. Matriisin alkio  $A_{ij}$  kuvaa todennäköisyyttä, että tapahtuma, joka on tapahtunut pikselissä  $j$ , havaitaan vastesuoralla  $i$ . Tämä todennäköisyys on monen tekijän summa ja tämän takia  $\mathbf{A}$  voidaankin jakaa useammaksi eri matriisiksi seuraavasti

$$\mathbf{A} = \mathbf{M}\mathbf{Z}\mathbf{O}\mathbf{X}\mathbf{H}, \quad (3.53)$$

missä  $\mathbf{M}$  on diagonaalimatriisi, joka sisältää normalisaatiokorjauskertoimen käänteisluvut jokaiselle vastasuoralle,  $\mathbf{Z}$  mallintaa tarkkuusvaikutuksia ilmaisinavaruudessa,  $\mathbf{O}$  on diagonaalimatriisi, joka sisältää vaimennuskertoimet jokaiselle vastasuoralle,  $\mathbf{X}$  on geometrinen projektiomatriisi (määritetään kappaleessa 3.3.1), joka sisältää viivaintegraalien tulokset ja  $\mathbf{H}$  sisältää kuva-avaruuden tarkkuusvaikutukset (esim. positronikantama). [43] Myös sironta voidaan lisätä matriisiin  $\mathbf{A}$  [103]. Jakamalla  $\mathbf{A}$  useampaan matriisiin pystytään säästämään tallennustilassa sillä monet em. osamatriiseista on *harvoja matriiseja*, jolloin monet niiden alkiosta on siis nollia [43]. Kappaleessa 2.3.2 on esitetty menetelmiä, joilla monet näistä matriiseista voidaan määrittää.

Yhdistämällä kaavat (3.10) ja (3.53) sekä additiivinen sironta ja satunnaiset tapahtumat saadaan seuraava yhtälö

$$\mathbf{q} = \mathbf{MZOXH}\mathbf{c} + \mathbf{s} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (3.54)$$

missä  $\mathbf{s}$  sisältää arvioidun sironnan määrän ja  $\boldsymbol{\epsilon}$  arvioidun satunnaisten tapahtumien määrän. Käyttämällä yhtälöä (3.54) ML-EM-algoritmissa (kaava (3.28)) saadaan seuraavanlainen estimaatti

$$\hat{\mathbf{c}}^{(k+1)} = \frac{\hat{\mathbf{c}}^{(k)}}{(\mathbf{MZOXH})^T \mathbf{1}} (\mathbf{MZOXH})^T \frac{\mathbf{q}}{\mathbf{MZOXH}\hat{\mathbf{c}}^{(k)} + \mathbf{s} + \boldsymbol{\epsilon}}. \quad (3.55)$$

Jos ML-EM:ssä otetaan huomioon ainoastaan vaimennus, kaava (3.55) saa muodon [104]

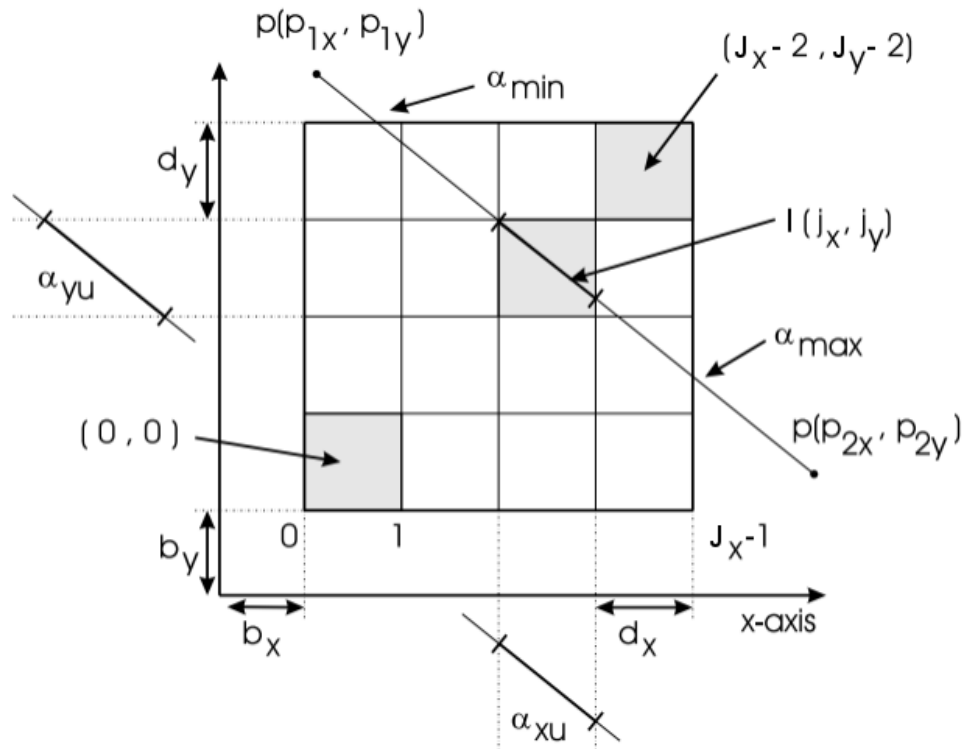
$$\hat{\mathbf{c}}^{(k+1)} = \frac{\hat{\mathbf{c}}^{(k)}}{(\mathbf{OX})^T \mathbf{1}} \mathbf{X}^T \frac{\mathbf{q}}{\mathbf{X}\hat{\mathbf{c}}^{(k)}}. \quad (3.56)$$

### 3.3.1 Geometriamatriisin määrittäminen

Geometriamatriisin  $\mathbf{X}$  muodostamiseen on kehitetty monia eri keinoja [105, 106, 107, 108]. Yksi nopeimmista ja yleisesti käytetty metodi on *Siddonin algoritmi*, jonka R. L. Siddon julkaisi vuonna 1985 [105].

Pikseliavaruus voidaan käsittää kahtena joukkona samansuuntaisia viivoja, jotka ovat kohtisuorassa  $x$ - ja  $y$ -akselia. Näitä joukkoja vastaavasti kutsutaan  $x$ - ja  $y$ -tasoina.  $x$ -tasojen määrä on  $J_x$  ja  $y$ -tasojen  $J_y$ . Näiden tasojen etäisyydet toisistaan ovat vastaavasti  $d_x$  ja  $d_y$ .  $x$ -tasot on numeroitu  $0 - (J_x - 1)$ .  $y$ -tasot on merkitty samalla tavalla. Pikseleillä on indeksit  $(0, 0)$ :sta  $(J_x - 2, J_y - 2)$ :n. Pikseliavaruuden vasemmalla alhaalla oleva  $x$ - ja  $y$ -akselien yhtymäkohdalla on koordinaatit  $(b_x, b_y)$ , jossa  $b_x$  viittaa  $x$ -akselia pitkin olevaa etäisyyttä origosta,  $b_y$  vastaavasti  $y$ -akselia

pitkin olevaa etäisyyttä. Jokainen säde menee pisteestä  $p_1 = p(p_{1x}, p_{1y})$  pisteeseen  $p_2 = p(p_{2x}, p_{2y})$ . Tilannetta on havainnollistettu kuvassa 13.



Kuva 13. Kaavamainen esitys käytetyistä merkinnöistä Siddonin algoritmissa geometriamatriisiin  $\mathbf{X}$  muodostuksessa. Pistettä tasossa on merkitty symbolilla  $p(x, y)$ . Parametri  $\alpha$  kuvaa viivalla olevan pisteen suhteellista etäisyyttä pisteen  $p(p_{1x}, p_{1y})$  kanssa.  $\alpha = 1$ , kun ollaan pisteessä  $p(p_{2x}, p_{2y})$ ,  $\alpha = 0$  pisteessä  $p(p_{1x}, p_{1y})$  ja  $\alpha \in (0, 1)$  näiden pisteiden välissä. Muokattu lähteestä [105].

Siddonin algoritmissa tarkoituksena on seurata sädettä (säteenjäljitys), kun se kulkee pikseliavaruudessa. Tämä säde voidaan parametrisoida sekä  $x$ - että  $y$ -akselilla seuraavasti

$$p_{12} = \begin{cases} p_x = p_{1x} + \alpha(p_{2x} - p_{1x}) \\ p_y = p_{1y} + \alpha(p_{2y} - p_{1y}), \end{cases} \quad (3.57)$$

missä  $\alpha \in [0, 1]$  pisteiden  $p_1$  ja  $p_2$  välillä, ja  $\alpha \notin [0, 1]$  kaikissa muissa pisteissä. Säteen oletetaan olevan geneerinen, jolloin  $p_{1x} \neq p_{2x}$  ja  $p_{1y} \neq p_{2y}$ . Ei-geneeriset säteet ovat triviaaleja, joten niiden laskemisessa ei tarvitse säteenjäljitystä.

Ensiksi määritetään säteelle pikseliavaruuden tulopiste ( $\alpha = \alpha_{\min}$ ) ja lähtöpiste ( $\alpha = \alpha_{\max}$ ) (kuva 13). Parametri  $\alpha$  voidaan laskea seuraavilla kaavoilla  $x$ - ja  $y$ -suunnassa

$$\alpha_x(j_x) = \frac{(b_x + j_x d_x) - p_{1x}}{p_{2x} - p_{1x}} \quad (3.58)$$



$$\alpha_y(j_y) = \frac{(b_y + j_y d_y) - p_{1y}}{p_{2y} - p_{1y}}. \quad (3.59)$$

Kaava (3.58) laskee parametrin  $\alpha$  arvon  $j_x$ :n  $x$ -tason ja pisteiden  $p(p_{1x}, p_{1y})$  sekä  $p(p_{2x}, p_{2y})$  välisen suoran leikkauspisteessä ja voi täten saada arvoja, jotka eivät kuulu välille  $[0,1]$ .  $y$ -akselilla on vastaava tilanne. Kaavojen (3.58) ja (3.59) avulla voidaan selvittää seuraavat minimi- ja maksimit

$$\alpha_{x_{\min}}(j_x) = \min(\alpha_x(0), \alpha_x(J_x - 1)) \quad (3.60)$$

$$\alpha_{x_{\max}}(j_x) = \max(\alpha_x(0), \alpha_x(J_x - 1)) \quad (3.61)$$

$$\alpha_{y_{\min}}(j_y) = \min(\alpha_y(0), \alpha_y(J_y - 1)) \quad (3.62)$$

$$\alpha_{y_{\max}}(j_y) = \max(\alpha_y(0), \alpha_y(J_y - 1)). \quad (3.63)$$

Kaavoista (3.60)-(3.63) voidaan määrittää yhteiset maksimit ja minimi-

$$\alpha_{\min} = \min(\alpha_{x_{\min}}, \alpha_{y_{\min}}) \quad (3.64)$$

$$\alpha_{\max} = \max(\alpha_{x_{\max}}, \alpha_{y_{\max}}). \quad (3.65)$$

Kun tuleva säde leikkaa pikseliavaruuden kanssa (jolloin  $\alpha_{\min} < \alpha_{\max}$ ), lasketaan tällöin ensimmäinen leikkaava  $x$ -taso  $j_{x_f}$  ja viimeinen  $j_{x_l}$ . Näille määritetään minimi  $j_{x_{\min}} = \min(j_{x_f}, j_{x_l})$  ja maksimi  $j_{x_{\max}} = \max(j_{x_f}, j_{x_l})$  seuraavilla yhtälöillä

$$\alpha_{\min} = \alpha_{x_{\min}} \rightarrow j_{x_{\min}} = 1 \quad (3.66)$$

$$\alpha_{\min} \neq \alpha_{x_{\min}} \rightarrow j_{x_{\min}} = \lceil \varphi_x(\alpha_{\min}) \rceil \quad (3.67)$$

$$\alpha_{\max} = \alpha_{x_{\max}} \rightarrow j_{x_{\max}} = J_x - 1 \quad (3.68)$$

$$\alpha_{\max} \neq \alpha_{x_{\max}} \rightarrow j_{x_{\max}} = \lfloor \varphi_x(\alpha_{\max}) \rfloor, \quad (3.69)$$

kun  $p_{1x} < p_{2x}$  ja

$$\alpha_{\max} = \alpha_{x_{\max}} \rightarrow j_{x_{\max}} = J_x - 2 \quad (3.70)$$

$$\alpha_{\max} \neq \alpha_{x_{\max}} \rightarrow j_{x_{\max}} = \lceil \varphi_x(\alpha_{\max}) \rceil \quad (3.71)$$

$$\alpha_{\min} = \alpha_{x_{\min}} \rightarrow j_{x_{\min}} = 0 \quad (3.72)$$

$$\alpha_{\min} \neq \alpha_{x_{\min}} \rightarrow j_{x_{\min}} = \lfloor \varphi_x(\alpha_{\min}) \rfloor \quad (3.73)$$

muulloin. Symboli  $\lceil x \rceil$  viittaa kattofunktioon, jolloin pyöristys tehdään aina ylöspäin, vastaavasti  $\lfloor x \rfloor$  on lattiafunktio ja pyöristys on aina alaspäin.  $\varphi_x(\alpha)$  lasketaan kaavalla

$$\varphi_x(\alpha) = \frac{p_x(\alpha) - b_x}{d_x}. \quad (3.74)$$

$y$ -tasolle muodostetaan kaavat vastaavasti. Kaavojen (3.66) ja (3.72) minimien arvot eroavat siksi, koska ensimmäisessä (kun  $p_{1x} < p_{2x}$ ) säde osuu toiseen  $x$ -tasoon, kun se on ensimmäisen pikselin läpi kulkenut matkallaan, ja vastaavasti jälkimmäisessä säde osuu ensimmäiseen  $x$ -tasoon kuljettuaan viimeisen pikselin läpi matkallaan. Ts. aina lasketaan se taso, johon säde osuu, kun se on kulkenut pikselin läpi. Muissa kohdissa ja pyöristyksissä on sama idea.

Seuraavaksi kaikki  $\alpha_x$ -arvot kootaan omiin jonoihinsa seuraavasti

$$\alpha_x[j_{x_{\min}} \cdots j_{x_{\max}}] = (\alpha_x(j_{x_{\min}}), \alpha_x(j_{x_{\min}} + 1), \dots, \alpha_x(j_{x_{\max}})), \quad (3.75)$$

kun  $p_{1x} < p_{2x}$  ja

$$\alpha_x[j_{x_{\max}} \cdots j_{x_{\min}}] = (\alpha_x(j_{x_{\max}}), \alpha_x(j_{x_{\max}} - 1), \dots, \alpha_x(j_{x_{\min}})) \quad (3.76)$$

muulloin.  $\alpha_y[\cdot]$  muodostetaan vastaavasti.

