

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ МЕТОДА ОФЭКТ/КТ

Н.В. Денисова

Национальный исследовательский Новосибирский государственный
университет, Новосибирск

Цель: Развитие метода математического имитационного моделирования в области ядерной медицины и его практическое применение в исследованиях, направленных на повышение диагностической точности метода ОФЭКТ/КТ. Рассматриваются базовые принципы метода имитационного математического моделирования в ядерной медицине и основные модули программного комплекса «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ», созданного в Лаборатории моделирования в ядерной медицине Новосибирского государственного университета и Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича.

Материал и методы: Главными принципами развитого программного комплекса являются реалистичность математической модели виртуального пациента, точность модели описания физических процессов визуализации, а также проведение имитационных испытаний, приближенных к клинической практике. Все исследования проводились в сотрудничестве с врачами-клиницистами Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) им. академика Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) и НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова (Москва). Выполнена верификация программного комплекса путем сравнения с клиническими данными. Численные эксперименты показали близкое соответствие между результатами клинических и виртуальных исследований. В имитационных испытаниях на изображениях были получены те же артефакты, которые наблюдались на клинических изображениях. Проведены имитационные компьютерные испытания с использованием программного комплекса «Виртуальная платформа...» в области ядерной онкологии, кардиологии и неврологии, направленные на исследования точности изображений патологических очагов для оценки возможности перехода к количественной ОФЭКТ, а также на оптимизацию протокола обследования пациентов.

Результаты: Имитационные испытания показали, что для перехода к количественной ОФЭКТ недостаточно ограничиться разработкой методологии калибровки систем ОФЭКТ для конкретного радионуклида. Существуют проблемы, без понимания и решения которых невозможно говорить о диагностической точности количественного метода ОФЭКТ. Такими проблемами являются краевые артефакты, возникающие на изображениях патологических очагов, и правило останова итерационного алгоритма при достижении значений активности в области интереса (патологического очага), наиболее приближенных к истинным значениям. Предложен критерий останова на основе модифицированного статистического критерия согласия Пирсона хи-квадрат. Наблюдается достоверно хорошая корреляция между предложенным критерием останова и минимумом среднеквадратичной погрешности реконструкции изображения. Результаты имитационного моделирования с целью оптимизации метода ОФЭКТ при обследовании перфузии головного мозга продемонстрировали возможность сокращения времени записи данных по сравнению со стандартным протоколом, как минимум, в два раза.

Заключение: Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод о том, что представленный в данной работе метод компьютерного имитационного моделирования является мощным практическим инструментом в помощь клиническим исследованиям для оптимизации и разработки количественного метода ОФЭКТ. Дальнейшее развитие программного комплекса ориентировано также на применения в радионуклидной терапии и терапестике.

Ключевые слова: ядерная медицина, ОФЭКТ/КТ, имитационное компьютерное моделирование, виртуальные клинические испытания

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-99-3-45-62

Введение

Ядерная медицина с самого начала развивалась с участием физиков, которые в шутку обыгрывали звучание названия “nuclear medicine” как “unclear medicine” [1–3]. И хотя изображения, получаемые на первых прототипах установок однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), были действительно “неясными” по сравнению с рентгеновскими снимками, исследователи-первопроходцы понимали потенциал нового метода визуализации – возможность увидеть нормальные и патологические процессы, протекающие в организме человека на клеточном и молекулярном уровнях. Необходимо было провести широкие исследования, чтобы добиться улучшения качества изображений. В ядерной медицине клинические методы исследований на людях *in vivo* сильно ограничены из-за лучевой нагрузки и этических норм, поэтому технологические разработки методов ПЭТ и ОФЭКТ в существенной степени опирались на исследования *in vitro* с применением специально разработанных физических (вещественных) фантомов.

Однако проведение большого числа испытаний с такими фантомами слишком дорого и не отражает реальные клинические случаи, поэтому в ядерной медицине стал широко применяться хорошо развитый в физике метод математического моделирования. Вначале использовался упрощенный подход, основанный на простых физико-математических моделях, описывающих явление переноса гамма-излучения в веществе. Ослабление излучения в биологических тканях либо совсем не учитывалось, либо моделировалось с помощью однородной модели Чанга [4], а прохождение гамма-излучения через технологические устройства – коллиматор и кристалл детектора – рассчитывалось по аналитическим формулам в геометрическом приближении [5, 6]. В качестве модели источника излучения в этих исследованиях использовались математические аналоги простых вещественных фантомов (Derenzo, Jaszczak). Для реконструкции изображений применялся детерминированный алгоритм Filtered Back Projection (FBP), основанный на инверсии преобразования Радона [7]. Поскольку проекционные данные в методах ОФЭКТ и ПЭТ имеют пуассоновскую природу, при реконструкции алгоритмом FBP получали изображения, которые

были сильно зашумлены. Чтобы исключить шум, применялись математические методы сглаживания и фильтрации, что в свою очередь приводило к потере тонкой структуры на изображениях. Уже на ранних этапах исследований стало понятно, что упрощенные подходы существенно искажают результаты исследований.

В данной статье основное внимание будет уделено развитию метода ОФЭКТ. В 90-е годы в университете Северной Каролины в группе профессора В.М.В. Tsui начал применяться метод имитационного компьютерного моделирования в области ядерной кардиологии (*in silico*). Был создан первый антропоморфный математический (стилизованнный) фантом – Mathematical Cardiac-Torso (MCAT), который использовался в качестве виртуального пациента в имитационных компьютерных испытаниях, направленных на оптимизацию метода ОФЭКТ [8–10]. Фантом можно было изменять, чтобы моделировать пациентов с различным анатомическим строением. По сути, это было начало нового способа исследований в ядерной медицине, который в современной литературе получил название Virtual Clinical Trials – “Виртуальные клинические испытания” [11–13]. Главным преимуществом метода имитационного моделирования *in silico* перед клиническими методами *in vivo* является возможность оценки точности реконструированного изображения путем сравнения с заданным фантомом. Эти исследования оказали существенное влияние на прогресс ядерной медицины и формирование современных клинических протоколов обследования пациентов. С использованием метода математического моделирования строилась “архитектура” современных устройств ОФЭКТ и ПЭТ, определялись оптимальные характеристики кристалла и коллиматора.

Вместе с технологическим развитием метода ОФЭКТ совершенствовалось программное обеспечение. В исследованиях с вещественными и математическими фантомами было доказано преимущество статистического алгоритма реконструкции изображений Maximum Likelihood-Expectation Maximization (MLEM), который, в отличие от алгоритма FBP, учитывал пуассоновский характер измеряемых данных [14]. Ускоренная версия MLEM – алгоритм Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM) [15] был установлен на все системы ОФЭКТ и ПЭТ. С использованием результатов математического имитационного моделирования была решена еще одна важная проблема,

связанная с необходимостью учета ослабления гамма-излучения в биологических тканях пациента [16]. Довольно быстро был осуществлен переход к гибридным установкам ОФЭКТ/КТ, а учет ослабления (attenuation correction) на основе измерений КТ был введен в алгоритмы реконструкции OSEM.

На первом этапе, который условно обозначим временным интервалом с середины 90-х годов и примерно до 2010-х, основной задачей развития метода ОФЭКТ было улучшение качества изображений с целью обнаружения патологических очагов. Эта задача была более-менее успешно решена (с учетом ограничений по минимальным значениям активности и размерам очагов). Неформальным подведением итогов этого периода можно назвать обзор клинических применений ОФЭКТ/КТ [17], опубликованный в 2010 г.

Переход на гибридные системы ОФЭКТ/КТ и замена детерминированных алгоритмов на статистические привели к существенному улучшению диагностической точности и позволили говорить о следующем этапе в развитии ОФЭКТ как количественного метода с описанием изображений в абсолютных единицах (кБк/мл) или на основе расчета стандартизированного уровня накопления активности (Standardized Uptake Value – SUV). В последнее десятилетие проблема количественной ОФЭКТ стала чрезвычайно актуальной в связи с разработкой методов радионуклидной терапии и тераностики с применением гамма-излучающих радионуклидов. Возникла необходимость в персонализированном планировании лечения и оценке его эффективности. Появились работы по применению оценок SUV при исследовании метастатических поражений костной системы методом ОФЭКТ [18, 19]. Опубликованное недавно практическое руководство Европейской ассоциации по ядерной медицине “EANM practice guideline for quantitative SPECT/CT” очень оптимистично оценивает ближайшее будущее количественной ОФЭКТ [20].

Для развития количественной ОФЭКТ необходимо выполнить большой объем исследовательской работы, направленной на ясное понимание возможностей и ограничений метода количественных оценок накопленной активности в патологических очагах. Во-первых, проблема достоверности количественной оценки в очагах поражений пока остается открытой из-за присутствия краевых артефактов [21]. Во-вторых, величина активности в очагах на полу-

ченных изображениях зависит от номера останова итерационного процесса, а при использовании стандартных алгоритмов OSEM не существует теоретически обоснованного критерия останова итерационного процесса на той итерации, на которой изображение опухолевого очага будет количественно наиболее приближено к истинному значению накопленной активности. Номер итерации останова выбирается чаще всего из визуальной оценки и накопленного опыта конкретного медицинского центра, что может приводить к существенным ошибкам в количественной оценке. В-третьих, на изображениях могут возникать ложные очаги поражений, нужно исследовать причины их появления и способы преодоления этой проблемы. Исследования точности количественных оценок накопления активности в патологических очагах проводятся преимущественно с использованием стандартизированного вещественного фантома NEMA IQ (National Electrical Manufacturers Association Image Quality). Этот фантом соответствует размерам тела пациента и включает 6 сфер, моделирующих очаги поражений разного размера. Однако исследования с фантомом NEMA IQ не адекватны реальным клиническим случаям.

Имитационное математическое моделирование, приближенное к клинической практике, является идеальным методом исследования проблемы точности количественных оценок. Развитие такого метода объединяет несколько задач, включая моделирование распределения РФП в теле пациента, моделирование процедуры сканирования и решение обратной задачи реконструкции изображения. Подобные исследования в мире ведутся в исследовательских группах в университетах Джонса Хопкинса и Дьюка в США [22–24], а также в Католическом университете Левена в Бельгии [25].

В России подобные исследования были инициированы в Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича и продолжают развиваться в лаборатории моделирования в ядерной медицине (ЛМЯМ) Новосибирского государственного университета. Исследования проводятся объединенными усилиями физиков, математиков и клинических врачей. Целью исследований является разработка программного комплекса “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ” и его практическое применение для повышения количественной точности изображений патологических очагов в клини-

ческих исследованиях пациентов. В данной статье представлены описание программного комплекса и основные результаты, полученные с его помощью, а также новые перспективные направления исследований. Используются общепринятые в литературе по ядерной медицине англоязычные термины и их аббревиатуры (например, алгоритм OSEM).

Программный комплекс “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ”

В лаборатории моделирования в ядерной медицине (ЛМЯМ) НГУ и Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича (ИТПМ) создан программный комплекс “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ” с целью проведения исследований, направленных на развитие количественного метода ОФЭКТ. “Виртуальная платформа” построена на модульном принципе, в каждом модуле осуществляется имитационное моделирование последовательных этапов обследования пациентов от задания распределения введенного РФП до оценки полученных изображений. Все модули являются собственными программными разработками. В настоящее время программный комплекс “Виртуальная платформа...” включает 6 модулей:

- 1) Программа “Виртуальный пациент” создает цифровую модель пациента с заданным распределением РФП.
- 2) Программа “Виртуальный томограф” моделирует ОФЭКТ/КТ-сканирование “виртуального пациента” и генерирует цифровые “сырые” проекционные данные с пуассоновской статистикой.
- 3) Программа “Алгоритмы реконструкции изображений” включает библиотеку современных статистических алгоритмов реконструкции изображений по пуассоновским данным.
- 4) Программа “Оценка качества реконструированных изображений” осуществляет оценку среднеквадратичной погрешности реконструкции с помощью сравнения с заданным распределением РФП в фантоме, а также стандартные оценки в области интереса (Region of Interest – ROI).
- 5) Программа “Критерий останова итерационного процесса” определяет номер прерыва-

ния итерационного алгоритма реконструкции на основе статистического критерия, определяющего наилучшее решение.

- 6) Программа “Полярная карта” разработана для анализа изображений и оценки состояния миокарда левого желудочка.

Программный комплекс был протестирован путем сравнения результатов расчетов с клиническими измерениями Syringe test, выполненными в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина, а также сравнением с клиническими данными пациентов, полученными при обследовании перфузии миокарда в НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова. Результаты сравнения с клиническими данными показали удовлетворительное согласие, а также продемонстрировали, что в имитационном моделировании на реконструированных изображениях виртуального пациента возникали те же артефакты, которые наблюдались и на клинических изображениях реальных пациентов. Таким образом, развитый программный комплекс “Виртуальная платформа...” позволяет в имитационном моделировании получать результаты, приближенные к клинической практике и, следовательно, может использоваться для изучения и понимания ошибок метода ОФЭКТ с целью выработки предложений по улучшению качества изображений и повышению его диагностической точности.

Программа “Виртуальный пациент”

Цифровые модели анатомии человеческого тела (вычислительные фантомы) играют важную роль в современных подходах к моделированию в области медицины. Об этом свидетельствует огромное число публикаций, посвященных развитию антропоморфных вычислительных фантомов, анализ которых выполнен в обзорных статьях [26–28]. В зависимости от поставленной задачи требуются фантомы с разным уровнем анатомической детализации. В задачах моделирования КТ и МРТ, а также в дозиметрических исследованиях используются фантомы с детальными анатомическими структурами, вплоть до сетчатки глаза. При моделировании ПЭТ и ОФЭКТ главную роль играет не анатомическое строение пациента, а распределение введенного радиофармпрепарата в организме пациента. В 2015–2018 гг. в ИТПМ были разработаны математические (стилизованные) фантомы для компьютерного моделирования процедуры обследования пациентов методами ОФЭКТ и ПЭТ [29, 30]. Фантомы

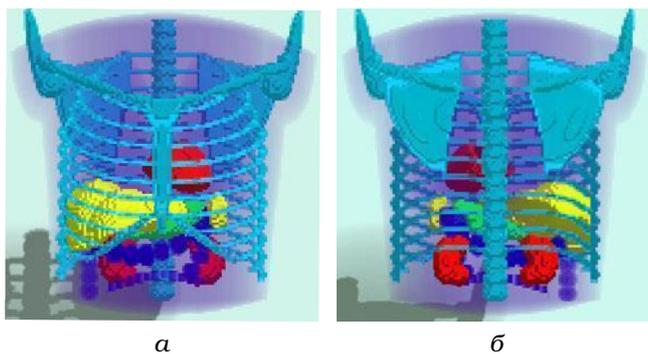


Рис. 1. 3D Математическая Модель Торса (ММТ), имитирующая анатомическое строение среднестатистического пациента мужского пола в положении с поднятыми вверх руками. Модель задана в дискретном цифровом представлении $128 \times 128 \times 128$. Вид спереди (а), вид сзади (б). Модель создана программой “Виртуальный пациент”

строились на основе уравнений аналитической геометрии, описывающих поверхности (границы), разделяющие анатомические структуры с различными морфологическими характеристиками (плотностью). Построение модели виртуального пациента осуществлялось в два этапа. На первом этапе строился анатомический фантом, а на втором этапе создавалась карта активности, которая описывала распределение исследуемого радиофармпрепарата в органах фантома. Также на втором этапе создавалась трехмерная карта ослабления, содержащая значения коэффициентов ослабления гамма-излучения в биологических тканях разной плотности. Фантом, получивший название “Математическая Модель Торса” (ММТ), был развит для компьютерного моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в ядерной кардиологии. Он описывает органы грудной клетки пациента в положении с поднятыми вверх руками. Фантом ММТ представлен на рис. 1.

На рис. 2а представлена 3D карта активности, которая описывает распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc -МИБИ в фантоме ММТ. Изображение обрезано в соответствии с размером гамма-камеры. Задавались относительные значения активности в органах в единицах импульс/воксел, которые брались из клинических изображений. На рис. 2б представлено поперечное сечение трехмерной карты ослабления, сгенерированной на основе той же модели ММТ. В данном случае, “карта ослабления” описывает распределение коэффициен-

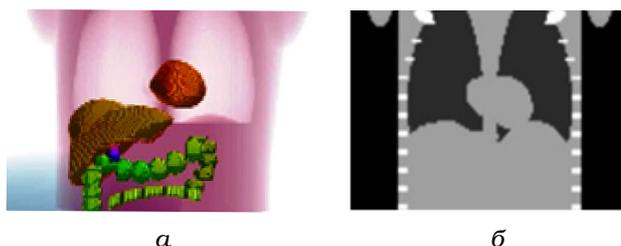


Рис. 2. Модель виртуального пациента, построенная на основе анатомической модели ММТ, для проведения исследований, имитирующих визуализацию методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ

тов ослабления для гамма-квантов с энергией 140 кэВ, испускаемых радионуклидом ^{99m}Tc . Именно карта активности и карта ослабления представляют виртуального пациента при имитационном моделировании процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ.

Для моделирования процедуры сканирования всего тела пациента в области онкологии был разработан фантом в полный рост – Математическая Модель Всего тела (ММВ). Этот фантом представлен на рис. 3.

Достоинством математических (стилизированных) фантомов является достаточно простой способ их трансформации с помощью небольшого числа соответствующих параметрических коэффициентов. Для моделирования клинического случая скелетная система базового фантома ММВ взрослого пациента была трансформирована в скелетную систему подростка, как показано на рис. 4.