Tämän jälkeen muodostetaan jono  $(\alpha_{\min}, \alpha_x[\cdot], \alpha_y[\cdot])$ , joka järjestellään kasvavaan järjestykseen ja poistetaan kaikki  $\alpha$ -arvot, jotka ilmenevät kaksi kertaa. Tällöin saadaan jono  $\alpha_{xy}[0 \cdots N_v]$ , jossa on kaikkien leikkauspisteiden parametriarvot. Kaksoisarvot johtuvat samanaikaisesta  $x$ - ja  $y$ -tason sekä säteen leikkaamisesta. Seuraavaksi pystytään määrittämään leikkauspikseleiden koordinaatit  $(j_{x_m}, j_{y_m})$  seuraavasti

$$j_{x_m} = \left\lfloor \varphi_x \left( \frac{\alpha_{xy}[m] + \alpha_{xy}[m-1]}{2} \right) \right\rfloor \quad (3.77)$$

$$j_{y_m} = \left\lfloor \varphi_y \left( \frac{\alpha_{xy}[m] + \alpha_{xy}[m-1]}{2} \right) \right\rfloor, \quad (3.78)$$

missä  $m \in [1, \dots, N_v]$ . Lopuksi lasketaan leikkauspituudet kaavalla

$$l(j_{x_m}, j_{y_m}) = (\alpha_{xy}[m] - \alpha_{xy}[m-1])d, \quad (3.79)$$

missä  $d$  on pisteiden  $p_1$  ja  $p_2$  etäisyys. Painokertoimien (3.79) tallentaminen voi olla hankalaa, koska pikseli- ja datamäärät saattavat olla suuret [105]. Esimerkiksi vastesuorien määrä voi 3D PET:ssä olla  $\sim 10^9$  [8] ja kuvakoko  $256 \times 256 \times 153$  3D aivo-PET:ssä [32]. Tämän takia painokertoimet  $l$  pitää laskea kuvarekonstruktion yhteydessä mahdollisimman nopeasti. Siddonin algoritmia on siksi nopeutettu eri tavoilla, jolloin on pystytty nopeuttamaan prosessia jopa seitsemänkertaisesti. [105]

## 4 Materiaalit ja menetelmät

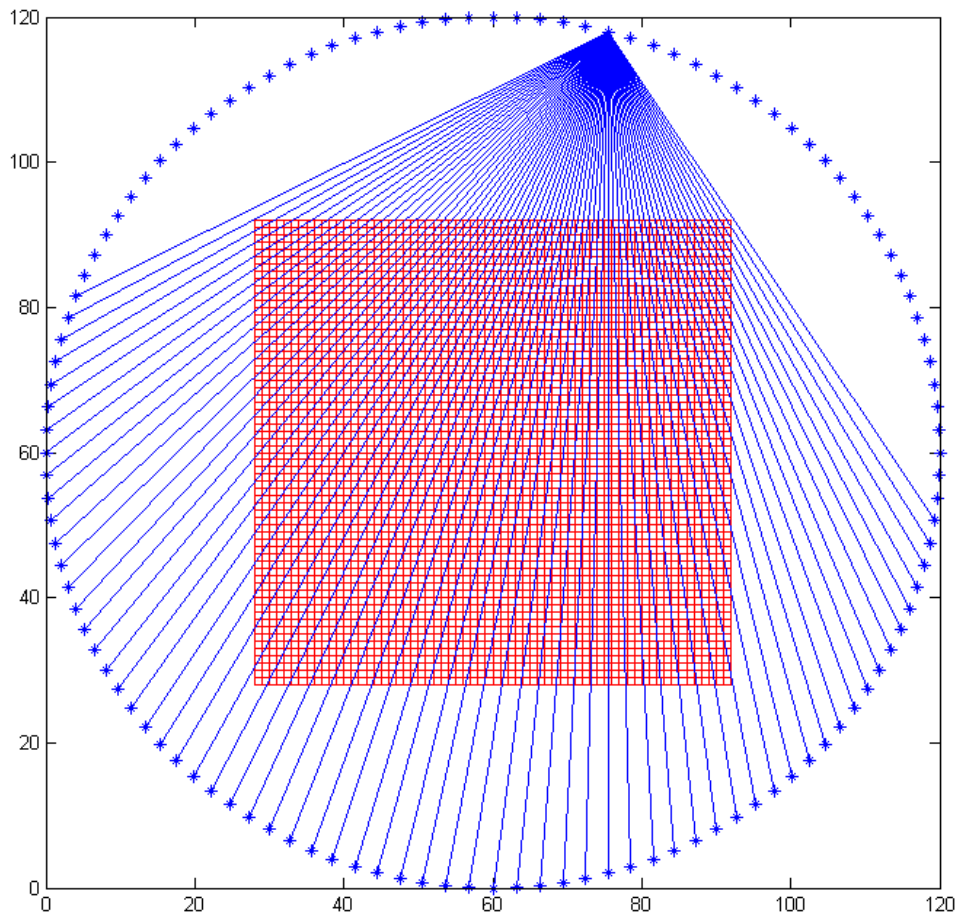
Tässä työssä tutkittiin eri rekonstruktio menetelmiä PET-kuvien muodostuksessa lähien geometriamatriisin muodostuksesta. Tämän jälkeen simuloitiin staattisia tilanteita ja lopuksi tutkittiin dynaamisia tilanteita eli tilanteita, joissa esiintyi liikettä. Kaikki tehdyt simulaatiot suoritettiin käyttäen MATLAB-ohjelmistoa (2013a, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Tässä luvussa kerrotaan, kuinka simuloinnit toteutettiin.

### 4.1 Geometriamatriisin toteutus

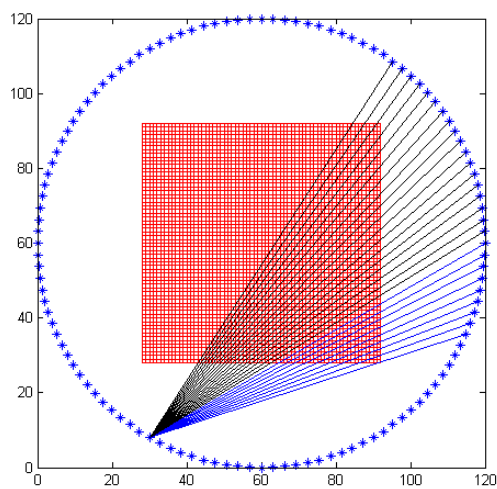
Kuvassa 14 on esimerkkikuva ilmaisimien jakautumisesta ja yhden ilmaisimen viuhkamittauksista. Ilmaisimet oli jaettu ympyrän säteelle tasaisesti  $2^\circ$  tai  $3^\circ$  välein, jolloin kyseessä oli vastaavasti ylideterministinen tai alideterministinen systeemi. Kuvakoko oli aina  $64 \times 64$ , jotta laskenta-aika ei kasvaisi liian suureksi. Yhden ilmaisimen viuhkamittausten määrä riippui ilmaisimien kokonaismäärästä, jolloin tiheämmällä ilmaisimimäärällä myös viuhkamittaukset olivat tiheämmin. Viuhkamittauksia tehtiin niin paljon, että kaikki pikseliavaruuden läpi kulkevat vastesuorat laskettiin, mutta niin että nämä laskettiin vain kerran. Ts. esimerkiksi kulmasta  $90^\circ$  kulmaan  $270^\circ$  ja kulmasta  $270^\circ$  kulmaan  $90^\circ$  olevat vastesuorat laskettiin ainoastaan kerran. Pikselien numerointi aloitettiin kuvan 14 vasemmasta alanurkasta ja aina ykkösestä. Numerointi kulki sarakkeittain, niin että ensimmäisellä sarakkeella oli pikselit 1-64, toisella 65-128, jne.

Vastesuorien kulkemat matkat pikseleissä määritettiin Siddonin algoritmilla. Tässä tapauksessa pikselien välinen etäisyys oli aina 1. Origoa lähimmän pikselin koordinaatti oli  $(28, 28)$ . Laskenta aloitettiin ilmaisimesta, jonka kulman arvo oli yli nollan. Identtiset vastesuorat estettiin hylkäämällä kaikki ne vastesuorat, jotka ylittivät nollan asteen kulman (kuva 15). Ilmaisinarit, jotka olivat kohtisuorassa (geneerisiä), tuottivat vastesuoran, jota ei pystynyt laskemaan Siddonin algoritmilla. Tällöin ensiksi määriteltiin, onko vierekkäisiä suoria, jotka kulkevat täysin samojen pikselien läpi, ja hylättiin nämä. Hyväksytyissä suorissa laskettiin etäisyydeksi pikselissä 1 ja pikselit numeroitiin sen perusteella, oliko suora kohtisuorasti  $x$ - vai  $y$ -akselia vastaan. Esimerkiksi, jos ilmaisimilla oli sama  $y$ :n arvo, niin indekseiksi otettiin tämä  $y$ :n arvo sekä kaikki  $x$ :n arvot  $(1, \dots, 64)$  ja määrättiin pikselien  $j_x$ - ja  $j_y$ -arvot, jotka vastasivat näitä. Muutoin prosessi toimi kuten kappaleessa 3.3.1 on esitetty, jolloin saatiin siis vastesuorien leikkauspituudet pikseleissä sekä näiden pikselien  $j_x$ - ja  $j_y$ -arvot.

Geometriamatriisi  $\mathbf{X}$  muodostettiin käyttämällä pikselien koordinaatteja ja näissä saatujen leikkauspituuksien  $l$  arvoja. Esimerkiksi, jos arvon  $l = 0.95$  indeksit olivat  $j_x = 20$  ja  $j_y = 35$ , niin pikselinumeroiksi saatiin  $j = 35 * 64 + 20 = 2260$  (täl-



Kuva 14. Esimerkki yhden ilmaisimen viuhkamittauksista. Siniset tähdet ovat ilmaisimia, siniset viivat vastesuoria ja punainen ruudukko kuvaa pikseleitä.



Kuva 15. Esimerkki hyläytyistä vastesuorista. Yli nollan asteen meneviä vastesuoria ei ole laskettu (mustat suorat), koska ne olisivat identtisiä aiempien vastesuorien kanssa.

lön  $j_x \in [1, 64]$  ja  $j_y \in [0, 63]$ ), joten arvo 0.95 asetettiin alkioon  $X(i, 2260)$ , jossa  $i$  on vastesuoran numero. Täten muodostuneessa geometriamatriisissa  $X$  rivit sisälsivät vastesuorat ja sarakkeet pikselien numerot. Esimerkiksi alkio  $X(259, 4201)$  kertoo pituuden, jonka vastesuora 259 on kulkenut pikselissä 4201. Koska yksittäiset vastesuorat kulkivat vain murto-osan pikselien läpi, on suurin osa matriisin alkioista nolliä. Geometriamatriisin pituudet muutettiin lopuksi vielä todennäköisyydeksi, siten että jokaisella rivillä (vastesuoralla) olevat arvot jaettiin näiden arvojen summalla, jolloin kaikki alkiot olivat välillä  $[0,1]$ . Vastesuoria, jotka eivät kulkeneet pikseliavaruuden läpi, ei huomioitu. Saatu todennäköisyysmatriisi tallennettiin harvana matriisina tilan säästön takia.

## 4.2 Staattiset simulaatiot

Staattisissa simuloinneissa muodostettiin numeerinen fantomi (kuva 16), joka sisälsi eri kokoisia ja muotoisia kappaleita eri lukuarvoilla, jotka kuvasivat aktiivisuutta. Numeerisen fantomin matriisikoko oli  $64 \times 64$ . Jokaiseen pikseliin  $j$  lisättiin kohinaa seuraavan mallin mukaisesti [109]

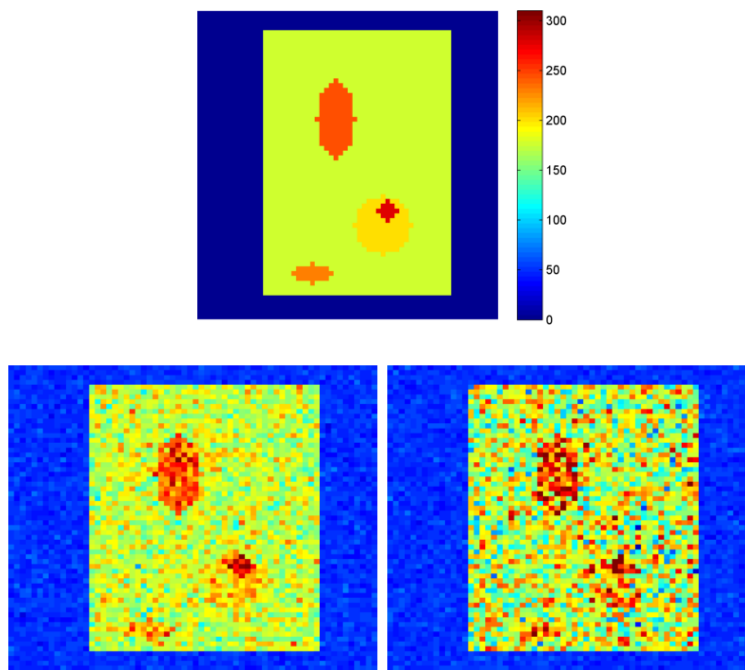
$$v_j = \sqrt{\sigma c_j} \times \Omega_j(0, 1), \quad (4.1)$$

missä  $\sigma$  on suhteellisuuskerroin,  $c_j$  on pikselin  $j$  lukuarvo (aktiivisuus) ja  $\Omega_j(0, 1)$  on normaalijakaumasta, jonka keskiarvo on 0 ja keskihajonta 1, saatu satunnaisluku. Radioaktiivisen hajoamisen (kaava (2.1)) aiheuttamaa vaikutusta ei huomioitu eikä myöskään kuvaus aikaa. Kaavalla (4.1) saatu kohina pyöristettiin lähimpään kokonaislukuun. Taustalle asetettiin arvoksi nolla ja lisättiin Poisson-kohinaa odotusarvolla  $\lambda = 50$  käyttämällä komentoa *poissrnd*. Tietyllä kohinatasolla rekonstruoidut kuvat sisälsivät saman kohinan (esim. kun  $\sigma = 3$ , kaikissa rekonstruktioissa oli täysin sama kohina). Kohinainen kuva pyöristettiin positiiviseksi, sillä joissakin pikselissä arvot menivät kohinan lisäyksen jälkeen negatiivisiksi. Kohinan lisäys voidaan havaintoyhtälössä käsittää seuraavasti

$$\mathbf{q} = \mathbf{A}(\mathbf{c} + \mathbf{v}) = \mathbf{A}\mathbf{c} + \mathbf{A}\mathbf{v}. \quad (4.2)$$

Väriskaalana käytettiin kaikissa kuvissa väliä  $[0,310]$ .

Vaimennuksen vaikutus lisättiin kaikkiin tapauksiin paitsi FBP:ssä ja yhdessä ML-EM-rekonstruktiossa. Vaimennuskertoimia ei käytetty, vaan nämä oli suoraan muutettu todennäköisyydeksi (kaava (2.7)), että fotonin havaitaan kyseisestä pikselistä/alueesta (kuva 17). Tämä vaimennuskuva muutettiin vektoriksi ja kerrottiin geometriamatriisin kanssa (painotettu keskiarvo), jolloin saatiin vektori, joka sisälsi kaikkien vastesuorien vaimennuskertoimet. Tästä muodostettiin diagonaalimatriisi



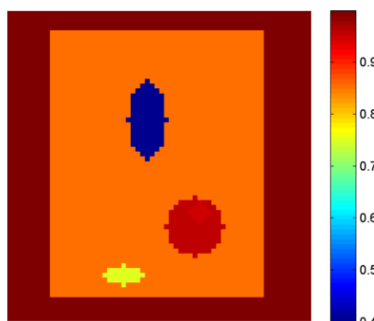
Kuva 16. Alkuperäinen kuva ja kohinaiset kuvat. Ylhäällä: Alkuperäinen kuva sekä käytetty väris-  
kaala. Alhaalla vasemmalla: Kohinataso  $\sigma = 3$ . Alhaalla oikealla: Kohinataso  $\sigma = 11$ .

$\mathcal{O}$  (kaava (3.53)). Käytetyt vaimennuskertoimet valittiin niin, että niillä olisi vaikutus rekonstruktioon. Vaimennuskertoimet eivät siis vastanneet esimerkiksi minkään elimen vaimennuskertoimia.

Kuvarekonstruktioiden erot alkuperäiseen kuvaan laskettiin neliöllisellä keskiarvovirheellä (root-mean-square error, RMSE), joka saadaan seuraavalla kaavalla

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^J (\hat{c}_j - c_j)^2}{J}}, \quad (4.3)$$

missä  $J$  on pikselien määrä,  $\hat{c}$  saatu estimaatti ja  $c$  alkuperäinen kuva.



Kuva 17. Staattisessa tilanteessa käytetyt todennäköisyydet fotonin havaitsemiseen vaimennuksen  
takia pikselissä.

Ilmaisimien havaitsemat koinsidenssitapahtumat saatiin laskemalla suora ongelma (kaava (4.2)). Systemimatriisi  $\mathbf{A}$  sisälsi joko pelkästään geometriamatriisiin  $\mathbf{X}$

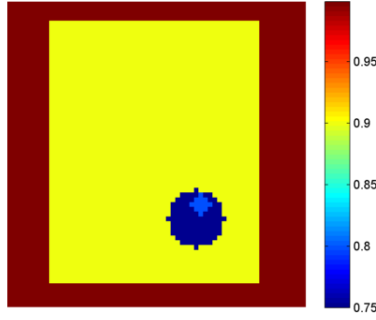
tai sekä geometriamatriisiin että vaimennusmatriisiin  $\mathbf{O}$  riippuen oliko vaimennus otettu huomioon. Staattisessa tilanteessa käytettiin sekä alideterminististä että ylideterminististä tapausta.