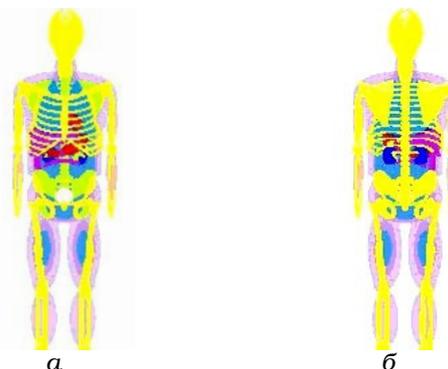


Рис. 3. Математический стилизованный фантом - Математическая Модель Всего тела (ММВ). Модель задана в дискретном цифровом представлении $128 \times 128 \times 384$. Вид спереди (а) и сзади (б). Модель создана программой “Виртуальный пациент”

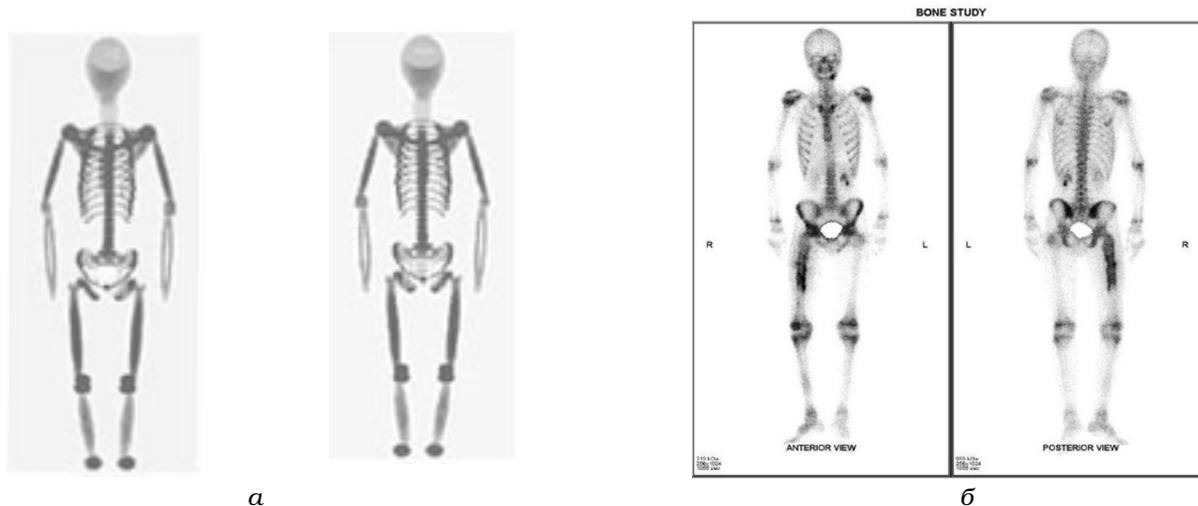


Рис. 4. Пример, демонстрирующий возможности математического преобразования стилизованных фантомов, основанных на уравнениях аналитической геометрии. Скелетная система взрослого пациента фантома ММВ, представленного на рис. 3, была преобразована в скелетную систему подростка (а). Клинические данные исследований пациента-подростка (б). Клинические изображения ОФЭКТ/КТ предоставлены НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск)

Однако математические стилизованные фантомы имеют ограничения в детальном анатомическом описании. Реалистичные виртуальные исследования требуют репрезентативных моделей пациентов с патологиями, особенно, если имитационные исследования нацелены на конкретную задачу. В 2021 г. в ИТПМ и ЛМЯМ НГУ была выполнена разработка метода создания персонализированных воксельных фантомов для ядерной медицины на основе клинических данных ОФЭКТ/КТ реальных пациентов. Был создан первый воксельный фантом – Воксельная Модель Торса (ВМТ), на основе клинических данных ОФЭКТ/КТ, предоставленных НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск). Изображения воксельного фантома ВМТ, соответствующие изображению реального пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого представлены на рис. 5. Фактически вычислительный фантом ВМТ описывает анатомическое строение внутренних органов и соответствующую карту ослабления гамма-излучения в соответствии с данными КТ, а также распределение используемого РФП в органах по данным ОФЭКТ. Процесс создания фантома описан в работе [31].

Воксельные фантомы наиболее точно соответствуют задачам персонализированной медицины для планирования лучевой терапии и оценки поглощенной дозы конкретного пациента. В ближайшем будущем технология полу-

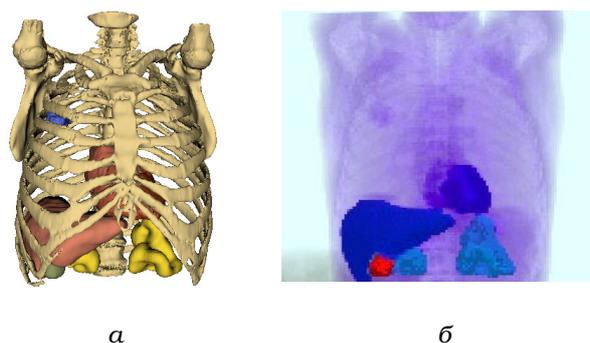


Рис. 5. Воксельный персонализированный фантом виртуального пациента, созданный на основе клинических данных ОФЭКТ/КТ сканирования реального пациента с опухолевым поражением верхней доли правого легкого. Карта ослабления, полученная на основе измеренных КТ данных (а), карта активности, описывающая распределение препарата ^{99m}Tc -МИБИ в органах пациента. Карта активности создана на основе ОФЭКТ изображения пациента (б). Клинические изображения ОФЭКТ/КТ предоставлены НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск)

чения персональных воксельных фантомов будет приобретать большое значение в связи с необходимостью планирования радионуклидной терапии и последующего ведения пациентов.

Для исследований в области неврологии использовался математический фантом Хофмана. Трехмерный вещественный фантом

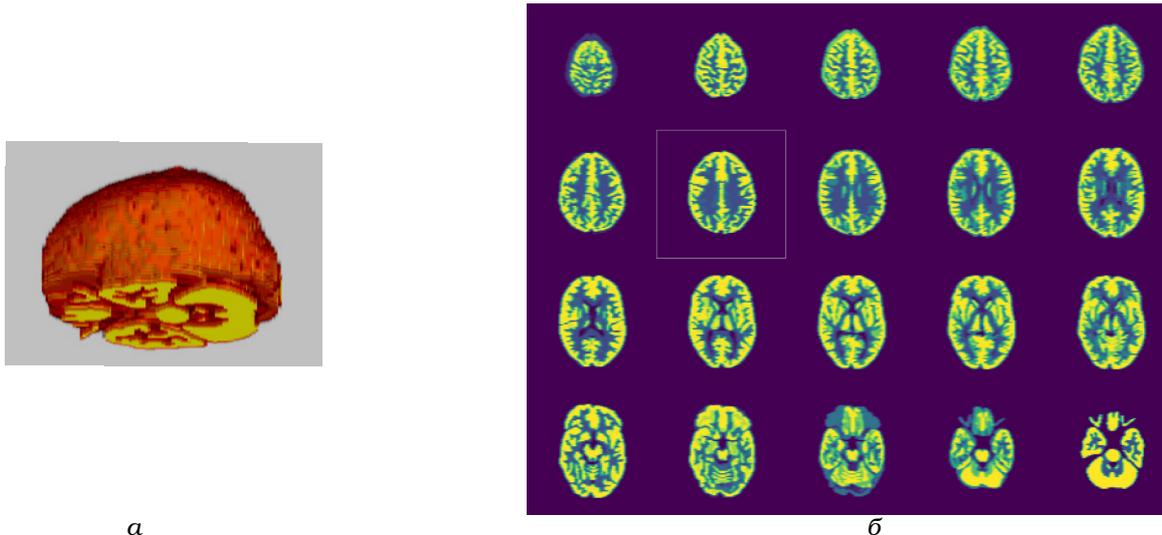


Рис. 6. Внешний вид математического фантома Хоффмана, описывающего кровотоки в головном мозге человека (а), поперечные срезы фантома Хоффмана (б). Модель Хоффмана была предоставлена профессором А.Р. Forticoni, Университет Флоренции, Италия

Хоффмана был разработан для имитации мозгового кровотока и распределения РФП в отделах головного мозга [32]. В наших исследованиях применялась математическая модель вещественного фантома Хоффмана, показанная на рис. 6. Модель представляет распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc -НМРАО в головном мозге виртуального пациента, не принимая во внимание минимальную аккумуляцию ^{99m}Tc -НМРАО в мягких тканях и губчатом веществе костей черепа.