Ilman kohinaa ylideterministisessä tapauksessa muodostettiin normaali takaisinprojektiio (kaava (3.7), matriisi  $\mathbf{A}$  on aiemmin esitetty todennäköisyysmatriisi). Kohinan kanssa ylideterministisessä ja alideterministisessä tapauksessa muodostettiin Tikhonov-regularisoitu ratkaisu (kaava (3.50)), kun  $\mathbf{L} = \mathbf{I}$  sekä  $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$ , MATLAB:n *fanbeam*- ja *ifanbeam*-komentoilla tuotettu FBP, ML-EM-rekonstruktio (kaava (3.28), vaimennuksen kanssa kaava (3.56)) ja OSEM-ratkaisu (kaava (3.29)). Tikhonovissa parametri  $\delta$  määriteltiin laskemalla rekonstruktioita monella eri  $\delta$ :n arvolla ja valitsemalla se, joka tuotti pienimmän virheen (kaava (4.3)). Tämä tehtiin erikseen jokaisella kohinamäärällä sekä ylideterministisessä että alideterministisessä tilanteessa. ML-EM ratkaisussa iteraatioita tehtiin joko 800 kappaletta tai kunnes virheen arvo alkoi kasvaa. OSEM:ssa iteraatioita oli joko 500 kappaletta tai kunnes virhe alkoi kasvaa. OSEM:ssa projektiot oli jaettu kolmeen osaan. FBP:n tapauksessa alideterministisessä tilanteessa rotaatioväliksi valittiin 3,2 astetta ja sensorien väliksi kolme astetta, ylideterministisessä tapauksessa rotaatioväli oli kaksi astetta ja sensoriväli 2,5 astetta. Arvot valittiin siten, että projektioiden määrät vastaisivat muissa rekonstruktioissa käytetyt määrät. Ramppisuotimen lisäksi käytettiin Ram-Lak-suodinta. Ylideterministisessä tapauksessa muodostettiin myös LS-ratkaisu (kaava (3.48)).

### 4.3 Dynaamiset simulaatiot

Systemimatriisiin tai kohinan lisäykseen ei tehty muutoksia verrattuna staattiseen tapaukseen paitsi taustan tapauksessa, jolloin  $\lambda = 40$ . Myös vaimennus toteutettiin samalla tavalla, mutta lukuarvoja muutettiin (kuva 18). Vaimennuksen arvot valittiin taas niin että sillä olisi vaikutus simulaatiossa. Käytetyt numeeriset fantomit sisälsivät yhden liikkuvan tai laajenevan kappaleen, missä oli sisällä suuremman aktiivisuuden alue (joka liikkui/laajeni kappaleen mukana). Nämä kaksi tilannetta oli erikseen tehtyjä, mutta ne käyttivät samoja kohinatasoja sekä vaimennusta. Kuvia oli yhteensä 20 kappaletta, joissa viisi kuvaa oli aina joko liikkumista yhteen suuntaan tai laajenemista, viisi kuvaa liikkumista takaisin lähtöpisteeseen tai kutistumista takaisin alkuperäiseen kokoon, jne. Laajeneminen tapahtui kohti vasempaa yläkulmaa yksi pikseli kerrallaan sekä suuremman että pienemmän kappaleen kohdalla. Liikkuminen tapahtui vastaavasti yksi pikseli kerrallaan kohti vasempaa yläkulmaa.

Dynaamisessa tilanteessa rekonstruktioit tehtiin ainoastaan ylideterministisessä tapauksessa käyttäen ML-EM:ää sekä Kalman-suodinta (kaavat (3.37)-(3.41)). Kovarianssin  $\mathbf{C}_v$  ja  $\mathbf{C}_w$  arvoiksi valittiin kokeilemalla ne arvot, jolloin tuloksissa ei ollut liikaa kohinaa ja liike ei jäänyt jälkeen. Laajenevassa tapauksessa asetettiin  $\mathbf{C}_v = 5\mathbf{I}_v$



Kuva 18. Dynaamisessa tilanteessa käytetyt todennäköisyydet fotonin havaitsemiseen vaimennuksen takia pikselissä.

ja liikkuvalla  $\mathbf{C}_v = 4\mathbf{I}_v$ . Molemmissa tapauksissa  $\mathbf{C}_w = 100\mathbf{I}_w$ . Alkuarvauksena käytettiin vektoria, jossa kaikilla alkioilla oli arvo 200. Virheen kovarianssin ( $\mathbf{C}_{\hat{\theta}}$ ) arvoksi asetettiin  $0,3\mathbf{I}_{\hat{\theta}}$ . Alkuarvot ja virheen kovarianssi valittiin siten, että ne olisivat lähellä iteroituja arvoja. Kalmanrekonstruktio tasoitettiin myös kiintovälitasoittajalla (kaavat (3.43) ja (3.44)). Ero alkuperäiseen kuvaan laskettiin kaavalla (4.3). ML-EM-rekonstruktio toteutettiin samalla tavalla kuin staattisessa vaiheessa, mutta tällä kertaa se toistettiin jokaisen kuvan tapauksessa.



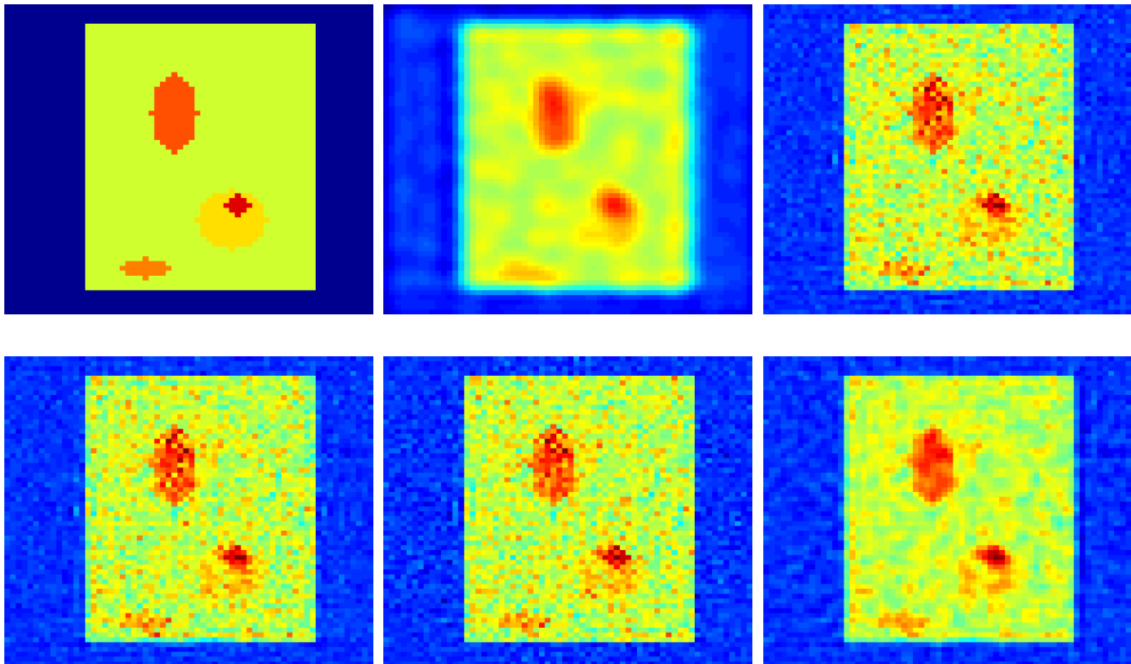
## 5 Tulokset

Tässä luvussa on esitetty staattisten ja dynaamisten simulaatioiden tulokset. Staattiset simulaatiot on toteutettu sekä alideterministisessä että ylideterministisessä tilanteessa kahdella eri kohinamäärällä. Dynaamisessa tilanteessa on ainoastaan ylideterministinen tilanne kahdella eri kohinamäärällä.

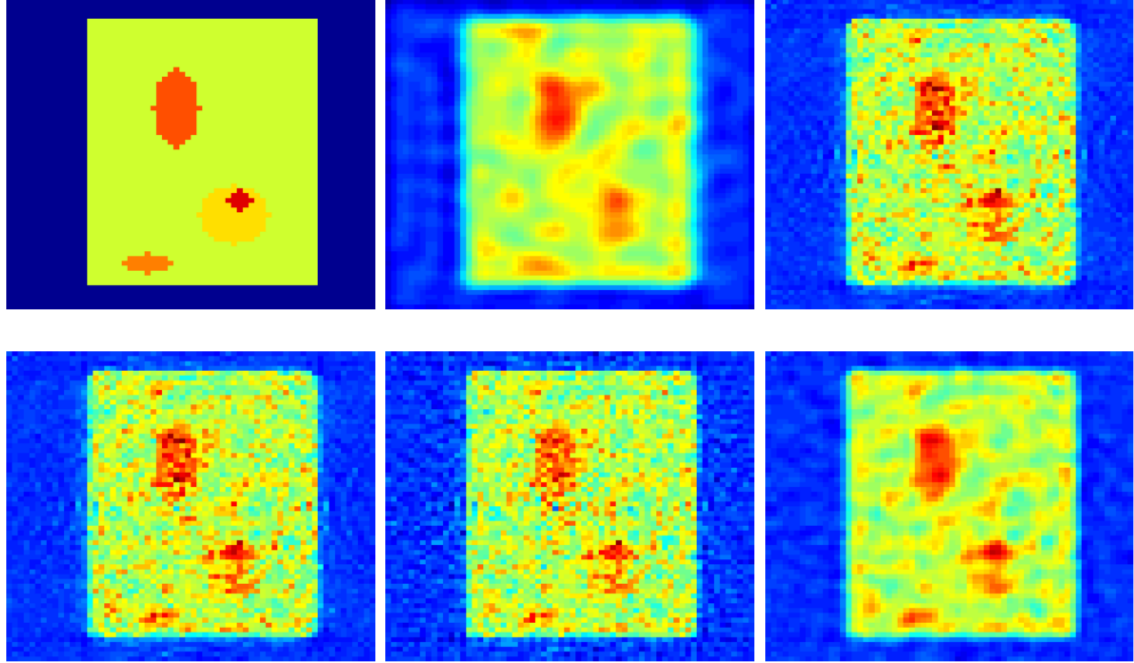
### 5.1 Staattiset simulaatiot

#### 5.1.1 Alideterministinen tilanne

Alideterministisessä tilanteessa vastesuoria oli yhteensä 3436. Kuvassa 16 on esitetty alkuperäinen numeerinen fantomi ilman kohinaa sekä kahden eri kohinatason kanssa, jolloin toisessa kaavan (4.1) muuttuja  $\sigma$  on  $\sigma = 3$  ja toisessa  $\sigma = 11$ . Kuvassa 19 on esitetty alkuperäinen kuva sekä saadut rekonstruktiot FBP:llä, ML-EM:llä, OSEM:lla sekä Tikhonovilla yksikkömatriisin ja ensimmäisen kertaluvun differenssimatriisin kanssa, kun kohinataso on  $\sigma = 3$ . Vastaavasti kuvassa 20 on esitetty samat rekonstruktiot, kun kohinataso on  $\sigma = 11$ . Taulukossa 2 on esitetty rekonstruktioiden RMS-virheet molemmissa kohinatapauksissa.



Kuva 19. Alideterministisessä tilanteessa kohinatasolla  $\sigma = 3$  saadut kuvarekonstruktiot sekä alkuperäinen kuva. Ylhäällä vasemmalla: Alkuperäinen tilanne. Ylhäällä keskellä: MATLAB:lla laskettu FBP. Ylhäällä oikealla: ML-EM, 800 iteraatiota. Alhaalla vasemmalla: OSEM, 69 iteraatiota. Alhaalla keskellä: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{I}$  ja  $\delta = 1e-7$ . Alhaalla oikealla: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$  ja  $\delta = 4e-3$ .



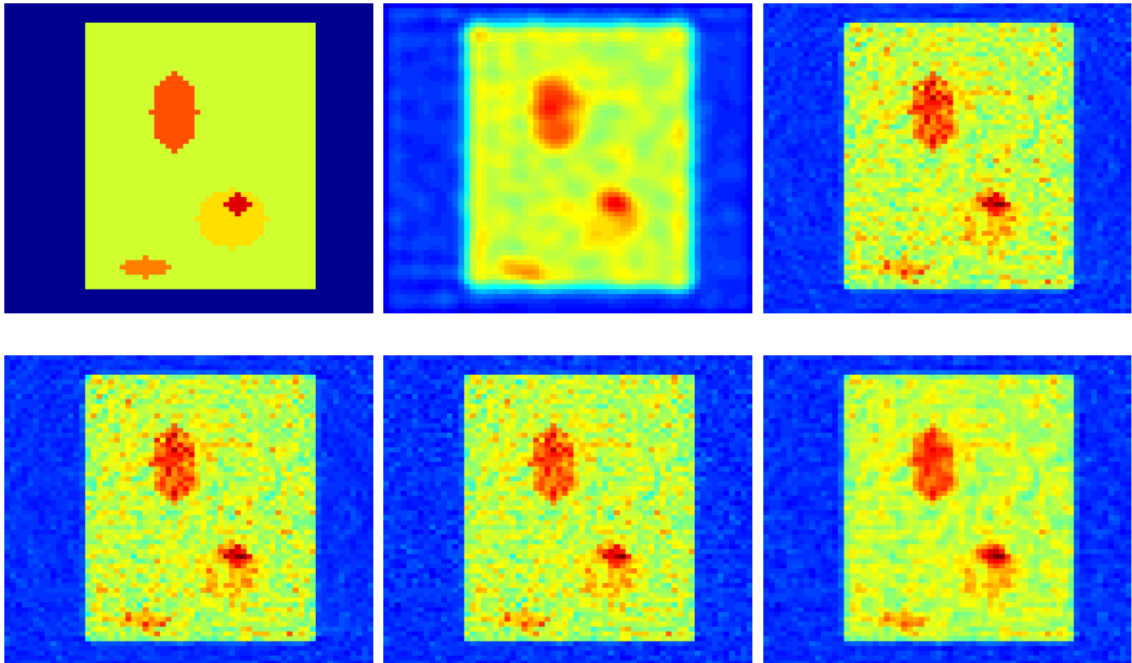
Kuva 20. Alideterministisessä tilanteessa kohinatasolla  $\sigma = 11$  saadut kuvarekonstruktiot sekä alkuperäinen kuva. Ylhäällä vasemmalla: Alkuperäinen tilanne. Ylhäällä keskellä: MATLAB:lla laskettu FBP. Ylhäällä oikealla: ML-EM, 39 iteraatiota. Alhaalla vasemmalla: OSEM, 12 iteraatiota. Alhaalla keskellä: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{I}$  ja  $\delta = 3,5e-3$ . Alhaalla oikealla: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$  ja  $\delta = 2,975e-2$ .

Taulukko 2. RMS-virheet alideterministisessä tapauksessa kohinatasoilla  $\sigma = 3$  ja  $\sigma = 11$ . Yksiköt ovat pikselien lukuarvot.

Kohinataso	ML-EM	OSEM	FBP	Tikhonov ( $\mathbf{L} = \mathbf{I}$ )	Tikhonov ( $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$ )
$\sigma = 3$	38,0657	38,2463	38,9557	37,9524	36,9203
$\sigma = 11$	41,5341	41,6293	39,6758	41,7911	39,0922

### 5.1.2 Ylideterministinen tilanne

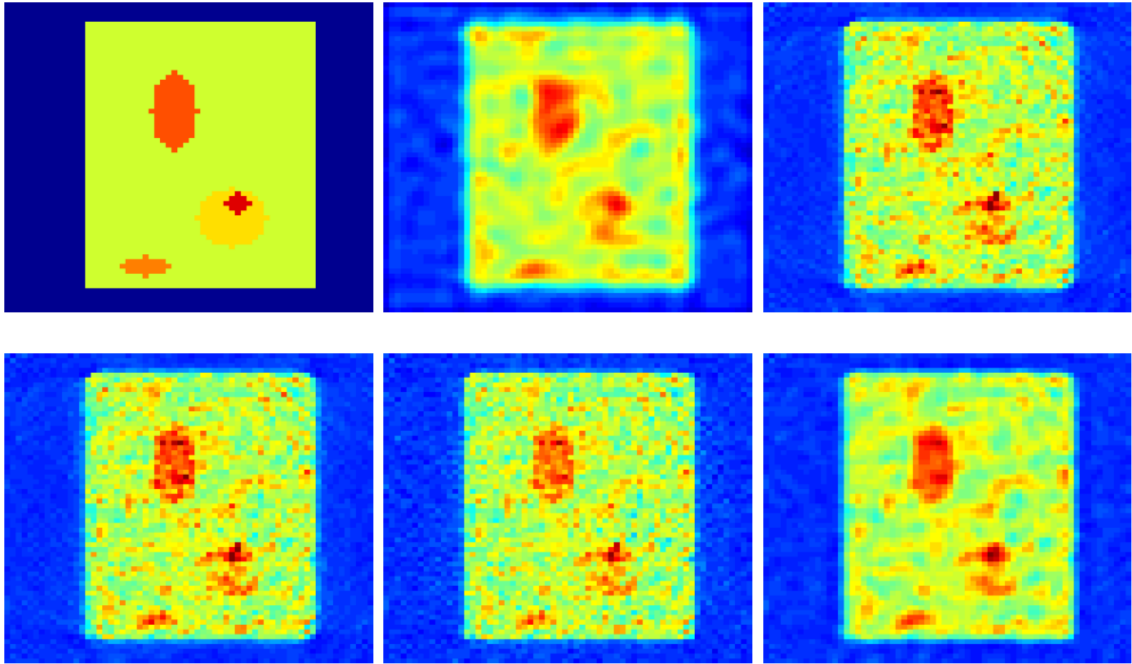
Ylideterministisessä tilanteessa vastesuoria oli 7730 kappaletta, paitsi takaisinprojektiossa, jolloin niitä oli 21482. Kuvassa 21 on esitetty alkuperäinen kuva sekä saadut rekonstruktioit FBP:llä, ML-EM:llä, OSEM:lla sekä Tikhonovilla yksikkömatriisin ja ensimmäisen kertaluvun differenssimatriisin kanssa, kun kohinataso on  $\sigma = 3$ . Vastaavasti kuvassa 22 on esitetty samat rekonstruktioit, kun kohinataso on  $\sigma = 11$ . Kuvassa 23 on saadut LS-rekonstruktioit molemmilla kohinatasoilla. Taulukossa 3 on esitetty rekonstruktioiden RMS-virheet molemmissa kohinatapauksissa. Kuvassa 24 on demonstroitu tilannetta, jossa ML-EM kuvarekonstruktioissa ei ole otettu huomioon vaimennusta ollenkaan. Kuvassa 25 on esitetty normaalilla takaisinprojektiolla saatu kuva ilman kohinaa.



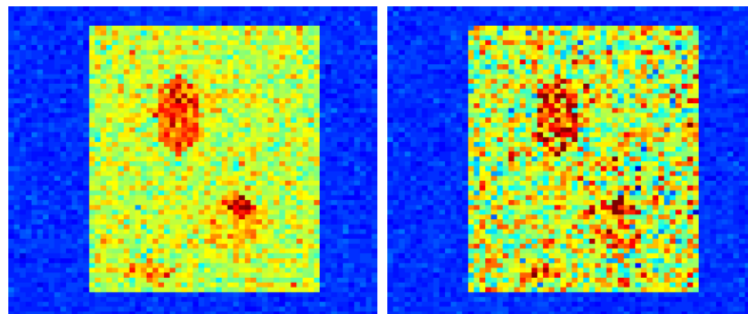
Kuva 21. Ylideterministisessä tilanteessa kohinatasolla  $\sigma = 3$  saadut kuvarekonstruktioit sekä alkuperäinen kuva. Ylhäällä vasemmalla: Alkuperäinen tilanne. Ylhäällä keskellä: MATLAB:lla laskettu FBP. Ylhäällä oikealla: ML-EM, 108 iteraatiota. Alhaalla vasemmalla: OSEM, 37 iteraatiota. Alhaalla keskellä: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{I}$  ja  $\delta = 2,75e-3$ . Alhaalla oikealla: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$  ja  $\delta = 7,5e-3$ .

Taulukko 3. RMS-virheet ylideterministisessä tapauksessa kohinatasoilla  $\sigma = 3$  ja  $\sigma = 11$ . Yksiköt ovat pikselien lukuarvot.

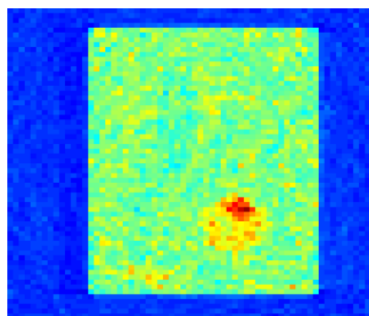
Kohinataso	ML-EM	OSEM	FBP	Tikhonov ( $\mathbf{L} = \mathbf{I}$ )	Tikhonov ( $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$ )	LS
$\sigma = 3$	37,3814	37,4257	39,2360	37,4909	36,5302	38,5162
$\sigma = 11$	40,6201	40,6616	40,0346	40,8946	38,8037	47,0211



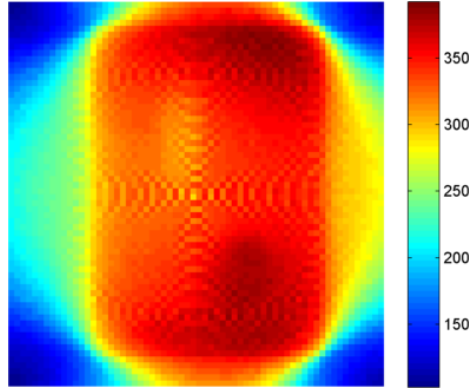
Kuva 22. Ylideterministisessä tilanteessa kohinasolla  $\sigma = 11$  saadut kuvarekonstruktioit sekä alkuperäinen kuva. Ylhäällä vasemmalla: Alkuperäinen tilanne. Ylhäällä keskellä: MATLAB:lla laskettu FBP. Ylhäällä oikealla: ML-EM, iteraatiot 37. Alhaalla vasemmalla: OSEM, iteraatiot 12. Alhaalla keskellä: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{I}$  ja  $\delta = 1,2e-2$ . Alhaalla oikealla: Tikhonov kun  $\mathbf{L} = \mathbf{D}_1$  ja  $\delta = 5,5e-2$ .



Kuva 23. Ylideterministisessä tilanteessa saadut LS-rekonstruktioit. Vasemmalla: Kuvarekonstruktio kun kohinataso on  $\sigma = 3$ . Oikealla: Kuvarekonstruktio kun kohinataso on  $\sigma = 11$ .



Kuva 24. ML-EM-rekonstruktio ylideterministisessä tilanteessa kohinasolla  $\sigma = 3$ , kun vaimennusta ei ole otettu huomioon kuvarekonstruktiossa.



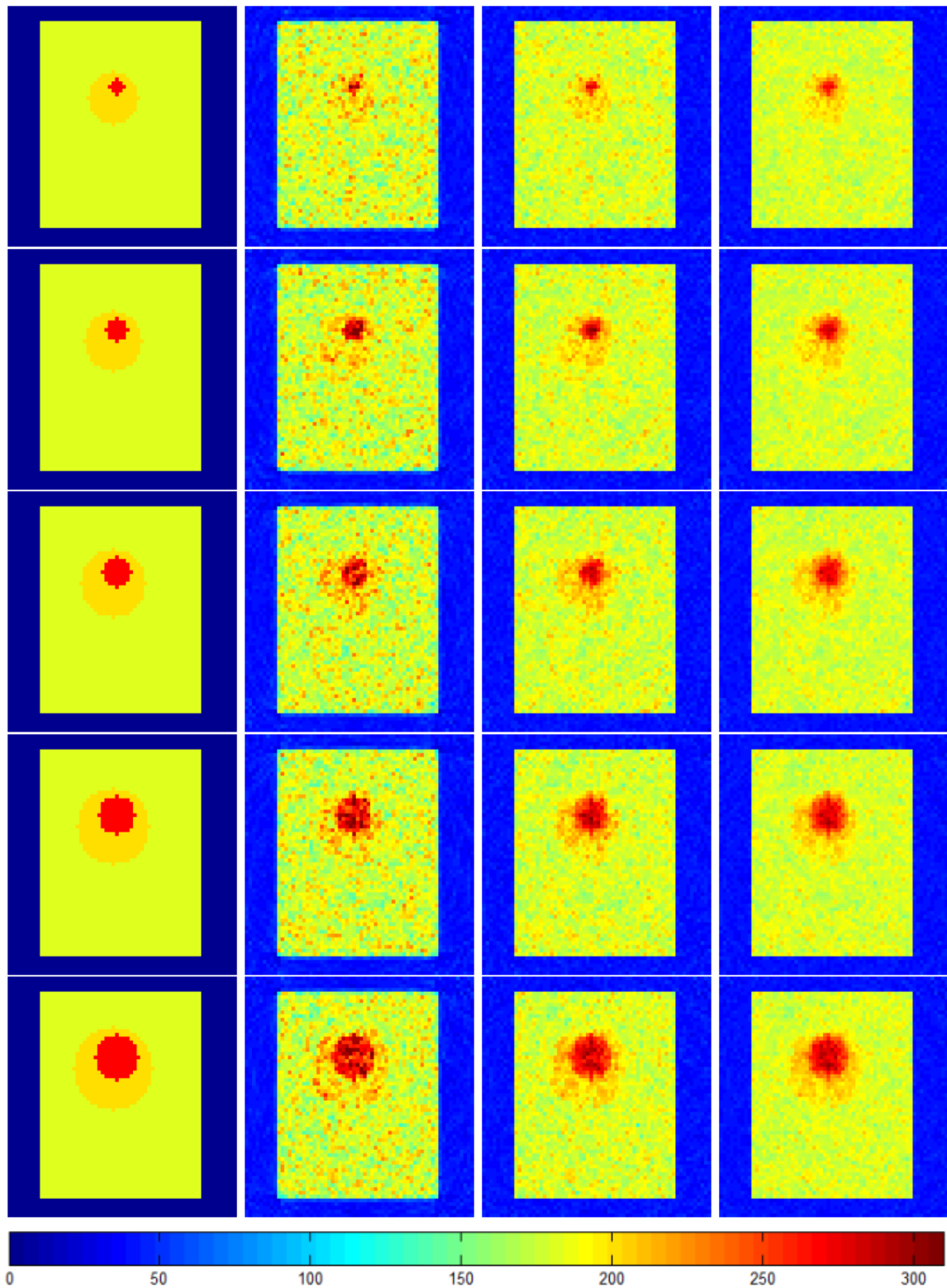
Kuva 25. Takaisinprojektio (kaava (3.7)) ylideterministisessä tilanteessa ilman kohinaa.

## 5.2 Dynaamiset simulaatiot

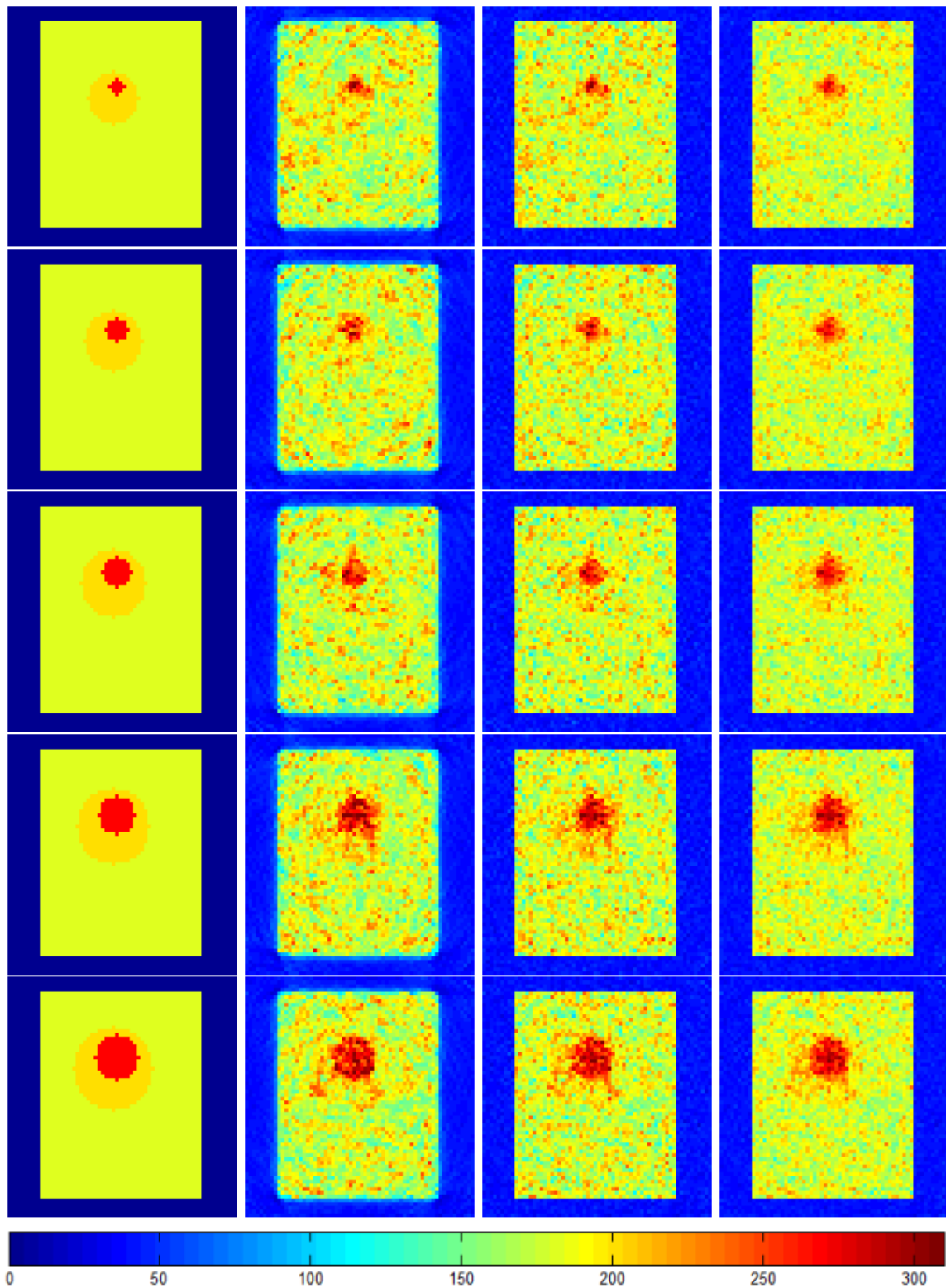
Dynaamisissa simulaatioissa käytettiin samaa ylideterminististä tapausta kuin staattisessa tilanteessa (vastesuoria 7730 kappaletta). Vaikka kuvia tuotettiin 20 kappaletta, vain kuvat välillä 11-15 esitetään tässä. Tämä väli valittiin siksi, että Kalman-suodin on ehtinyt jo suppenemaan ja tasoittaja vaikuttaa jokaisessa kuvassa. Kuvassa 26 on esitetty ajan funktiona laajenevassa tapauksessa alkuperäinen kuva sekä ML-EM-, Kalman-suodin- ja kiintovälitasoittajakuvarekonstruktiot, kohinatasolla  $\sigma = 3$ . Kuvassa 27 vastaava tilanne kohinatasolla  $\sigma = 11$ . Liikkuvassa tapauksessa vastaavilla kohinatasoilla saadut rekonstruktiot on esitetty kuvissa 28 ja 29. Taulukossa 4 on esitetty RMS-virheet kaikille kuvarekonstruktiolla molemmilla kohinatasoilla laajenevassa tilanteessa ja taulukossa 5 vastaavasti liikkuvassa tilanteessa. Vaikka ML-EM-algoritmeilla saadut RMS-virheet ovat useimmiten vakioita, näiden välillä on kuitenkin eroja suppenemisessä sekä suppenemisnopeudessa. Kuvassa 30 on esitetty esimerkki tilanteessa, jossa kovarianssien  $\mathbf{C}_v$  ja  $\mathbf{C}_w$  arvot on valittu ei-optimaalisesti. Tällöin rekonstruktiossa painotetaan mallin ennustetta eikä niinkään mittauksia, mikä johtaa kohinan vähentymiseen, mutta samalla aiheuttaa sen, että liike jää jälkeen.

Taulukko 4. RMS-virheet dynaamisessa tapauksessa kohinatasoilla  $\sigma = 3$  ja  $\sigma = 11$  laajenevassa tilanteessa. Yksikkö on pikselien lukuarvo.