Программа “Виртуальный томограф”

В мире существует несколько готовых программных пакетов для расчета “сырых” данных, имитирующих ПЭТ- и ОФЭКТ-сканирование. Это такие хорошо известные пакеты, как PENELOPE, SimSET, GATE. Достоинства и проблемы, связанные с их применением, описаны в литературе [33–35], однако вполне понятно, что максимальную гибкость под требования конкретного исследования способно обеспечить самостоятельное решение. Учитывая, что в Новосибирске существует мощная научная школа специалистов по моделированию методом Монте-Карло под руководством профессора А.Г. Михайлова [36], в ЛМЯМ НГУ и ИТПИМ была разработана отечественная программа “Виртуальный томограф” для расчета “сырых” проекционных данных при имитационном моделировании процедуры обследования методом ОФЭКТ. Программа “Виртуальный томограф” моделиру-

ет ОФЭКТ/КТ-сканирование виртуального пациента в соответствии с заданным протоколом (тип коллиматора, дуга вращения гамма-камеры, число углов сбора данных, общее число зарегистрированных импульсов).

Программа “Виртуальный томограф” включает две программные разработки, основанные на разных подходах к расчету проекционных данных. Первый подход основан на расчете уравнений переноса, описывающих распространение гамма-излучения в биологических тканях пациента и через систему коллиматор–детектор. В результате получают noise-free данные. Такой подход требует дополнительных специальных процедур зашумливания, чтобы учесть пуассоновский характер данных. Процедура зашумливания осуществляется с помощью метода Неймана. На рис. 7 представлены результаты расчета проекционных данных методом Неймана для модели ММТ в сравнении с клиническими данными реального пациента. Подобный подход, состоящий из вычисления точных проекционных данных и последующего их зашумливания часто использовался для быстрых расчетов, поскольку статистический метод Монте-Карло требует больших временных и компьютерных ресурсов.

Второй подход к расчету “сырых” данных является статистическим и основан на методе Монте-Карло. Этот подход подразумевает использование генератора случайных (псевдослучайных) чисел в различных методах статисти-

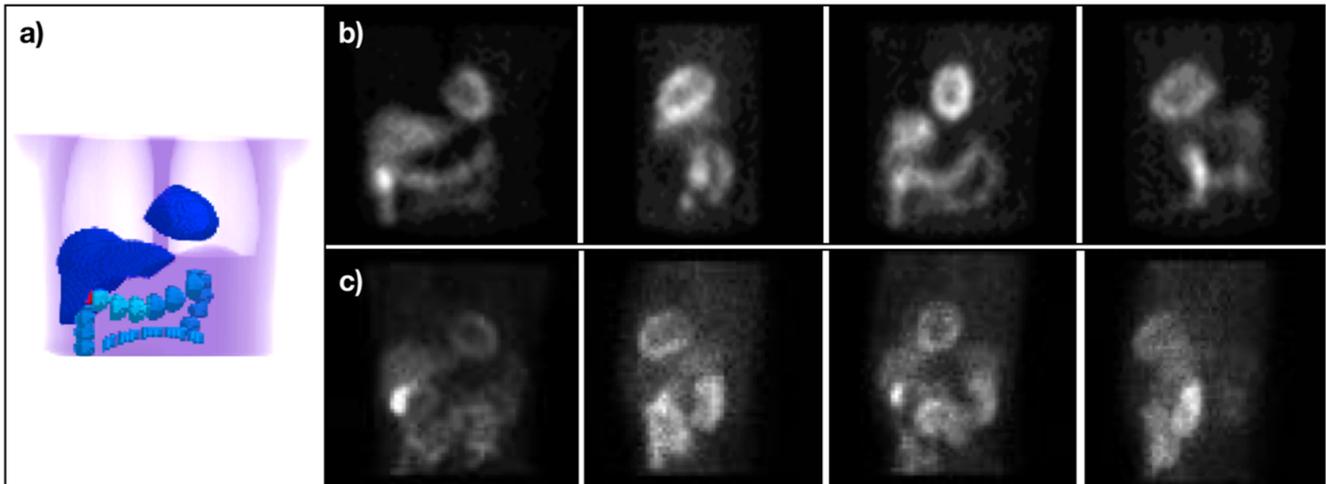


Рис. 7. Расчет “сырых” проекционных данных с использованием виртуального пациента ММТ (а). В верхнем ряду представлены изображения левой передней косой, фронтальной, правой передней косой и левой боковой проекций, рассчитанные методом Неймана (б). Для сравнения показаны аналогичные проекции, полученные при обследовании перфузии миокарда реального пациента (с). Клинические данные получены при обследовании пациента методом ОФЭКТ/КТ в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина

ческого моделирования распределений, описывающих физические процессы. К таким распределениям относятся распределение Пуассона (радиоактивный распад, длина свободного пробега), распределение Клейна–Нишины–Тамма (угловое распределение рассеянных фотонов) и распределение Гаусса (различные флуктуации детектирующей системы). Моделирование сбора “сырых” данных выполняется в несколько этапов: 1) испускание гамма-квантов источником, 2) перенос излучения через вещество и 3) формирование отклика детектора. Подробное описание процедуры расчета представлено в работе [37].

На рис. 8 показан пример сгенерированных методом Монте-Карло “сырых” данных. Проекция рассчитаны с учетом карты накопления Тс-МИБИ и карты ослабления виртуального пациента, представленных на рис. 2. Для сравнения показаны аналогичные клинические проекции, полученные при обследовании пациента методом ОФЭКТ/КТ на установке Philips BrightView XCT в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.Н. Чазова.

Программа “Алгоритмы реконструкции изображений”

Задача реконструкции изображений в дискретном представлении может быть записана следующим образом:

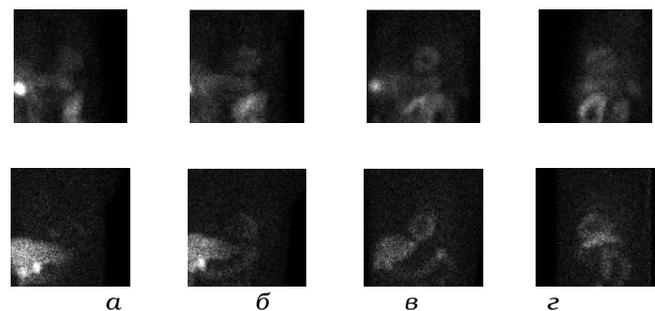


Рис. 8. Программа “Виртуальный томограф”. Сравнение, левой передней косой (а), фронтальной (б), правой передней косой (в) и левой боковой (г) проекций, полученных в при обследовании пациента (сверху) и рассчитанных методом Монте-Карло (снизу) с использованием 3D карты активности виртуального пациента, представленной на рис. 2а. Клинические данные получены при обследовании пациента методом ОФЭКТ на установке Philips BrightView XCT в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i, \quad (1)$$

где f_j – значение активности в j -м вокселе, g_i – число зарегистрированных импульсов в i -м пикселе детектора, a_{ij} – системная матрица, которая описывает вероятность того, что фотон,

испущенный в j -м вокселе карты активности, будет зарегистрирован в i -м пикселе детектора. Величины f_j и g_i являются случайными и удовлетворяют пуассоновскому распределению со средними значениями \bar{f}_j и $\bar{g}_i = \sum_j a_{ij} \bar{f}_j$.

На современных коммерческих системах ОФЭКТ/КТ задача реконструкции изображений решается с помощью итерационных алгоритмов, основанных на статистическом подходе Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM) с учетом пуассоновской статистики зарегистрированных данных [14]. Итерационное соотношение в этом алгоритме записывается следующим образом:

$$\tilde{f}_j^{n+1} = \frac{\tilde{f}_j^n \sum_i g_i a_{ij}}{\sum_i a_{ij} \sum_k a_{ik} \tilde{f}_k^n}, \quad (2)$$

где \tilde{f}_j^{n+1} и \tilde{f}_j^n – усредненные оценки значения активности в j -м вокселе на $(n+1)$ -м и n -м шагах итерационного процесса. На первом шаге распределение обычно берется однородным.

В настоящее время на ОФЭКТ/КТ-сканерах установлены различные варианты алгоритма Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), который является ускоренной версией MLEM [15]. С математической точки зрения, задача реконструкции изображений принадлежит к классу обратных некорректных задач математической физики и должна решаться на основе метода регуляризации. Алгоритмы MLEM и OSEM не являются регуляризованными, что приводит к зашумливанию решения с ростом числа итераций. Фактически эти алгоритмы работают по упрощенному принципу итеративной регуляризации – прерыванию итерационного процесса на подходящей итерации с наилучшим изображением. Однако проблема выбора подходящей итерации не решена и на практике обычно решается эмпирическим путем.

В программе “Алгоритмы реконструкции изображений” рассчитывалась системная матрица a_{ij} , в которой учитываются физические эффекты, связанные с прохождением гамма-излучения через биологические ткани и через систему коллиматор–детектор:

$$a_{ij} = P_{jk}^{att} \times P_{ki}^{col-det}, \quad (3)$$

где P_{jk}^{att} описывает эффект ослабления потока гамма-квантов за счет рассеяния в биологиче-

ских тканях. В англоязычной литературе этот эффект описывается термином attenuation correction (AC). P_{jk}^{att} определяет вероятность того, что фотон, испущенный в j -м вокселе карты активности, пройдет через биологические ткани виртуального пациента и попадет на k -й пиксель поверхности коллиматора. $P_{ki}^{col-det}$ описывает эффект прохождения через коллиматор и кристалл детектора с учетом функции рассеяния точки. В англоязычной литературе этот эффект описывается термином resolution recovery (RR). $P_{ki}^{col-det}$ определяет вероятность того, что фотон, который попал на условный k -й пиксель коллиматора, будет зарегистрирован в i -м пикселе детектора.