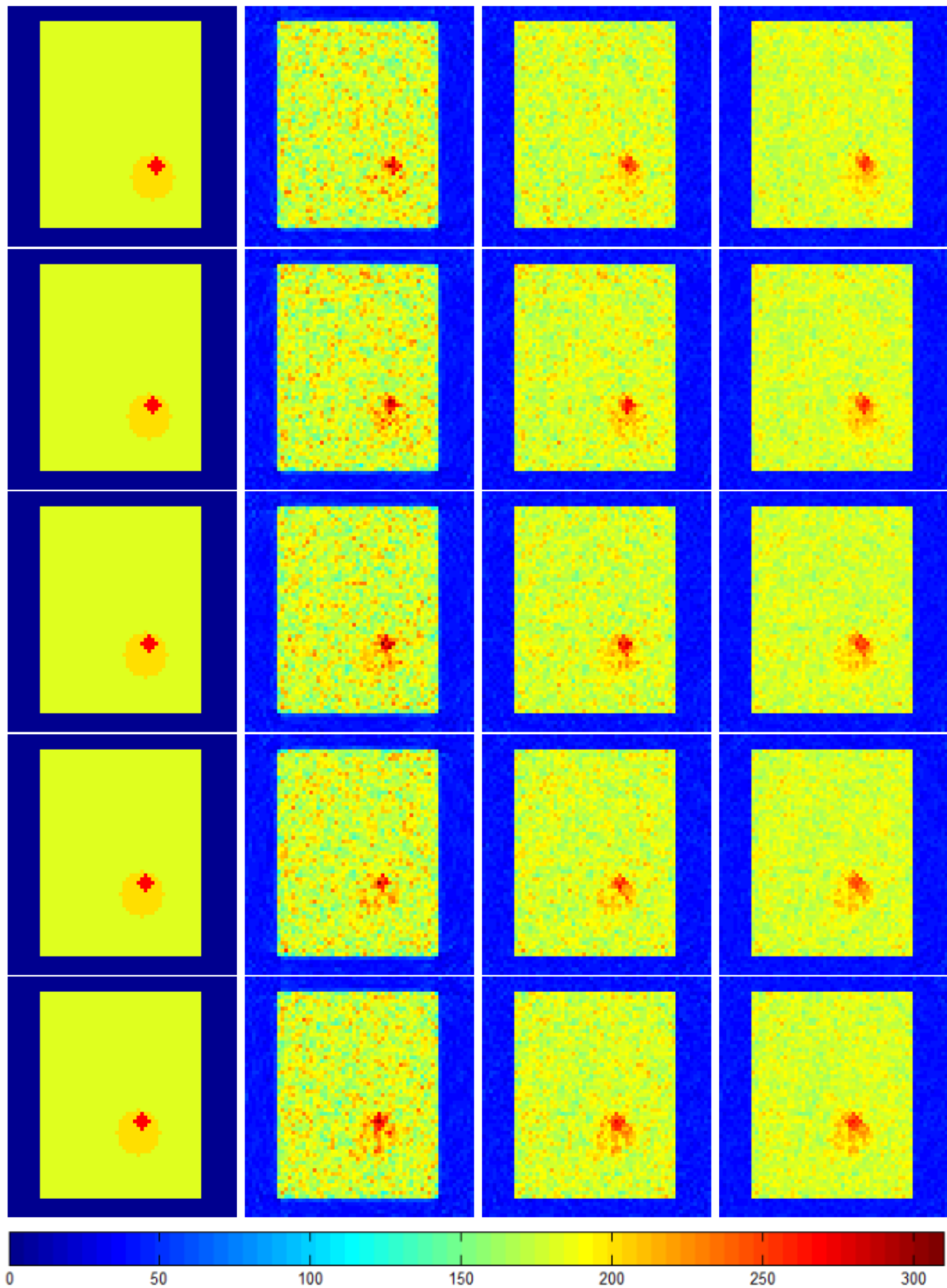
Kohinataso	Kuva	ML-EM	Kalman	Kiintovälitasoittaja
$\sigma = 3$	11	29,5908	26,6642	26,1781
	12	29,5908	26,9520	26,4503
	13	29,5908	26,9783	26,6534
	14	29,5908	27,0399	26,7488
	15	29,5908	27,0565	26,5303
$\sigma = 11$	11	34,3672	30,6397	28,6430
	12	34,3672	30,5809	28,7170
	13	34,2970	30,5596	28,8009
	14	34,2972	30,5638	28,9229
	15	34,2972	30,8380	28,7248



Kuva 26. Dynaaminen simulaatio kappaleella, joka laajenee ajan mukaan. Kuvat 11–15 ylhäältä alaspäin. Kohinataso  $\sigma = 3$ . Ensimmäinen vasemmalla: Alkuperäinen kuva. Toinen vasemmalla: ML-EM-rekonstruktio. Toinen oikealla: Kalman-suodin-rekonstruktio. Oikealla: Kiintovälitasoittajarekonstruktio.

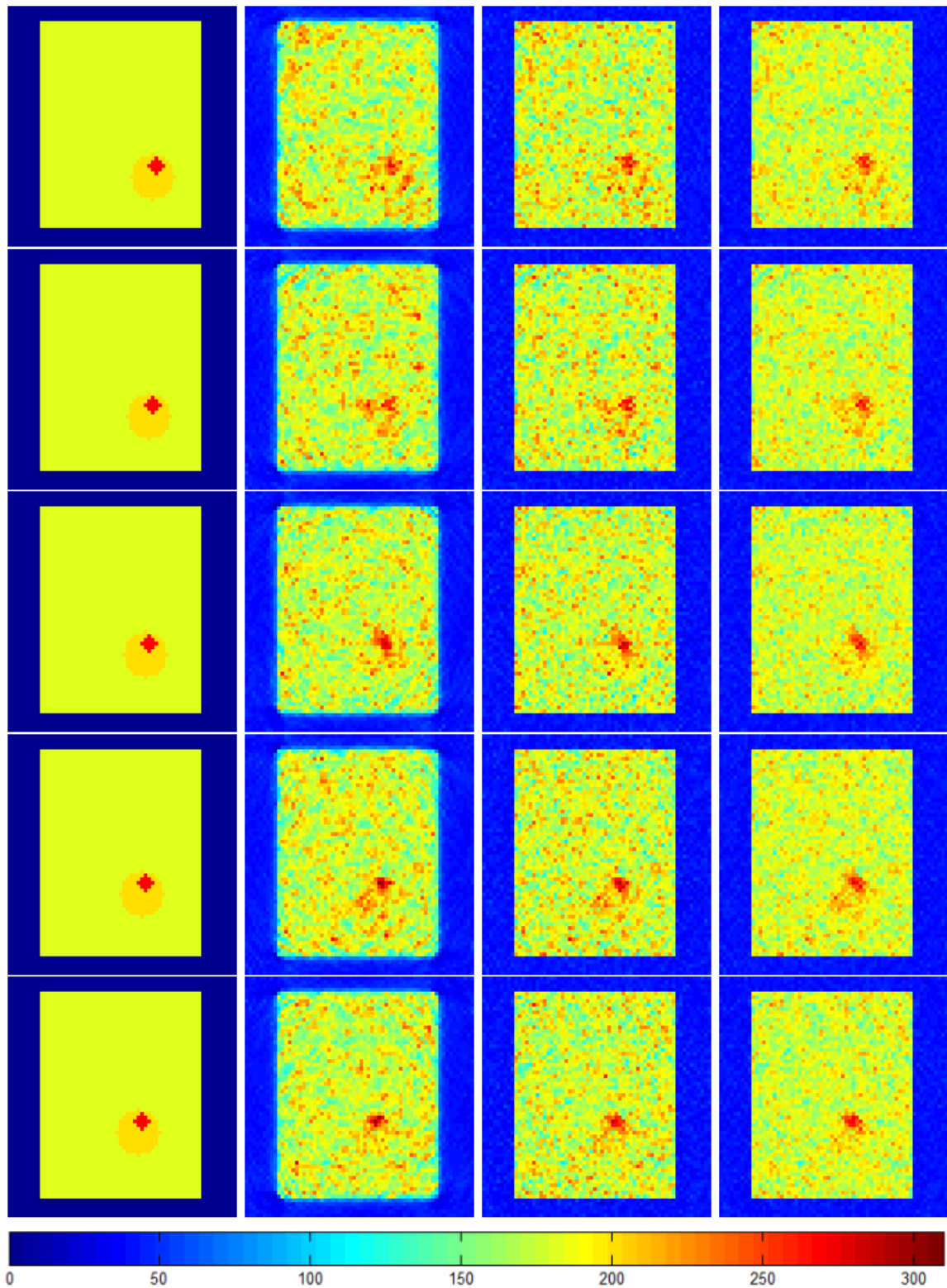


Kuva 27. Dynaaminen simulaatio kappaleella, joka laajenee ajan mukaan. Kuvat 11–15 ylhäältä alaspäin. Kohinataso  $\sigma = 11$ . Ensimmäinen vasemmalla: Alkuperäinen kuva. Toinen vasemmalla: ML-EM-rekonstruktio. Toinen oikealla: Kalman-suodin-rekonstruktio. Oikealla: Kiintövälitasoittajarekonstruktio.



Kuva 28. Dynaaminen simulaatio kappaleella, joka liikkuu ajan mukaan. Kuvat 11–15 ylhäältä alaspäin. Kohinataso  $\sigma = 3$ . Ensimmäinen vasemmalla: Alkuperäinen kuva. Toinen vasemmalla: ML-EM-rekonstruktio. Toinen oikealla: Kalman-suodin-rekonstruktio. Oikealla: Kiintövälitasoittajarekonstruktio.

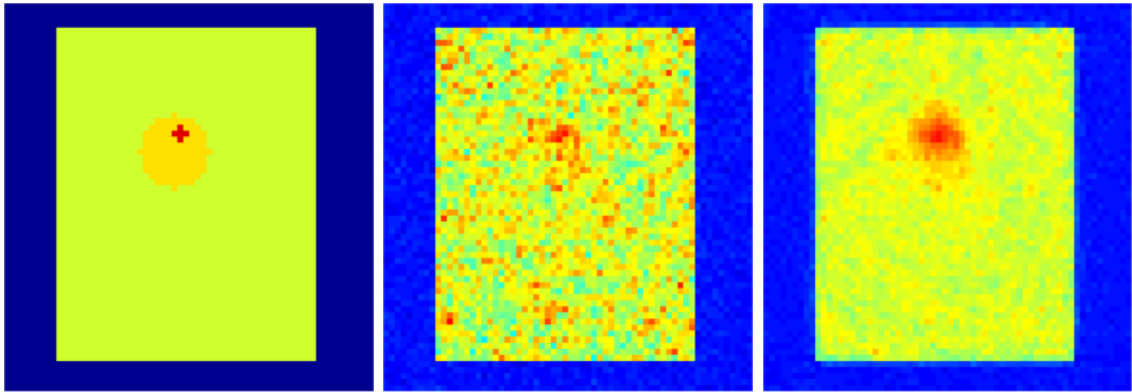




Kuva 29. Dynaaminen simulaatio kappaleella, joka liikkuu ajan mukaan. Kuvat 11–15 ylhäältä alaspäin. Kohinataso  $\sigma = 11$ . Ensimmäinen vasemmalla: Alkuperäinen kuva. Toinen vasemmalla: ML-EM-rekonstruktio. Toinen oikealla: Kalman-suodin-rekonstruktio. Oikealla: Kiintövälitasoittajarekonstruktio.

Taulukko 5. RMS-virheet dynaamisessa tapauksessa kohinatasoilla  $\sigma = 3$  ja  $\sigma = 11$  liikkuvassa tilanteessa. Yksikkö on pikselien lukuarvo.

Kohinataso	Kuva	ML-EM	Kalman	Kiintovälitasoittaja
$\sigma = 3$	11	29,4771	26,9143	26,1765
	12	29,4771	27,1611	26,5666
	13	29,4771	27,0259	26,4398
	14	29,4771	26,9626	26,3625
	15	29,4771	27,1583	26,5904
$\sigma = 11$	11	34,2942	31,1601	28,8183
	12	34,4105	31,1258	28,7790
	13	34,0614	30,8074	28,6238
	14	34,0643	31,0900	28,7979
	15	34,0643	30,8283	28,6561



Kuva 30. Esimerkki tilanteessa, jossa kovarianssit  $C_v$  ja  $C_w$  on valittu väärin. Vasemmalla: Alkuperäinen kuva. Keskellä: Kalman-suodin, kun kovarianssit on valittu kuten aiemmissa tapauksissa ( $C_v = 5, C_w = 100$ ). RMSE = 21,5425. Oikealla: Kalman-suodin, kun kovariansseilla ei-optimaaliset arvot ( $C_v = 100, C_w = 50$ ). RMSE = 27,8896.

## 6 Johtopäätökset

### 6.1 Staattinen tilanne

Staattisessa tilanteessa kokeiltiin eri menetelmiä kuvarekonstruktioon sekä ylideterministisessä että alideterministisessä tilanteessa kahdella eri kohinatasolla. Kohinataso nosto odotetusti huononsi rekonstruktioita kaikissa tapauksissa. Alideterministisestä siirryttäessä ylideterministiseen, kohteiden geometriset muodot parantuvat visuaalisesti lähemmäksi oikeaa, vaikka eroavaisuus on pieni. Kohinan vaikutus myös pienenee hiukan ylideterministisessä tilanteessa. RMS-virheet muuttuvat myös hieman matalammiksi molemmilla kohinatasoilla ylideterministisessä tapauksessa. Kohteiden dimensioiden hyvä osuvuus, etenkin ylideterministisessä tapauksessa, johtuu siitä, että samaa systeemimatriisia on käytetty sekä havaintojen tuotossa että rekonstruktiossa. Tämän takia mahdollisuus inversiorikokseen on olemassa, vaikka kohinan lisäämisellä tätä voidaankin välttää.

Koska geometriamatriisin muodostusta ei ole testattu oikealla laitteistolla, on mahdollista, että geometriamatriisi ei ole täysin oikein rakennettu tai siinä voi olla epätarkkuuksia. Tässä tapauksessa tosin vaikutus on kaikissa tilanteissa sama, paitsi MATLAB:lla lasketulla FBP:llä, joten rekonstruktioiden tulisi olla verrattavissa toisiinsa. Mahdollisuus virhetekijöihin on kuitenkin olemassa tämän takia.

Rekonstruktioista ML-EM ja OSEM olivat odotetusti lähes identtiset, mutta iteraatioiden määrässä ero on kuitenkin merkittävä. OSEM:ssa alideterministisen tilanteen alhaisinta kohinatasoa lukuun ottamatta iteraatioita tarvitaan vain noin kolmannes, johtuen käytetystä kolmesta osajoukosta. Alideterministisen tapauksen alhaisen kohinataso tilanteessa ero johtuu siitä, että ML-EM:ssä virheen muutokset ovat erittäin pieniä n. 200 iteraation jälkeen, kun taas OSEM:ssa muutokset ovat suurempia. Ylideterministisen tilanteen lyhemmät iteraatioajat johtuvat luultavasti suuremmasta, ja täten tarkemmasta, datamäärästä, jolloin minimivirhe saavutetaan aiemmin. OSEM:lla on hieman suurempi RMS-virhe, mikä luultavasti johtuu suppenemisen nopeutumisesta, jolloin samaa minimiä, kuin ML-EM:ssä, ei saavuteta.

MATLAB:lla lasketut FBP-rekonstruktiot ovat sumeita johtuen käytetystä suodatuksesta. Tämä poistaa taustakohinaa tehokkaasti, kun kohinan määrä on alhaisempi, mutta aiheuttaa merkittävää sumennumista kappaleissa. Suuremmilla kohinatasoilla kohina tuottaa ylimääräisiä valekappaleita kuvaan. Virheen arvo on kuitenkin suhteellisen pieni, ja suurilla kohinatasoilla RMS-virheen suuruus jopa alittaa ML-EM/OSEM:n johtuen luultavasti taustan suuremmasta tasaisuudesta, koska RMS-virhe on laskettu koko kuvasta.

Tikhonov-rekonstruktioissa yksikkömatriisin käyttö tuottaa lähes saman rekonstruktion ML-EM/OSEM:n kanssa, mutta pieniä eroja löytyy etenkin taustassa koi-

nan määrässä. Differenssimatriisia käytettäessä tosin rekonstruktio paranee huomattavasti, mikä on myös nähtävissä RMS-virheen arvossa. Differenssimatriisi tasoittaa kuvaa merkittävästi, mutta ei aiheuta yhtä voimakasta sumentumista kuin FBP:n tapauksessa. Suuremmilla kohinatasoilla tämäkin jättää taustakohinaa.