Программа “Оценка качества реконструированных изображений”

В численных экспериментах оценка качества реконструированного изображения осуществлялась путем его сравнения с фантомом. Количественная оценка определялась с помощью расчета среднеквадратичной погрешности реконструкции по следующей формуле:

$$err^n = \sqrt{\frac{\sum_j (\tilde{f}_j^n - f_j^{ex})^2}{\sum_j (f_j^{ex})^2}}, \quad (4)$$

где \tilde{f}_j^n – решение, которое получается на n -м шаге итерационного процесса, f_j^{ex} – точное решение (фантом).

Программа “Критерий останова итерационного процесса”

С математической точки зрения проблема реконструкции изображений принадлежит к классу обратных и некорректных задач и должна решаться на основе метода регуляризации. Итерационный алгоритм OSEM не является регуляризованным, поэтому его поведение в итерационном процессе характеризуется неустойчивостью и решение задачи реконструкции существенно зависит от номера итерации. В исследованиях методом математического моделирования, а также в исследованиях с использованием вещественных фантомов можно рассчитывать среднеквадратичную погрешность реконструкции на каждом итерационном шаге. Результаты таких испытаний продемонстрировали, что на первых итерациях среднеквадратичная погрешность реконструкции уменьшается, достигает минимума, а

затем начинает довольно быстро возрастать. Возрастание ошибки связано с зашумлением изображения, поэтому от зашумления пытаются избавиться, вводя различные процедуры сглаживания и фильтрации. Введение сглаживания стабилизирует поведение алгоритма, но чревато занижением решения и потерей тонкой структуры – важных диагностических деталей изображения. На практике осуществляют итерационную регуляризацию решения, останавливая итерационный процесс. Для выбора номера итерации останова, определяющего наиболее вероятное решение, в работе [38] было предложено использовать статистический критерий Пирсона хи-квадрат:

$$\chi^2(\tilde{f}^n) = \sum_{i=1}^K \frac{(g_i - \sum_j a_{ij} \tilde{f}_j^n)^2}{\sum_j a_{ij} \tilde{f}_j^n}, \quad (5)$$

где K – общее число пикселей с ненулевыми значениями g . При статистическом подходе определение номера итерации останова обычно осуществляется как вычисление $\tilde{f}^n = (\tilde{f}_1^n, \tilde{f}_2^n, \dots, \tilde{f}_j^n)$, при котором отклонение функции хи-квадрат $\chi^2(\tilde{f}^n)$ от целевого значения K должно стремиться к нулю. В программе “Критерий останова итерационного процесса” рассчитывался функционал F отклонения функции хи-квадрат от целевого значения K :

$$F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K. \quad (6)$$

Однако статистический критерий, предложенный в работе [38], не нашел клинического применения из-за ошибок, накапливаемых за счет низкой статистики регистрируемых импульсов в пикселях детекторной системы. Чтобы преодолеть эти ошибки, в программе “Критерий останова итерационного процесса” развит модифицированный критерий останова, в котором пиксели с ненулевыми значениями зарегистрированных импульсов объединены в блоки по схеме 2×2 . В формулах (5) и (6) K – это число блоков пикселей 2×2 . В численных экспериментах модифицированный критерий продемонстрировал хорошую корреляцию с поведением среднеквадратичной погрешности реконструкции.

Программа “Полярная карта”

При оценке состояния миокарда ЛЖ на коммерческих системах ОФЭКТ/КТ использу-

ется графическое представление в виде полярной карты. Такой подход удобен, поскольку позволяет охватить всю поверхность миокарда ЛЖ в одном плоскостном изображении и оценить количественно области нормальной перфузии. В ядерной кардиологии используются 3 коммерческих программных пакета для представления ЛЖ в виде полярной карты: 4D-MSPECT (Медицинский центр Мичиганского университета, США) [39], ECTb Emory's Cardiac Toolbox (Университет Эмори, Атланта, США) [40] и Quantitative Perfusion SPECT (QPS) (Медицинский центр Cedars-Sinai, Лос-Анджелес, США) [41]. Из-за закрытой формы этих пакетов и невозможности пользовательского варьирования их параметров при исследованиях, в научных группах часто используют собственные разработки полярных карт [42–44]. В России полярные карты разрабатывались в исследовательской группе под руководством Е. Котиной в Санкт-Петербурге [45].

Для того чтобы представлять результаты имитационного моделирования в области ядерной кардиологии в том виде, как они выглядят на клинических изображениях, была создана программа “Полярная карта”. В программе “Полярная карта”, разработанной в лаборатории моделирования в ядерной медицине НГУ использует подход, приближенный к коммерческой программе QPS. На рис. 9 представлены в качестве сравнения изображения срезов и полярных карт, полученные с помощью гибридной системы Philips BrightView XCT SPECT/CT в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова для реального пациента, и аналогичные изображения, полученные с помощью программного комплекса “Виртуальная платформа...” для виртуального пациента.

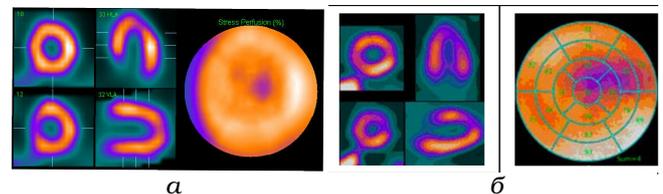


Рис. 9. Пример ОФЭКТ/КТ изображений перфузии миокарда ЛЖ. Клинические изображения в виде срезов и полярной карты (а), изображения, полученные методом математического моделирования с использованием программы “Полярная карта” (б). Стрелками показан ложный апикальный дефект. Клинические изображения получены с помощью гибридной системы Philips BrightView XCT SPECT/CT в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова

Исследования с применением программного комплекса “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ2: результаты и обсуждение

Программный комплекс “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ” использовался для исследования проблем, связанных с точностью реконструкции изображений патологических очагов, а также с определением оптимальных условий протокола при обследовании методом ОФЭКТ/КТ в области ядерной онкологии, кардиологии и неврологии.

Имитационные компьютерные исследования в области ядерной онкологии

Для получения правильных количественных результатов необходимо, чтобы системная матрица a_{ij} в алгоритме реконструкции (2) включала эффекты, которые вносят значимый вклад в формирование ОФЭКТ изображений. Одним из таких эффектов является расплывание изображения точечного источника за счет “неидеальности” коллиматора. Это явление описывается математически с помощью функции рассеяния точки (ФРТ) [46]. В англоязычной литературе учет этого эффекта в алгоритме реконструкции OSEM описывается термином Resolution Recovery (RR). Первое поколение итерационных алгоритмов OSEM не учитывало вклад ФРТ. Ожидалось, что введение учета ФРТ в алгоритме OSEM-RR приведет к получению более точных количественных оценок опухолевых очагов. Однако на клинических изображениях, полученных с учетом ФРТ, появились краевые (граничные) артефакты, которые в литературе называют эффектом или явлением Гиббса из-за их внешней схожести [47, 48]. На клинических изображениях артефакты наблюдались в виде роста интенсивности по краям опухолевого очага и снижения в центре. Аналогичные результаты были получены в экспериментах с использованием вещественных фантомов, имитирующих опухолевые поражения разных размеров. Было показано, что реконструированные изображения опухолей малых размеров имеют значительное превышение интенсивности по сравнению с истинным значением, а с ростом размера опухолевых очагов появляются осцилляции интенсив-

ности. В настоящее время в литературе не представлено достоверного объяснения и решения этой проблемы.

В данной работе относительно большое внимание уделяется проблеме краевых артефактов, поскольку эта проблема ставит под сомнение правильность количественной оценки опухолевых очагов методами ОФЭКТ и ПЭТ. В работе [21] было выполнено исследование проблемы краевых артефактов с использованием программного комплекса “Виртуальная платформа...”. Процедура моделирования была ориентирована на клинический случай, показанный на рис. 10а. Препарат ^{99m}Tc -фосфотех практически равномерно распределился в мягких тканях, костях и органах грудной клетки пациента. На этом фоне ярко выделяется очаг с повышенным захватом РФП. Моделирование этого случая было выполнено с использованием упрощенного математического фантома, поскольку целью являлось исследование именно краевых артефактов на изображениях опухолевых образований. Для моделирования торса использовался эллиптический цилиндр с равномерным фоном, очаг повышенной активности был помещен внутри. Аксиальное сечение 3D модели, проходящее через опухолевый очаг, показано на рис. 10б.

Методом имитационного моделирования исследовалась количественная точность изображения опухолевого очага в зависимости от размера опухоли и номера останова алгоритма OSEM. Отношение активности фона и опухоли составляло 1:10. Исследования реконструированного изображения опухолевого очага в зависимости от его размера представлены на рис. 11. Использовался алгоритм реконструкции OSEM-RR с учетом функции рассеяния точечного источника. Во втором ряду представлено сравнение профилей реконструированных изображений с точными профилями активности в фантоме. Как видно из этого рисунка, в имитационном моделировании с использованием программного комплекса “Виртуальная платформа...” были получены краевые артефакты, аналогичные тем, которые наблюдались на клинических изображениях опухолевых поражений и в натуральных экспериментах с использованием вещественных фантомов [47, 48].

В имитационных компьютерных экспериментах по реконструкции изображения опухолевого очага исследовалось поведение решения в итерационном процессе в зависимости от учета ФРТ в алгоритме реконструкции OSEM и

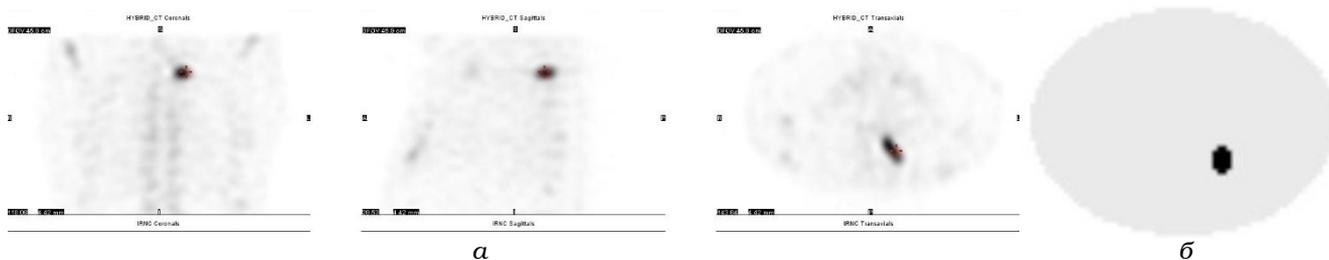


Рис. 10. Клинические изображения, полученные при обследовании пациента методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -фосфотехом в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Обнаружено метастатическое поражение в заднем отрезке 3-го ребра. Изображения представлены во фронтальном, сагиттальном и аксиальном сечениях, проходящих через опухолевый очаг (а). Математическое моделирование данного клинического случая: аксиальное сечение 3D модели, проходящее через опухолевый очаг (б)

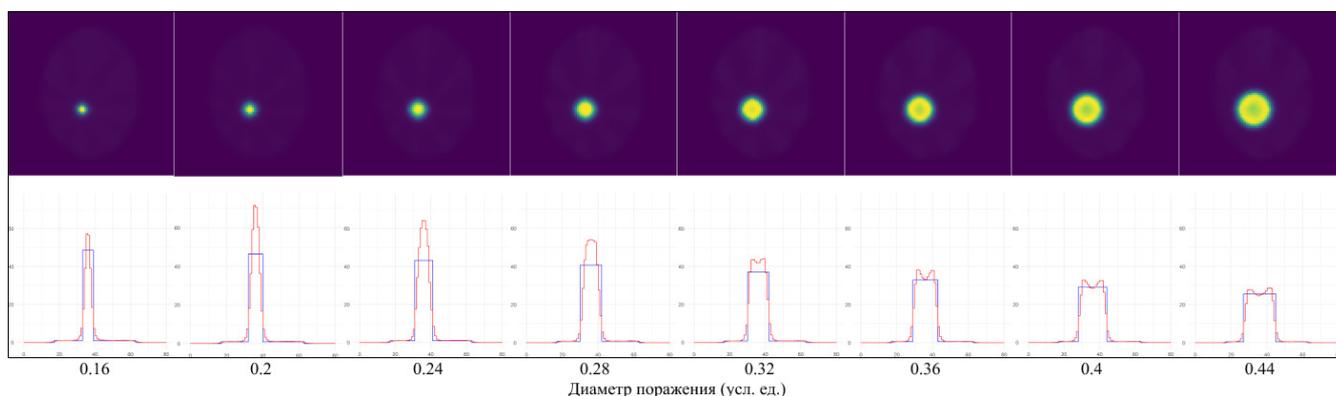


Рис. 11. Результаты реконструкции опухолевого очага в зависимости от его размера, полученные в имитационном моделировании. Первый ряд – поперечные двумерные сечения, проходящие через опухоль, второй ряд – горизонтальные профили, проходящие через центр опухолевого очага. Синяя ступенчатая кривая соответствует профилю точной модели, красная – профилю реконструированной модели. Размер опухоли варьировался от 2 до 5.5 см

применения сглаживания. Результаты представлены на рис. 12 в виде профилей решения, проходящего через центр опухолевого очага. Как видно, при реконструкции алгоритмом OSEM без учета ФРТ изображение сильно зашумлено (1-й ряд). Однако сглаживание, которое проводилось с целью снижения шумовой компоненты в решении, приводит к занижению значения накопленной активности на реконструированном изображении опухоли по сравнению с истинным накоплением, заданным в фантоме (3 и 4-й ряды). При учете ФРТ (2-ой ряд), получаем более точные количественные оценки на 4 и 5-ой итерациях, но затем эти оценки становятся завышенными.

Результаты этих исследований показывают, что для применения количественного метода ОФЭКТ/КТ в клинической практике необходимо исследовать и решить проблему крае-

вых артефактов, а также разработать надежный статистический критерий останова итерационного процесса на правильном шаге. С математической точки зрения, такой подход является одним из вариантов статистической регуляризации обратной некорректной задачи реконструкции изображений

В работе [31] с целью дальнейшего развития и валидации созданного программного комплекса “Виртуальная платформа...” и оценки его возможностей в области онкологии было выполнено имитационное компьютерное моделирование конкретного клинического случая. В НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина была проведена сцинтиграфия органов грудной клетки пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR. На основе клинических ОФЭКТ/КТ

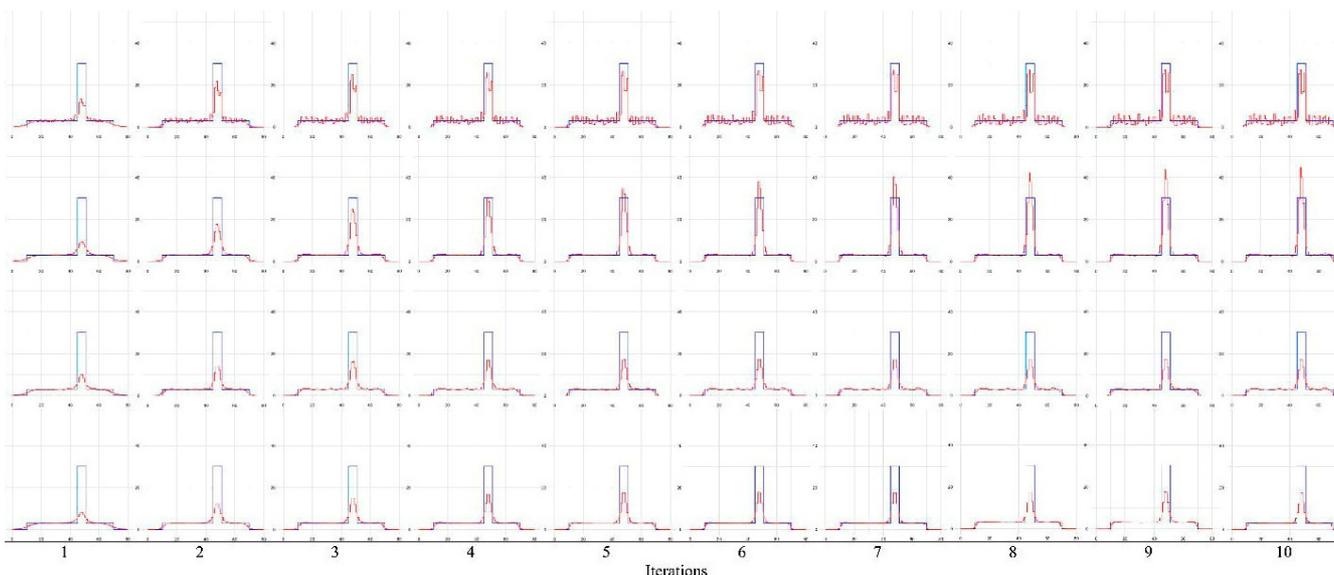


Рис. 12. Профили уровня накопленной активности вдоль горизонтальной линии, проходящей через центр опухоли диаметром 3 см в зависимости от количества итераций. Реконструкция выполнена алгоритмом OSEM с использованием проекционных данных, полученных с 32 углов. В первом и втором рядах представлены реконструированные изображения без сглаживания: без учета ФРТ (1-й ряд) и с учетом ФРТ (2-й ряд). В третьем и четвертом рядах – изображения со сглаживанием: без учета и с учетом ФРТ соответственно. Синяя кривая соответствует профилю фантома

изображений впервые в России была разработана методика создания персонализированного воксельного фантома (виртуального пациента) для исследований в области ядерной медицины (рис. 5). С использованием этого фантома выполнено имитационное моделирование процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ. Наблюдалась достаточно хорошая корреляция между клиническими “сырыми” данными, записанными с реального пациента, и проекционными данными, рассчитанными методом Монте-Карло с виртуального пациента. На рис. 13 представлено сравнение карты активности фантома и соответствующего реконструированного изображения.