LS-ratkaisut ovat identtisiä kohinakuvien kanssa johtuen siitä, että kyseessä on tässä tapauksessa miniminormiratkaisu. Ratkaisu on siis lähimpänä havaittua tilannetta, joka on tässä tapauksessa kohinainen. Täten pienemmällä kohinatasolla saatu kuva on vielä lähellä muita rekonstruktioita, mutta heikkenee merkittävästi suuremmalla kohinatasolla. Normaali LS-menetelmä ei ole kovin hyvä rekonstruktio menetelmä, koska se ei esimerkiksi ota huomioon tilastollisia tekijöitä tai kuvan kohinaa.

Kuvasta 24 näkee hyvin, että jos vaimennusta ei oteta huomioon kuvarekonstruktiossa, saadussa kuvassa ei välttämättä havaita oikein suuren vaimennuksen alueita. Kuva 25 taas näyttää, että normaali takaisinprojektio on erittäin huono rekonstruktio menetelmä ja tämä soveltuukin ainoastaan tilanteisiin, joissa ei ole kohinaa. Tällöinkin se tuottaa erittäin sumeita kuvia, joista kappaleet on hyvin vaikea erottaa.

Tässä tutkimuksessa mukana olleista menetelmistä staattisessa tilanteessa voidaan sanoa Tikhonov-regularisaation differenssimatriisilla olevan tarkin rekonstruktio menetelmä. Kaikki tilanteet olivat tosin optimaalisesti suunniteltuja, joten myös regularisointiparametrit ja iteraatioiden määrä oli optimaalinen. Käytännössä molempien selvittäminen on kuitenkin huomattavasti hankalampaa. Tikhonovissa yksikkömatriisin tai differenssimatriisin käyttäminen ei myöskään ole optimaalisin menetelmä, joten toisenlaista regularisointimenetelmää olisi suotavaa käyttää. Nämä voisivat olla esimerkiksi anatomisia prioreja.

## 6.2 Dynaaminen tilanne

Tässä työssä tutkittiin Kalman-suotimen ja kiintovälitasoittajan käyttöä simuloituissa PET-kuvissa, joissa esiintyi liikettä. Simulaatioiden perusteella voidaan sanoa, että Kalman-suotimella ja tasoittajalla tuotetuissa kuvissa on parempi kuvanlaatu kuin ML-EM-algoritmillä tuotetuissa sekä laajenevassa että liikkuvassa tilanteessa. Alemmalla kohinatasolla etenkin kiintovälitasoittajalla saadut kuvat voidaan luokitella selkeästi paremmiksi kuin ML-EM-algoritmillä saadut vastaavat kuvat. Ero Kalman-suotimen ja kiintovälitasoittajan välillä on selkeästi pienempi, mutta myös näiden välillä on parannusta kiintovälitasoittajan hyväksi, etenkin suuremmalla kohinatasolla. RMS-virheiden arvot tukevat myös visuaalisia havaintoja, eli ML-EM-rekonstruktioilla on suurimmat virheiden arvot ja tasoittajalla pienimmät. Ero ML-EM:n ja tasoittajan välillä on isompi kuin mitä staattisessa tilanteessa oli minkään menetelmän välillä. Erot myös kasvavat tasoittajan eduksi kohinatason noustessa. Tasoittajaa käytettäessä virheen suuruus myös kasvaa vähiten kun siirrytään suu-

rempaan kohinatasoon.

Tilanteen tilastollisen luonteen takia kuvarekonstruktioiden laadussa on suurta vaihtelevuutta, joten joskus ML-EM-rekonstruktiot ovat parempia ja joskus huonompia visuaalisesti katsottuna. RMS-virheiden osalta suuria muutoksia ei ole, jolloin keskiarvillisesti muutoksia ei juurikaan tapahdu. ML-EM siis keskiarvillisesti suppenee samoihin arvoihin, mutta ratkaisuisissa on suuria eroja. Kalman- ja kiintovälitasoittajarekonstruktiot eroavat ML-EM-rekonstruktioista etenkin paremman jatkuvuuden osalta, jolloin kuvien välillä ei ole yhtä suuria muutoksia statistiikassa. Silti myös Kalman-suotimen ja tasoittajan rekonstruktioissa on vaihtelevuutta joissakin kuvis- sa. Ero Kalman-suotimen ja tasoittajan välillä on joissakin tilanteissa pieni sekä visuaalisesti tarkasteltuna että RMS-virheitä tutkittaessa. Erot korostuvat enemmän suuremmalla kohinatasolla, jolloin tasoittajalla saadaan selkeämmin parempia tuloksia. Kuitenkin kaikissa tapauksissa voidaan sanoa tasoittajan olevan silti parempi vaihtoehto. Rekonstruktioita vertaillen on myös syytä ottaa huomioon, että ML-EM rekonstruktiot ovat optimaaliset (pienin virhe), mitä ei käytännössä ole mahdollista saavuttaa reaali- datalla. Kalman-suotimen tai tasoittajan suhteen tällaista ongelmaa ei ole.

Käytetyn RMS-virheen ongelmana on se, että se kuvaa nyt koko kuva- aluetta yhtenä osana. Tällöin esimerkiksi tasaisempi tausta verrattuna toiseen menetelmään parantaa virheen arvoa, vaikka itse kappaleet voisivat olla huomattavasti epätarkempia. Tämän takia virheitä tutkiessa olisi parempi jakaa kuva erilaisiin mielenkiintoalueisiin, joista kaikista laskettaisiin omat virhearvonsa. Tällöin eroavaisuuksia eri alueissa eri rekonstruktio- menetelmien välillä voitaisiin tehokkaammin verrata myös numeerisesti eikä vain visuaalisesti.

Aktiivisuus, eli pikselien luku- arvot, olivat myös tasoittajalla lähimpänä oikeaa ja tasaisemmat. Etenkin ML-EM-rekonstruktiossa aktiivisuuden arvot saivat suurempia arvoja kuin oikeasti. Tilanne ei merkittävästi muuttunut suuremmalla kohinatasolla, joten etenkin kiintovälitasoittajalla saatiin myös aktiivisuuden suhteen selkeästi tasaisempia tuloksia, jotka ovat myös lähempänä oikeaa tilannetta.

Liikkuva tilanne ei oleellisesti eroa laajenevasta, joten molempiin tilanteisiin näyttäisi pätevän samat huomiot. Liikkuva tilanne kuitenkin erosi laajenevasta siten, että liikkuva tapaus riippuu enemmän kovarianssin arvoista ja täten on herkempi viipymäl- le (lag). Havainto- sekä tilakohina eivät ole optimaalisesti valittuja vaan ainoastaan kokeilemalla saatuja molemmissa tilanteissa. Tämän takia estimaatteja pystyttäisiin luultavasti vielä parantamaan kovarianssien optimoinnilla.

Kalman-suodin tarvitsi tässä tapauksessa 3–5 iteraatioita ennen kuin tulos sup- penee optimaaliseen tilanteeseen. Tämä määrä kuitenkin riippuu paljon alkuarvoista, jotka oli tässä tilanteessa valittu niin että suppeneminen tapahtui tarpeeksi nopeas-

ti (viiden kuvan jälkeen). Käytännössä tämä kuitenkin aiheuttaisi sen, että alussa saadut rekonstruktio eivät olisi optimaalisia. Tasoittajan tapauksessa taas aivan viimeinen kuvarekonstruktio olisi sama kuin Kalman-suotimella saatu, sillä kuvanmuodostus alkaa sitä edeltävästä.

Tulokset ovat lupaavia, mutta tulisi arvioida suuntaa antavina. Tämä johtuu siitä, että simulaatiotilanne on yksinkertaistettu, sillä kuvia ei ole tuotettu tilanteessa, joka vastaisi realistista tilannetta. Simulaatioissa ei myöskään huomioitu erilaisia virhetekijöitä, kuten sirontaa, kuollutta aikaa tai satunnaisia tapahtumia. Tarkempia tuloksia pystyisi saamaan toistamalla tilanne joko realistisemmilla simulaatioilla, kuten Monte Carlo -simulaatioilla, tai käyttämällä aitoa reaaliainetta joko ihmisestä tai fantomista.

Tässä työssä toteutettu Kalman-suodin oli yksinkertainen malli, missä ei otettu huomioon esimerkiksi liikkeen laatua, vaan oletettiin se täysin satunnaiseksi. Tämä ei kuitenkaan päde esimerkiksi hengitysvieräyksessä, jolloin liike on periodista ja toistaa samaa liikettä tietyllä taajuudella. Liike voitaisiin lisätä Kalman-suotimen tilayhtälön (kaava (3.30)) tila-siirros-matriisiin  $\mathbf{F}$ . Tämä saattaisi parantaa rekonstruktion signaalikohinasuhdetta riippuen kuinka lähellä tila-siirros-matriisi olisi oikeaa tilannetta. Anatomisia prioreita voisi myös olla mahdollista käyttää, jos nämä saadaan yhdistettyä liikkeen muutoksen kanssa.

Koska Kalman-suodin olettaa tilanteen Gaussiseksi, se ei sisällä mitään vaatimuksia ei-negatiivisuuteen. Käytännössä kuitenkin emissiotomografiassa ei voi olla negatiivisia aktiivisuuksia, joten jonkinlainen ei-negatiivisuusehto tulisi lisätä Kalman-suotimeen ja myös tasoittajaan, jotta saadut rekonstruktio olisivat mahdollisimman lähellä oikeita. Ei-negatiivisuus onnistuu esimerkiksi maksimoimalla normaalijakauma  $\pi(\hat{\mathbf{c}}_{t|t}, \mathbf{C}_{\hat{\mathbf{c}}_{t|t}})$  [110].

Kalman-suotimen haittoja on sen laskemisen hitaus ja suuret matriisit, mikä on ongelma etenkin estimointivirheen kovarianssin tapauksessa sekä mahdollisesti käänteismatriisien laskemisessa. Tässä työssä tehdyissä simulaatioissa Kalman-suodin (440 s) oli noin 110 kertaa hitaampi kuin ML-EM (4 s), kiintovälitasoittaja nosti tämän 170 kertaiseksi (440 s + 240 s). Laskemista helpottamaan on kehitetty eri menetelmiä, joissa useimmissa estimointivirheen kovarianssia  $\mathbf{C}_{\hat{\mathbf{c}}_t}$  approksimoidaan esimerkiksi käyttämällä otoksesta (ensemble) laskettua kovarianssia, LBFGS (limited memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno)-menetelmää tai konjugaattigradianttia [111, 112, 113, 114]. Kahta jälkimmäistä voidaan käyttää myös käänteismatriisien laskemisessa. Laskemista pystytään tulevaisuudessa nopeuttamaan käyttämällä hyväksi grafiikkaprosessoreita (graphics processing unit, GPU) [115, 116]. Verrattuna yksiydin prosessoriin, nopeus voi kasvaa jopa yli 7000 kertaiseksi GPU:lla [116]. Jos Kalman-suotimella ja tasoittajalla pystytään saamaan tarpeeksi hyviä kuvia lyhyiden aika-

kunoiden sisällä, voitaisiin näitä rekonstruktioita laskea jo PET-kuvauksen aikana, jolloin kuvat pystyttäisiin saamaan käyttöön nopeasti kuvauksen jälkeen. Kalman-suodinta onkin käytetty hyväksi aktiivisuuden mittaamiseen ajan funktiona simuloidussa SPECT:ssä [110].

Tila- sekä havaintokohinan kovarianssin määrittäminen on tärkeää, sillä näiden oikea valinta määrää paljolti estimaatin tarkkuuden, mikä on hyvin havaittavissa kuvassa 30. Jos kovarianssien arvot on väärin valittu, estimaatti saattaa poistaa kohinan tehokkaasti, mutta jäädä jälkeen muutosten estimoinnissa, tai vaihtoehtoisesti estimoida muutokset hyvin, mutta jättää kohinan poistamatta. Eri menetelmiä on kehitetty näiden kovarianssien määrittämiseen, joita on esimerkiksi autokovarianssi LS, jossa laskettua autokovarianssia käytetään kohinan kovarianssien LS-ratkaisuun, tai Bayesilainen menetelmä, jolloin etsitään kovarianssien posteriorijakauman maksimi [117, 118, 119, 120]. Näiden käyttö tosin kasvattaa laskenta-aikaa, jolloin kuvarekonstruktioiden saanti hidastuisi.

Kalman-suotimen käytössä myös systeemimatriisiin lisättävät korjaustekijät, kuten vaimennus tai normalisaatio, pystytään helposti sisällyttämään kuvarekonstruktioon ilman tarvetta esikorjaukselle, joten tämän suhteen eroa ML-EM-algoritmiin ei ole. Sironna ja/tai satunnaiset tapahtumat pystytään myös mahdollisesti lisäämään havainto- ja/tai tilayhtälöön, jolloin voisi olla mahdollista saada näidenkin vaikutusta vähennettyä. Pitkissä kuvausajoissa myös aktiivisuuden vaikutus voidaan lisätä tilayhtälöön, jotta kohteessa oleva radioaktiivisen aineen hajoaminen pystyttäisiin myös huomioimaan. Muutaman aikaikkunan sisällä tämän vaikutus pitäisi olla pieni, riippuen ikkunoiden pituudesta, mutta esimerkiksi tunnin kestävässä mittauksessa aktiivisuudessa on ehtinyt tapahtua muutoksia suurimmassa osassa PET-radiolääkkeissä (taulukko 1), jolloin aktiivisuus kuvissa kuvauksen alussa ja lopussa on selkeästi erilainen. Lyhyen puoliintumisajan radiolääkkeissä tämä vaikutus voi olla merkittävä jo lyhyessäkin ajassa. Tällaista mallia voitaisiin käyttää myös toisenlaisessa dynaamisessa kuvantamisessa, jolloin tutkittaisiin, kuinka radioaktiivinen merkkiaine kertyy ajan mukaan johonkin elimeen tai kudokseen, ja muodostaa aktiivisuuskäyriä ajan funktiona. Kertymän mallintamisessa voidaan myös ottaa huomioon diffuusion ja aineenvaihdunnan vaikutuksia.

Rekonstruoiduista kuvista voisi olla myös mahdollista estimoida liike olettaen, että signaalikohinasuhde on tarpeeksi hyvä. Tällöin rekonstruktioista voitaisiin ensiksi estimoida liike ja tämän jälkeen yhdistää kuvat käyttäen soveltuvaa algoritmia [121, 122]. Yksittäinen kuva voitaisiin tällöin saada koko tutkimuksesta paremmalla signaalikohinasuhteella. Liike-estimointi voi onnistua esimerkiksi tutkimalla aktiivisuuskäyrien muutoksia eri pikseleissä. Kalman-suodin soveltuisi myös rekonstruktio-menetelmäksi staattisessa tilanteessa, jolloin tilanne voitaisiin jakaa aikaikkunoihin

kuten dynaamisessa tapauksessa tai iteroida yhtä kuvaa.

Partikkelisuodin voisi olla toinen vaihtoehto Kalman-suotimen tilalle, sillä partikkelisuotimessa voidaan käyttää myös muitakin kuin Gaussisia jakaumia. Kalman-suodin voi olla epätarkka johtuen Gaussisista oletuksista, mutta partikkelisuotimessa tätä ongelmaa ei olisi. [83] Partikkelisuodinta on ainakin kerran onnistuneesti testattu staattisessa tilanteessa [123]. Partikkelisuotimen kanssa pystyttäisiin myös käyttämään GPU-laskentaa, jolloin laskentanopeutta on mahdollista kasvattaa [124].

Kappaleessa 2.5 esiteltiin useita eri menetelmiä PET-kuvien liikekorjaukseen. Verattuna esiteltyihin menetelmiin Kalman-suotimen hyödyiksi voidaan laskea se, että menetelmä ei toimiessaan tarvitse mitään liike-estimointilaitteistoja. Suurin kysymys Kalman-suotimen ja kiintovälitasoittajan toimivuudessa onkin se, kuinka suuren kuvausajan menetelmät vaativat, että signaalikohinasuhde on tarpeeksi hyvä ja että kuinka hyvin menetelmä toimii käytännön tilanteissa. Esimerkiksi sydämen syke on hyvin nopea liikkeeltään, joten ikkunan kuvausaika ei voi olla edes puolen sekunnin mittainen vaan tulee olla tätä lyhyempi. Tulevaisuudessa ilmaisimien kehittyessä signaalikohinasuhdetta pystytään parantamaan ja täten mahdollisuus Kalman-suotimen käyttöön kasvaa. Toinen kysymys on se, onko menetelmä parempi kuin aiemmin esitetyt menetelmät. Menetelmän käytössä on vielä paljon vastaamattomia kysymyksiä, joten lisätutkimuksia tarvittaisiin, jotta Kalman-suotimen toimivuus dynaamisessa PET-kuvantamisessa voitaisiin selvittää.