Сравнительный анализ изображений основывался на оценке опухоль/фон. Выполнены оценки отношения опухоль/фон для усредненных значений накопления активности в опухоли и в нормальной зоне в легких. Эти оценки составляли 20,0 в фантоме и 5,91 и 6,48 на реконструированных изображениях после 5 и 10-й итераций соответственно. Таким образом, в численных имитационных исследованиях были получены заниженные значения накопления в опухоли, что подтверждает вышесказанное предположение о том, что на реконструированных клинических изображениях накопле-

ние в опухоли занижено по сравнению с реальным. Причиной этого могут быть ограничения алгоритма OSEM, а также сглаживание, которое проводилось из-за зашумленности изображения опухоли.

Поскольку недостатки алгоритмов OSEM являются тормозом для развития количественной ОФЭКТ, в мире активно ведутся разработки алгоритмов нового класса, основанных на байесовском подходе Maximum a Posteriori (MAP). В лаборатории моделирования в ядер-

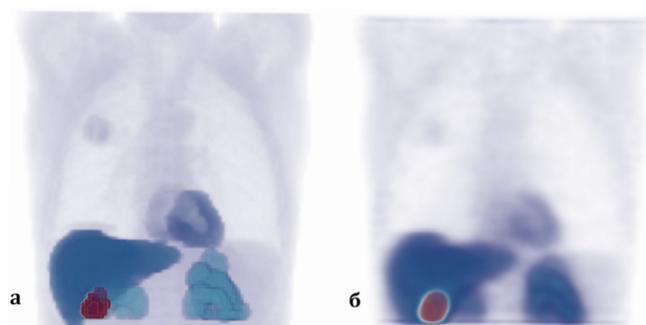


Рис. 13. Сравнение заданной карты активности ^{99m}Tc -МИБИ виртуального пациента (а) и реконструированного изображения (б). Имитационное моделирование выполнено с использованием программного комплекса “Виртуальная платформа...”

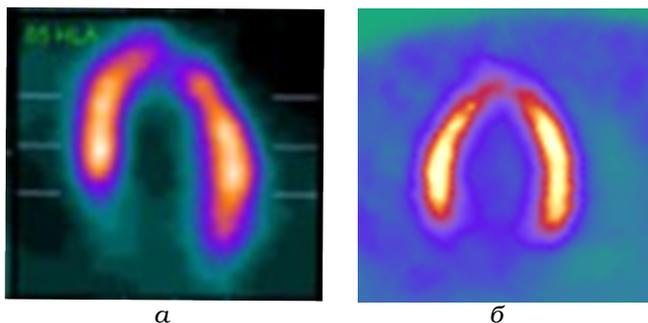


Рис. 14. Исследование ложного апикального дефекта. Горизонтальный срез миокарда левого желудочка, клиническое изображение (а), изображение, полученное в имитационном моделировании (б). Клиническое изображение получено с помощью гибридной системы Philips BrightView XCT SPECT/CT в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова

ной медицине НГУ проводятся фундаментальные исследования по разработке MAP-алгоритмов. В работе [49] представлен новый байесовский алгоритм реконструкции, основанный на методе локальной статистической регуляризации. Показано, что подход с локальной регуляризацией позволяет получать более точные изображения опухолевых очагов по сравнению с алгоритмами OSEM. Эти исследования активно продолжаются.

Имитационные компьютерные исследования в области ядерной кардиологии

С использованием программного комплекса “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ” были проведены исследования погрешностей диагностических оценок в ядерной кардиологии. Выполнена верификация метода путем сравнения с клиническими данными. Клинические исследования проводились в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова. Полученные результаты показали, что в имитационных компьютерных экспериментах на реконструированных изображениях были получены такие же артефакты, которые наблюдались и на клинических изображениях.

В работе [50] был исследован ложный апикальный дефект. Эта проблема довольно стара. Дело в том, что после введения коррекции ослабления (attenuation correction) в протокол обследования перфузии миокарда, появилось много критических статей, в которых ука-

зывалось, что на практике КТ-коррекция ослабления приводит к ложному дефекту в апикальной зоне миокарда левого желудочка (ЛЖ), как показано на рис. 9. Такой ложный дефект может замаскировать реальный дефект, что приведет к неопределенности в интерпретации полученных изображений. Было выполнено компьютерное моделирование процедуры визуализации перфузии миокарда ОФЭКТ/КТ с коррекцией ослабления. В численных экспериментах на реконструированных изображениях ЛЖ также наблюдался ложный дефект в апикальной зоне. На момент выполнения исследований [50] еще не была создана программа “Полярная карта” и полученный ложный апикальный дефект демонстрировался с помощью срезов, как показано на рис. 14. Было представлено объяснение причины появления ложного дефекта и предложены пути преодоления этой проблемы.

В настоящее время с помощью программного комплекса “Виртуальная платформа...” проводятся исследования еще одной проблемы метода ОФЭКТ в ядерной кардиологии – влияния экстракардиальной активности на оценку перфузии миокарда ЛЖ.

Имитационные компьютерные исследования в области ядерной неврологии

Недавно были выполнены совместные имитационные и клинические исследования в области ядерной неврологии [51]. В НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR были получены изображения перфузии головного мозга пациента с перенесенным ишемическим инсультом коры правой лобной доли. Аксиальный срез клинического ОФЭКТ-изображения представлен на рис. 15а. Для проведения имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования перфузии ГМ использовался математический фантом Хоффмана, в котором была смоделирована область гипоперфузии, похожая на клинический случай (рис. 15б). В численных экспериментах исследовалась зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от числа итераций параметров алгоритма OSEM.

Был разработан и протестирован статистический критерий останова алгоритма, описанный в параграфе 2.6 данной работы, с целью получения изображения с наименьшей

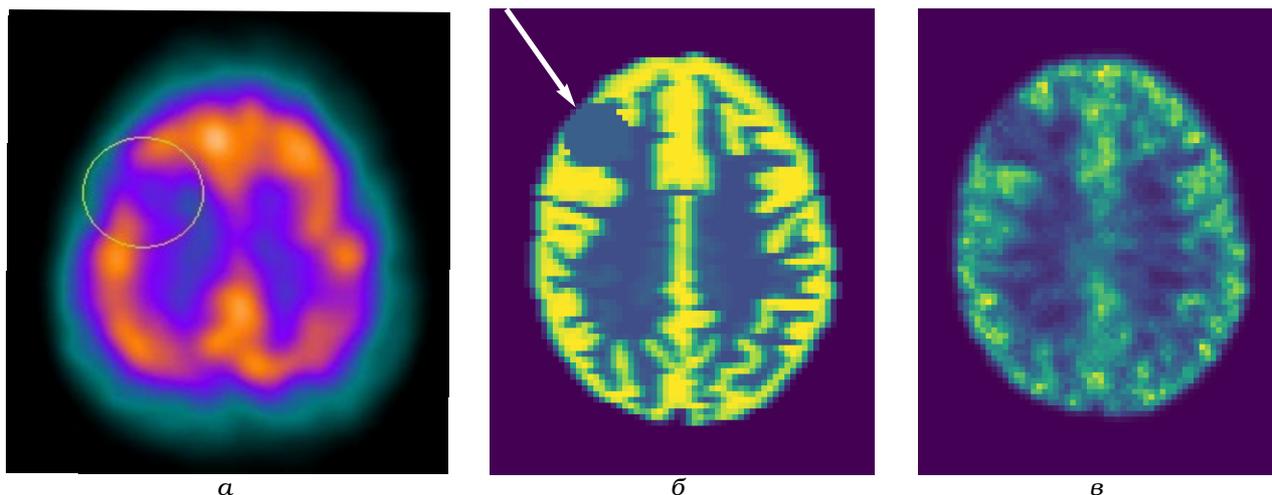


Рис. 15. Аксиальный срез ОФЭКТ/КТ-изображения пациента с ишемическим инсультом в коре правой лобной доли головного мозга. Исследования выполнены в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Желтым кругом указан патологический участок гипофиксации ^{99m}Tc -теоксима (а). Аксиальный срез математической модели Хоффмана с областью гипоперфузии (указана стрелкой) (б). Реконструированное изображение, полученное методом имитационного моделирования (в). Имитационное моделирование выполнено с использованием программного комплекса “Виртуальная платформа...”