Yhteenvedona voidaan sanoa, että Kalman-suotimen ja kiintovälitasoittajan käyttäminen PET-kuvantamisessa, jossa esiintyy liikettä, vaikuttaisi lupaavalta menetelmältä tässä työssä tehtyjen simulaatioiden perusteella. Työssä käytetyt menetelmät ovat kuitenkin hyvin epärealistisia, joten lisätutkimuksia vaaditaan realistisemmassa tilanteessa. Rekonstruktioita pystyisi myös luultavasti parantamaan monilla eri tavoilla, jolloin rekonstruktioiden laatu pitäisi parantua entisestään. Kalman-suotimella on kuitenkin potentiaalia olla mahdollinen rekonstruktio menetelmä PET-kuvantamisessa tulevaisuudessa.



## A Ehdollisen todennäköisyyden osoittaminen

Olkoot muuttujat  $X$  ja  $Y$  riippumattomia Poisson-jakautuneita satunnaismuuttujia, joiden vastaavat odotusarvot ovat  $\lambda_x$  ja  $\lambda_y$ . Näiden ehdollinen todennäköisyys  $P(X|Z)$ , jossa  $Z = X + Y = n$ , määritellään seuraavasti ( $X = k$ , jolloin  $Y = n - k$ )

$$\begin{aligned}
 P(X|Z) &= \frac{P(X = k, Z = n)}{P(Z = n)} \\
 &= \frac{P(X = k, X + Y = n)}{P(Z = n)} \\
 &= \frac{P(X = k, Y = n - k)}{P(Z = n)} \\
 &= \frac{P(X = k)P(Y = n - k)}{P(Z = n)}. \tag{A.1}
 \end{aligned}$$

Sijoittamalla kaavaan (A.1) kaava (3.11), sekä käyttämällä tietoa, että Poisson satunnaismuuttujan  $Z$  odotusarvo  $\lambda_z$  on  $\lambda_x + \lambda_y$ , saadaan

$$\begin{aligned}
 P(X = k|Z = n) &= \frac{\frac{\lambda_x^k}{k!} e^{-\lambda_x} \frac{\lambda_y^{n-k}}{(n-k)!} e^{-\lambda_y}}{\frac{(\lambda_x + \lambda_y)^n}{n!} e^{-(\lambda_x + \lambda_y)}} \\
 &= \frac{n!}{k!(n-k)!} \frac{\lambda_x^k \lambda_y^{n-k} e^{-(\lambda_x + \lambda_y)}}{(\lambda_x + \lambda_y)^n (\lambda_x + \lambda_y)^k (\lambda_x + \lambda_y)^{-k} e^{-(\lambda_x + \lambda_y)}} \\
 &= \frac{n!}{k!(n-k)!} \frac{\lambda_x^k \lambda_y^{n-k}}{(\lambda_x + \lambda_y)^{n-k} (\lambda_x + \lambda_y)^k} \\
 &= \binom{n}{k} \left( \frac{\lambda_y}{\lambda_x + \lambda_y} \right)^{n-k} \left( \frac{\lambda_x}{\lambda_x + \lambda_y} \right)^k \\
 &= \binom{n}{k} \left( 1 - \frac{\lambda_x}{\lambda_x + \lambda_y} \right)^{n-k} \left( \frac{\lambda_x}{\lambda_x + \lambda_y} \right)^k. \tag{A.2}
 \end{aligned}$$

Nyt kaava (A.2) on  $Bin\left(X + Y, \frac{\lambda_x}{\lambda_x + \lambda_y}\right)$ , joten  $P(X|X + Y) \sim Bin\left(X + Y, \frac{\lambda_x}{\lambda_x + \lambda_y}\right)$ .

## Viitteet

- [1] Medi uutiset. *PET-TT-kvantaminen syöpähoidossa lisääntyy voimakkaasti*, <http://www.medi uutiset.fi/uutisarkisto/petttkuvantaminen+syopahoidossa+lisaantyy+voimakkaasti/a936626>, viitattu 26.6.2014.
- [2] S. Suilamo. *PET/MRI:n hyödyntäminen sädehoidon suunnittelussa*. Sädehoito-fyysikoiden 30. neuvottelupäivät, 2013.
- [3] P. Moskal, P. Salabura, M. Silarski, J. Smyrski, J. Zdebik, M. Zieliński. *Novel detector systems for the Positron Emission Tomography*. Bio-Algorithms and Med-Systems, 7(2):73, 2011.
- [4] T. F. Budinger, H. F. VanBrocklin. *Medical Imaging: Principles and Practices*. CRC Press, 2013.
- [5] S. R. Cherry, J. A. Sorenson. *Physics in Nuclear Medicine*, 4th edition. Saunders, 2012.
- [6] S. R. Bowen, M. J. Nyflot, M. Gensheimer, K. R. G. Hendrickson, P. E. Kinahan, G. A. Sandison, S. A. Patel. *Challenges and opportunities in patient-specific, motion-managed and PET/CT-guided radiation therapy of lung cancer: review and perspective*. Clin Transl Med, 1:18, 2012.
- [7] R. A. Bundschuh, A. Martínez-Möller, M. Essler, S. G. Nekolla, S. I. Ziegler, M. Schwaiger. *Local motion correction for lung tumours in PET/CT-first results*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 35(11):1981–1988, 2008.
- [8] D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, M. N. Maisey. *Positron Emission Tomography - Basic Sciences*. Springer, 2005.
- [9] A. M. Groves, M.-E. Speechly-Dick, I. Kayani, F. Pugliese, R. Endozo, J. McEwan, L. J. Menezes, S. B. Habib, E. Prvulovich, P. J. Ell. *First experience of combined cardiac PET/64-detector CT angiography with invasive angiographic validation*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36(12):2027–2033, 2009.
- [10] D. Visvikis, O. Barret, T. Fryer, A. Turzo, F. Lamare, C. Cheze Le Rest, Y. Bizais. *A posteriori respiratory motion gating of dynamic PET images*. IEEE Nucl Sci Conf R, 5:3276–3280.
- [11] W. Römer, A.-R. Hanauske, S. Ziegler, R. Thödtmann, W. Weber, C. Fuchs, W. Enne, M. Herz, C. Nerl, M. Garbrecht, M. Schwaiger. *Positron Emission Tomography in Non-Hodgkin's Lymphoma: Assessment of Chemotherapy With Fluoro-deoxyglucose*. Blood, 91(12):4464–4471, 1998.

- [12] F. A. Mettler Jr., M. J. Guiberteau. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, 6th edition. Saunders, 2012.
- [13] T. K. Lewellen. *Recent developments in PET detector technology*. Phys Med Biol, 53(17):R287–317, 2008.
- [14] J. L. Humm, A. Rosenfeld, A. Del Guerra. *From PET detectors to PET scanners*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 30(11):1574–1597.
- [15] K. Shimizu, H. Uchida, K. Sakai, M. Hirayanagi, S. Nakamura, T. Omura. *Development of an MPPC Detector for PET*. IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec, 2991–2994, 2011.
- [16] Y. Shao, S.R. Cherry, K. Farahani, R. Slates, R.W. Silverman, K. Meadors, A. Bowery, S. Siegel P.K. Marsden, P.B. Garlick. *Development of a PET Detector System Compatible with MRI/NMR Systems*. IEEE Trans Nucl Sci, 44(3):1167–1171, 1997.
- [17] N. Clinthorne, K. Brzezinski, E. Chesi, E. Cochran, M. Grkovski, B. Grošičar, K. Honscheid, S. Huh, H. Kagan, C. Lacasta, V. Linhart, M. Mikuž, D. S. Smith, V. Stankova, A. Studen, P. Weilhammer, D. Žontar. *Silicon as an unconventional detector in positron emission tomography*. Nucl Instr Meth Phys Res A, 699(21):216–220, 2013.
- [18] A. Nassalski, M. Moszyński, A. Syntfeld-Każuch, T. Szcześniak, Ł. Świdorski, D. Wolski, T. Batsch, J. Baszak. *Multi Pixel Photon Counters (MPPC) as an Alternative to APD in PET Applications*. IEEE Trans Nucl Sci, 57(3):1008–1014, 2010.
- [19] 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, A. Pozza. *Novel Silicon Photomultipliers for PET Applications*. IEEE Trans Nucl Sci, 55(3):1875–1879, 2008.
- [20] R.R. Raylman, A. Stolin, S. Majewski, J. Proffitt. *A large area, silicon photomultiplier-based PET detector module*. Nucl Instr Meth Phys Res A, 735:602–609, 2014.
- [21] A. Miceli, P. Amaudruz, F. Benard, D. A. Bryman, L. Kurchaninov, J. P. Martin, A. Muennich, F. Retiere, T. J. Ruth, V. Sossi, A. J. Stoessl. *Liquid Xenon Detectors for Positron Emission Tomography*. J Phys Conf Ser, 312(6).

- [22] D. Yvon, J.-Ph. Renault, G. Tauzin, P. Verrecchia, C. Flouzatz, S. Sharyy, E. Ramos, J.-P. Bard, Y. Bulbul, J.-P. Mols, P. Starzynski, D. Desforge, A. Marcel, J.-M. Reymond, S. Jan, C. Comtat, R. Trébossen. *CaLIPSO: An Novel Detector Concept for PET Imaging*. IEEE Trans Nucl Sci, 61(1):60–66, 2014.
- [23] Y. Morimoto, Y. Ueno, W. Takeuchi, S. Kojima, K. Matsuzaki, T. Ishitsu, K. Umegaki, Y. Kiyonagi, N. Kubo, C. Katoh, T. Shiga, H. Shirato, N. Tamaki. *Development of a 3D Brain PET Scanner Using CdTe Semiconductor Detectors and Its First Clinical Application*. IEEE Trans Nucl Sci, 58(5):2181–2189, 2011.
- [24] G. Tarantola, F. Zito, P. Gerundini. *PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications*. J Nucl Med, 44(5):756–769, 2003.
- [25] M. M. Khalil. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Springer, 2011.
- [26] Maxim Integrated. *Introduction to Positron Emission Tomography (PET) Imaging*. Tutorial 4680, 2010.
- [27] M. C. Goorden, F. van der Have, R. Kreuger, R. M. Ramakers, B. Vastenhouw, J. P. H. Burbach, J. Booij, C. F.M. Molthoff, F. J. Beekman. *VECTOR: A Preclinical Imaging System for Simultaneous Submillimeter SPECT and PET*. J Nucl Med, 54(2):306–312, 2013.
- [28] A. Nassalski, M. Moszyński, Fellow, T. Szcześniak, D. Wolski, T. Batsch. *The Road to the Common PET/CT Detector*. IEEE Nucl Sci Conf R, 3:1904–1908, 2006.
- [29] F. Powolny, E. Auffray, H. Hillemanns, P. Jarron, P. Lecoq, T. C. Meyer, D. Moraes. *A Novel Time-Based Readout Scheme for a Combined PET-CT Detector Using APDs*. IEEE Trans Nucl Sci, 55(5):2465–2474, 2008.
- [30] C. Tsoumpas, J. E. Mackewn, P. Halsted, A. P. King, C. Buerger, J. J. Totman, T. Schaeffter, P. K. Marsden. *Simultaneous PET-MR acquisition and MR-derived motion fields for correction of non-rigid motion in PET*. Ann Nucl Med, 24(10):745–750, 2010.
- [31] P. Vaska, T. Cao. *The State of Instrumentation for Combined Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. Semin Nucl Med, 43(1):11–18, 2013.
- [32] N. J. Shah, H. Herzog, C. Weirich, L. Tellmann, J. Kaffanke, L. Caldeira, E. R. Kops, S. M. Qaim, H. H. Coenen, H. Iida. *Effects of Magnetic Fields of up to 9.4 T on Resolution and Contrast of PET Images as Measured with an MR-BrainPET*. PLoS ONE, 9(4):e95250, 2014.

- [33] H. Peng, W. B. Handler, T. J. Scholl, P.J. Simpson, B. A. Chronik. *Proof-of-principle study of a small animal PET/field-cycled MRI combined system using conventional PMT technology*. Nucl Instr Meth Phys Res A, 612(2):412–420, 2010.
- [34] G. Wagenknecht, H.-J. Kaiser, F. M. Mottaghy, H. Herzog. *MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges*. Magn Reson Mater Phy, 26(1):99–113, 2013.
- [35] J. C. Dickson, C. O’Meara, A. Barnes. *A comparison of CT- and MR-based attenuation correction in neurological PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 41(6):1176–1189, 2014.
- [36] M. Ito, S. J. Hong and J. S. Lee. *Positron Emission Tomography (PET) Detectors with Depth-of-Interaction (DOI) Capability*. Biomed Eng Lett, 1(2):70–81, 2011.
- [37] T. Yamaya, T. Mitsuhashi, T. Matsumoto, N. Inadama, F. Nishikido, E. Yoshida, H. Murayama, H. Kawai, M. Suga, M. Watanabe. *A SiPM-based isotropic-3D PET detector X’tal cube with a three-dimensional array of 1 mm<sup>3</sup> crystals*. Phys Med Biol, 56(21):6793–6807, 2011.
- [38] S. Han, H. Kawai, H. Ito, S. Ijima, S. Kodama, D. Kumogoshi, K. Mase, S. Suzuki, M. Tabata. *Studies of a 3D PET Detector with Wavelength Shifting Fibers*. IEEE Nucl Sci Conf R, 1–3, 2013.
- [39] M. Conti. *Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 38(6):1147–1157, 2011.
- [40] M. Conti. *State of the art and challenges of time-of-flight PET*. Phys Med, 25(1):1–11, 2009.
- [41] S. Surti. *Update on time-of-flight PET imaging*. J Nucl Med, 56(1):98–105, 2015.
- [42] F. H. Fahey. *Data Acquisition in PET Imaging*. J Nucl Med Technol, 30(2):39–49, 2002.
- [43] A. J. Reader, H. Zaidi. *Advances in PET Image Reconstruction*. PET Clin, 2(2):173–190, 2007.
- [44] W. F. Jones, M. E. Casey, L. G. Byars, S. G. Burgiss. *A VMEBUS Based Real Time Sorter Design For Positron Emission Tomography*. IEEE Trans Nucl Sci, 33(1), 1986.
- [45] W. F. Jones, J. H. Reed, J. L. Everman, J. W. Young, R. D. Seese. *Next Generation PET Data Acquisition Architectures*. IEEE Trans Nucl Sci, 44(3):1202–1207, 1997.

- [46] C. Lasnon, R. J. Hicks, J.-M. Beaugerard, A. Milner, M. Paciencia, A.-V. Guizard, S. Bardet, R. Gervais, G. Lemoel, G. Zalzman, N. Aide. *Impact of Point Spread Function Reconstruction on Thoracic Lymph Node Staging With  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer*. Clin Nucl Med, 37(10):971-976, 2012.
- [47] L. Martins, N. C. Ferreira, F. Caramelo, C. Ortigão, A. S. Rodrigues, F. Rodrigues, R. Bugalho, J. Varela, P. Almeida, M. Castelo-Branco. *Scatter Correction for Positron Emission Mammography using an Estimation of Trues Method Approach*. Procedia Technology, 5:903–911, 2012.
- [48] C.-S. Lin, K.-S. Chuang, H.-H. Lin, W.-J. Yao, M.-L. Jan. *A Hybrid Scatter Correction Method Combining the SSS Algorithm and Beam Stopper Method for 3D PET*. IEEE Trans Nucl Sci, 60(5):3410–3416, 2013.
- [49] M. Ljungberg, S.-E. Strand, M. A. King. *Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine, Second Edition: Applications in Diagnostic Imaging*, 2nd edition. CRC Press, 2012.
- [50] H. Zaidi, K. F. Koral. *Scatter modelling and compensation in emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 31(5):761–782, 2004.
- [51] A. S. Ribeiro, E. R. Kops, H. Herzog, P. Almeida. *Hybrid approach for attenuation correction in PET/MR scanners*. Nucl Instr Meth Phys Res A, 734:166–170, 2014.
- [52] K. Erlandsson, I. Buvat, P. H. Pretorius, B. A. Thomas, B. F Hutton. *A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology*. Phys Med Biol, 57(21):R119–R159, 2012.
- [53] W. Wadsak, M. Mitterhauser. *Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT*. Eur J Radiol, 73(3):461–469, 2010.
- [54] P. H. Elsinga. *Present and future of PET-radiopharmaceuticals*. Nuclear Med Rev, 15:C9–C12, 2012.
- [55] M. S. Jacobson, R. A. Steichen, P. J. Peller. *PET Radiochemistry and Radiopharmacy*. PET-CT and PET-MRI in Oncology Medical Radiology, Springer-Verlag, 2012, pp 19–30.
- [56] R. Haubner. *PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning - Synthesis and biological characteristics*. Radiother Oncol, 96(3):280–287, 2010.

- [57] J. Machac. *Radiopharmaceuticals for Clinical Cardiac PET Imaging*. Cardiac PET and PET/CT Imaging, Springer-Verlag, 2007, pp 73–82.
- [58] M. Dawood, N. Lang, X. Jiang, K. P. Schäfers. *Lung Motion Correction on Respiratory Gated 3-D PET/CT Images*. IEEE Trans Med Imaging, 25(4):476–485, 2006.
- [59] V. W. Zhou, A. Z. Kyme, S. R. Meikle, R. Fulton. *A scheme for PET data normalization in event-based motion correction*. Phys Med Biol, 54(17):5321–5339, 2009.
- [60] A. Rahmim, O. Rousset, H. Zaidi. *Strategies for Motion Tracking and Correction in PET*. PET Clin, 2(2):251–266, 2007.
- [61] W. P. T. Ma, G. Hamameh, G. Mori, K. Dinelle, V. Sossi. *Motion Estimation for Functional Medical Imaging Studies Using a Stereo Video Head Pose Tracking System*. IEEE Nucl Sci Conf R, 4086–4090, 2008.
- [62] Y. Picard, C. J. Thompson. *Motion Correction of PET Images Using Multiple Acquisition Frames*. IEEE Trans Med Imaging, 16(2):137–144, 1997.
- [63] C. Catana, T. Benner, A. van der Kouwe, L. Byars, M. Hamm, D. B. Chonde, C. J. Michel, G. El Fakhri, M. Schmand, A. G. Sorensen. *MRI-Assisted PET Motion Correction for Neurologic Studies in an Integrated MR-PET Scanner*. J Nucl Med, 52(1):154–161, 2011.
- [64] B.F. Hutton, A. Kyme, Y.H. Lau, D.W. Skerrett, R.R. Fulton. *A Hybrid 3d Reconstruction / Registration Algorithm for Correction of Head Motion in Emission Tomography*. IEEE Nucl Sci Conf R, 2:36–40, 2000.
- [65] K. Thielemans, P. Schleyer, J. Dunn, P. K. Marsden, R. M. Manjeshwar. *Using PCA to Detect Head Motion from PET List Mode Data*. IEEE Nucl Sci Conf R, 1–5, 2013.
- [66] O. V. Olesen, J. M. Sullivan, T. Mulnix, R. R. Paulsen, L. Højgaard, B. Roed, R. E. Carson, E. D. Morris, R. Larsen. *List-Mode PET Motion Correction Using Markerless Head Tracking: Proof-of-Concept With Scans of Human Subject*. IEEE Trans Med Imaging, 32(2):200–209, 2013.
- [67] Y. Petibon, J. Ouyang, X. Zhu, C. Huang, T. G. Reese, S. Y. Chun, Q. Li, G. El Fakhri. *Cardiac motion compensation and resolution modeling in simultaneous PET-MR: a cardiac lesion detection study*. Phys Med Biol, 58(7):2085–2102, 2013.

- [68] T.-C. Huang, Y.-C. Wang, Y.-R. Chiou, C.-H. Kao. *Respiratory Motion Reduction in PET/CT Using Abdominal Compression for Lung Cancer Patients*. PLoS ONE, 9(5):e98033, 2014.
- [69] A. Pépin, J. Daouk, P. Bailly, S. Hapdey, M.-E. Meyer. *Management of respiratory motion in PET/computed tomography: the state of the art*. Nucl Med Commun, 35(2):113–122, 2014.
- [70] S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi. *Respiratory Motion in Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Review*. Semin Nucl Med, 38(3):167–176, 2008.
- [71] M. Harteela, H. Hirvi, A. Mäkipää, J. Teuho, T. Koivumäki, M. M. Mäkelä, M. Teräs. *Comparison of end-expiratory respiratory gating methods for PET/CT*. Acta Oncol, 53(8):1079–1085, 2014.
- [72] P. J. Schleyer, M. J. O’Doherty, P. K. Marsden. *Extension of a data-driven gating technique to 3D, whole body PET studies*. Phys Med Biol, 56(13):3953–3965, 2011.
- [73] A. A. A. Rahni, E. Lewis, M. J. Guy, B. Goswami, K. Wells. *A Particle Filter Approach to Respiratory Motion Estimation in Nuclear Medicine Imaging*. IEEE Trans Nucl Sci, 58(5):2276–2285, 2011.
- [74] A. Kyme, J. Maclaren, S. Meikle, C. Baldock, R. Fulton. *The Effect of Time Domain Pose Filtering on Accuracy of Small Marker Based Motion Correction in Awake Animal PET*. IEEE Nucl Sci Conf R, 2290–2294, 2011.
- [75] R. Grimm, S. Fürst, M. Souvatzoglou, C. Forman, J. Hutter, I. Dregely, S. I. Ziegler, B. Kiefer, J. Hornegger, K. T. Block, S. G. Nekolla. *Self-gated MRI motion modeling for respiratory motion compensation in integrated PET/MRI*. Med Image Anal, 19(1):110–120, 2015.
- [76] C. F. Baumgartner, C. Kolbitsch, D. R. Balfour, P. K. Marsden, J. R. McClelland, D. Rueckert, A. P. King. *High-resolution dynamic MR imaging of the thorax for respiratory motion correction of PET using group-wise manifold alignment*. Med Image Anal, 18(7):939–952, 2014.
- [77] M. Fieseler, F. Gigengack, X. Jiang, K. P. Schäfers. *Motion correction of whole-body PET data with a joint PET-MRI registration functional*. Biomed Eng Online, 13(Suppl 1):S2, 2014.
- [78] T. Koivumäki, S. G. Nekolla, S. Fürst, S. Loher, M. Vauhkonen, M. Schwaiger, M. A. Hakulinen. *An integrated bioimpedance-ECG gating technique for respiratory and cardiac motion compensation in cardiac PET*. Phys Med Biol, 59(21):6373–6385, 2014.



- [79] S. Tong, A. M. Alessio, P. E. Kinahan. *Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges*. *Imaging Med*, 2(5): 529–545, 2010.
- [80] J. Qi, R. M. Leahy. *Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography*. *Phys Med Biol*, 51(15):R541–R578, 2006.
- [81] A. P. Dempster, N. M. Laird, D. B. Rubin. *Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm*. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*, 39(1):1–38, 1977.
- [82] L. A. Shepp, Y. Vardi. *Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography*. *IEEE Trans Med Imaging*, 1(2):113–122, 1982.
- [83] J. Kaipio, E. Somersalo. *Statistical and Computational Inverse Problems*. Springer, 2005.
- [84] M. Vauhkonen, P. Karjalainen, O.-P. Tossavainen. *Estimointiteoria*, luentomoniste. Kuopion yliopisto, 2006.
- [85] E. Veklerov, J. Llacer. *Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing*. *IEEE Trans Med Imaging*, 6(4):313–319, 1987.
- [86] V. V. Selivanov, D. Lapointe, M. Bentourkia, R. Lecomte. *Cross-Validation Stopping Rule for ML-EM Reconstruction of Dynamic PET Series: Effect on Image Quality and Quantitative Accuracy*. *IEEE Trans Nucl Sci*, 48(3):883–889, 2001.
- [87] F. B. Bouallègue, J. F. Crouzet, D. Mariano-Goulart. *A heuristic statistical stopping rule for iterative reconstruction in emission tomography*. *Ann Nucl Med*, 27(1):84–95, 2013.
- [88] H. M. Hudson, R. S. Larkin. *Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data*. *IEEE Trans Med Imaging*, 13(4):601–609 1994.
- [89] Z. Hongqing, S. Huazhong, L. Limin, Z. Jian. *A row-action alternative to the space-alternating generalized expectation-maximization algorithm for image reconstruction in positron emission tomography*. *IEEE 11th Digital Signal Processing Workshop, and the 3rd IEEE Signal Processing Education Workshop*, 325–328, 2004.
- [90] C.-M. Kao, M. N. Wernick, C.-T. Chen. *Kalman Sinogram Restoration for Fast and Accurate PET Image Reconstruction*. *IEEE Trans Nucl Sci*, 45(6):3022–3029, 1998.
- [91] H. Liu, Y. Tian, P. Shi. *PET Image Reconstruction: A Robust State Space Approach*. *Inf Process Med Imaging*, 19:197–209, 2005.

- [92] B. D. O. Anderson, J. B. Moore. *Optimal Filtering*. Courier Dover Publications, 2005.
- [93] V.-G. Nguyen, S.-J. Lee. *Incorporating Anatomical Side Information into PET Reconstruction Using Nonlocal Regularization*. IEEE Trans Image Process, 22(10):3961–3973, 2013.
- [94] C.-H. Wang, J.-C. Chen, R.-S. Liu. *Development and evaluation of MRI based Bayesian image reconstruction methods for PET*. Comput Med Imaging Graph, 28(4):177–184, 2004.
- [95] X. Ouyang, W. H. Wong, V. E. Johnson, X. Hu, C.-T. Chen. *Incorporation of Correlated Structural Images in PET Image Reconstruction*. IEEE Trans Med Imaging, 13(4):627–640, 1994.
- [96] B. Bai, Q. Li, R. M. Leahy. *Magnetic Resonance-Guided Positron Emission Tomography Image Reconstruction*. Semin Nucl Med, 43(1):30–44, 2013.
- [97] D. Wysoczański, J. Mroczka, A. G. Polak. *Performance analysis of regularization algorithms used for image reconstruction in computed tomography*. Bull Pol Ac: Tech, 61(2):467–474, 2013.
- [98] L. Kaufman, A. Neumaier. *PET Regularization by Envelope Guided Conjugate Gradients*. IEEE Transactions on Medical Imaging, 15(3):385–389, 1996.
- [99] V. V. Selivanov, M. D. Lepage, R. Lecomte. *List-mode image reconstruction for real-time PET imaging*. J Vis Commun Image R, 17(3):630–646, 2006.
- [100] J. M. M. Anderson, B. A. Mair, M. Rao, C.-H. Wu. *Weighted Least-Squares Reconstruction Methods for Positron Emission Tomography*. IEEE Trans Med Imaging, 16(2):159–165, 1997.
- [101] H. Zhu, J. Zhou, H. Shu, L. Luo. *A novel weighted least squares PET image reconstruction method using adaptive variable index sets*. Digit Signal Process, 16(2):106–119, 2006.
- [102] J. Zhou, J.-L. Coatrieux, L. Luo. *Noniterative Sequential Weighted Least Squares Algorithm for Positron Emission Tomography Reconstruction*. Comput Med Imaging Graph, 32(8):710–719, 2008.
- [103] P. J. Markiewicz, M. Tamal, P. J. Julyan, D. L. Hastings, A. J. Reader. *High accuracy multiple scatter modelling for 3D whole body PET*. Phys Med Biol, 52(3):829–847, 2007.

- [104] T. J. Hebert, R. Leahy. *Fast Methods for Including Attenuation in the EM Algorithm*. IEEE Trans Nucl Sci, 37(2):754–758, 1990.
- [105] F. Jacobs, E. Sundermann, B. De Sutter, M. Christiaens, I. Lemahieu. *A Fast Algorithm to Calculate the Exact Radiological Path Through a Pixel Or Voxel Space*. J Comput Inf Technol, 6(1):89–94, 1998.
- [106] Z. Xue, L. Zhang, J. Pan. *A new algorithm for calculating the radiological path in CT image reconstruction*. IEEE International Conference on Electronic & Mechanical Engineering and Information Technology, 9:4527–4530, 2011.
- [107] P. Aguiar, M. Rafecas, J. E. Ortuño, G. Kontaxakis, A. Santos, J. Pavía, D. Ros. *Geometrical and Monte Carlo projectors in 3D PET reconstruction*. Med Phys, 37(11):5691–5702, 2010.
- [108] P. M. Joseph. *An Improved Algorithm for Reprojecting Rays Through Pixel Images*. IEEE Trans Med Imaging, 1(3):192–196, 1982.
- [109] V. Oikonen. *Noise model for PET time-radioactivity curves*. Turku PET Centre Modelling report, TPCMOD0008, 2003-01-19.
- [110] M. Kervinen, M. Vauhkonen, J. P. Kaipio, P. A. Karjalainen. *Time-Varying Reconstruction in Single Photon Emission Computed Tomography*. Int J Imaging Syst Technol, 14(5):186–197, 2004.
- [111] P. L. Houtekamer, H. L. Mitchell. *Data Assimilation Using an Ensemble Kalman Filter Technique*. Mon Wea Rev, 126(3):796–811, 1997.
- [112] J. M. Bardsley, A. Parker, A. Solonen, M. Howard. *Krylov space approximate Kalman filtering*. Numer Linear Algebra Appl, 20(2):171–184, 2013.
- [113] H. Auvinen, J. M. Bardsley, H. Haario, T. Kauranne. *Large-Scale Kalman Filtering Using the Limited Memory BFGS Method*. Electron Trans Numer Anal, 35:217–233, 2009.
- [114] A. Lange. *Optimal Kalman Filtering for ultra-reliable Tracking*. Proceedings of the Symposium on "Atmospheric Remote Sensing using Satellite Navigation Systems", Matera, Italy, 2003.
- [115] A.-L. Yussiff, S.-P. Yong, B. B. Baharudin. *Parallel Kalman Filter-Based Multi-Human Tracking in Surveillance Video*. International Conference on Computer and Information Sciences, 1–6, 2014.
- [116] M.-Y. Huang, S.-C. Wei, B. Huang, Y.-L. Chang. *Accelerating the Kalman Filter on a GPU*. IEEE 17th Int C Par Distrib Sy, 1016–1020, 2011.

- [117] B. J. Odelsona, M. R. Rajamanib, J. B. Rawlings. *A new autocovariance least-squares method for estimating noise covariances*. *Automatica* 42(2):303–308, 2006.
- [118] S. Formentin, S. Bittanti. *An insight into noise covariance estimation for Kalman filter design*. Preprints of the The 19th World Congress of the International Federation of Automatic Control, 19(1):2358–2363, 2014.
- [119] B. M. Åkesson, J. Bagterp Jørgensen, N. K. Poulsen, S. B. Jørgensen. *A generalized autocovariance least-squares method for Kalman filter tuning*. *J Process Contr*, 18(7–8):769–779, 2008.
- [120] P. Matisko, V. Havlena. *Noise covariance estimation for Kalman filter tuning using Bayesian approach and Monte Carlo*. *Int J Adapt Control Signal Process*, 27(11):957–973, 2013.
- [121] R. Khare, G. Sala, P. Kinahan, G. Esposito, F. Banovac, K. Cleary, A. Enquobahrie. *Experimental Evaluation of a Deformable Registration Algorithm for Motion Correction in PET-CT Guided Biopsy*. *IEEE Nucl Sci Conf R*, 1–5, 2013.
- [122] R. Manjeshwar, X. Tao, E. Asma, K. Thielemans. *Motion Compensated Image Reconstruction of Respiratory Gated PET/CT*. *IEEE Int Symp Biomed Imaging*, 674–677, 2006.
- [123] F. Yu, H. Liu, P. Shi. *PET Image Reconstruction Based On Particle Filter Framework*. *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics*, 851–853, 2012.
- [124] G. Hendeby, R. Karlsson, F. Gustafsson. *Particle Filtering: The Need for Speed*. *EURASIP J Adv Signal Process*, 2010(1):181403, 2010.