среднеквадратичной погрешностью. Наблюдалась достоверная хорошая корреляция между предложенным критерием останова и минимумом среднеквадратичной погрешности реконструкции изображения. Результаты имитационного моделирования продемонстрировали возможность сокращения числа углов и времени записи данных, в течение которого пациент должен оставаться неподвижным, как минимум, в два раза. При уменьшении числа проекции со 120 до 60 минимальная ошибка увеличилась с 24 % до 26 %. Визуально, 2 % – это незаметная разница.

Заключение

Количественный метод ОФЭКТ/КТ в ближайшие годы может стать мощной технологией в диагностике болезней и ведении пациента при радионуклидной терапии. Однако для перехода к количественной ОФЭКТ недостаточно ограничиться разработкой стандартной методологии калибровки систем ОФЭКТ для конкретного радионуклида, необходимо также решить задачи, связанные с ограничениями существующих итерационных алгоритмов реконструкции изображений. Представленный в данной работе программный комплекс “Виртуальная платформа...” продемонстрировал близкое соответствие между результатами клинических и виртуальных исследований. Осно-

вываясь на полученных результатах этих исследований, можно сделать вывод о том, что программный комплекс является практически инструментом в помощь клиническим исследованиям для оптимизации и разработки количественного метода ОФЭКТ. Дальнейшее развитие программного комплекса “Виртуальная платформа...” ориентировано также на применение в радионуклидной терапии и терапии.

Список литературы

1. Hutton, B.F. The contribution of Medical Physics to Nuclear Medicine: looking back - a physicist's perspective. *EJNMMI Phys.* 2014; 1 (2). <https://doi.org/10.1186/2197-7364-1-2>.
2. Ell RJ. The contribution of medical physics to nuclear medicine: a physician's perspective. *EJNMMI Phys.* 2014 Dec;1(1):3. DOI: 10.1186/2197-7364-1-3. Epub 2014 May 1. PMID: 26501445; PMCID: PMC4545456.
3. Bailey, D.L. Thirty years from now: future physics contributions in nuclear medicine. *EJNMMI Phys.* 2014; 1 (4). <https://doi.org/10.1186/2197-7364-1-4>.
4. Chang L-T. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 1978; 25 (1): 638-43, DOI: 10.1109/TNS.1978.4329385.

5. Tsui BM, Gullberg GT. The geometric transfer function for cone and fan beam collimators. *Phys Med Biol.* 1990 Jan; 35 (1): 81-93. DOI: 10.1088/0031-9155/35/1/008. PMID: 2304971.
6. Formiconi AR. Geometrical response of multi-hole collimators. *Phys Med Biol.* 1998 Nov; 43 (11): 3359-79. DOI: 10.1088/0031-9155/43/11/013. PMID: 9832021.
7. Radon, J. Ueber die bestimmung von funktionen durch ihre integralwerte langs gewisser mannigfaltigkeiten. *Berichte uber die Verhandlungen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. J Math Phys.* 1917; 69: 262-77.
8. Segars PW, Tsui BM. MCAT to XCAT: The Evolution of 4-D Computerized Phantoms for Imaging Research: Computer models that take account of body movements promise to provide evaluation and improvement of medical imaging devices and technology. *Proc IEEE.* 2009 Dec; 97 (12): 1954-68. DOI: 10.1109/JPROC.2009.2022417. PMID: 26472880; PMCID: PMC4603876.
9. Tsui BM, Frey EC, LaCroix KJ, et al. Quantitative myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 1998 Sep-Oct; 5 (5): 507-22. DOI: 10.1016/s1071-3581(98)90182-9. PMID: 9796898.
10. LaCroix KJ, Tsui BM, Hasegawa BH. A comparison of 180 degrees and 360 degrees acquisition for attenuation-compensated thallium-201 SPECT images. *J Nucl Med.* 1998 Mar; 39 (3): 562-74. PMID: 9529312.
11. Abadi E, Segars WP, Tsui BMW, Kinahan PE, Bottenus N, Frangi AF, Maidment A, Lo J, Samei E. Virtual clinical trials in medical imaging: a review. *J Med Imaging (Bellingham).* 2020 Jul; 7 (4): 042805. DOI: 10.1117/1.JMI.7.4.042805. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32313817; PMCID: PMC7148435.
12. Samei E, Kinahan P, Nishikawa RM, Maidment A. Virtual Clinical Trials: Why and What (Special Section Guest Editorial). *J Med Imaging (Bellingham).* 2020 Jul; 7 (4): 042801. DOI: 10.1117/1.JMI.7.4.042801. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32715021; PMCID: PMC7364111.
13. Barufaldi B et al. Virtual clinical trials in medical imaging system evaluation and optimisation, *Radiat Protect Dosimetry.* 2021; 195 (3-4): 363-71, <https://doi.org/10.1093/rpd/ncab080>.
14. Shepp LA, Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography, *IEEE Trans Med Imaging.* 1982; 1 (2): 113-22. DOI: 10.1109/TMI.1982.4307558.
15. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging.* 1994; 13 (4): 601-9. DOI: 10.1109/42.363108. PMID: 18218538.
16. Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, et al. Dual-Modality Imaging of Cancer with SPECT/CT. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 2002; 1 (6): 449-58. DOI: 10.1177/153303460200100605.
17. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T. et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Oct; 37 (10): 1959-85. DOI: 10.1007/s00259-010-1390-8. Epub 2010 Feb 25. PMID: 20182712.
18. Ikeda T, Kitajima K, Tsuchitani T. et al. Effectiveness of quantitative bone SPECT/CT for bone metastasis diagnosis. *Hell J Nucl Med.* 2022 Sep-Dec; 25(3): 253-259. doi: 10.1967/s002449912513. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36507881.
19. Kangasmaa TS, Constable C, Sohlberg AO. Quantitative bone SPECT/CT reconstruction utilizing anatomical information. *EJNMMI Phys.* 2021; 8 (2). <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00348-1>.
20. Dickson JC, Armstrong IS, Gabica PM. et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50: 980-95. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06028-9>.
21. Нестерова АВ, Денисова НВ. “Подводные камни” на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. *Журнал технической физики.* 2022; 92 (7): 1018-27. DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-321.
22. Du Y, Tsui BM, Frey EC. Model-based compensation for quantitative 123I brain SPECT imaging. *Phys Med Biol.* 2006 Mar 7; 51(5): 1269-82. DOI: 10.1088/0031-9155/51/5/016. Epub 2006 Feb 15. PMID: 16481693.
23. Song X, Segars WP, Du Y, Tsui BM, Frey EC. Fast modelling of the collimator-detector response in Monte Carlo simulation of SPECT imaging using the angular response function. *Phys Med Biol.* 2005 Apr 21; 50 (8): 1791-804. DOI: 10.1088/0031-9155/50/8/011. Epub 2005 Apr 6. PMID: 15815096.
24. Lalush DS, Frey EC, Tsui BM. Fast maximum entropy approximation in SPECT using the RBI-MAP algorithm. *IEEE Trans Med Imaging.*

- 2000 Apr; 19 (4): 286-94. DOI: 10.1109/42.848180. PMID: 10909924.
25. Nuyts J. Unconstrained image reconstruction with resolution modelling does not have a unique solution. *EJNMMI Phys.* 2014 Dec; 1 (1): 98. DOI: 10.1186/s40658-014-0098-4. Epub 2014 Nov 30. PMID: 26501456; PMCID: PMC4545809.
26. Xu XG. An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history. *Phys Med Biol.* 2014 Sep 21; 59 (18): R233-302. DOI: 10.1088/0031-9155/59/18/R233. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25144730; PMCID: PMC4169876.
27. Kainz W, Neufeld E, Bolch WE, et al. Advances in Computational Human Phantoms and Their Applications in Biomedical Engineering – A Topical Review *IEEE Trans. Rad. Plasma Med. Sci.* 2019; 3 (1).
28. Денисова НВ. Вычислительные фантомы для медицинской радиологии *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2022; 67 (6): 51-61. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61.
29. Natalya Denisova, Marina Ondar, Hunor Kertesz & Thomas Beyer. Development of anthropomorphic mathematical phantoms for simulations of clinical cases in diagnostic nuclear medicine, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization,* 2023; 11(3): 433-41, DOI: 10.1080/21681163.2022.2074308.
30. Денисова НВ, Терехов ИН. Компьютерное моделирование процедуры ОФЭКТ/КТ в кардиологии. *Медицинская физика.* 2016; (3): 87-100.
31. Денисова НВ, Гурко МА, Минин СМ и др. Возможности компьютерного моделирования опухолевого поражения легких при сравнении с данными ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22: 14-25. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25.
32. Hoffman 3D Brain Phantom Model BR/3D/P, DATA SPECTRUM Corporation, USA.
33. Jan S, Santin G, Strul D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol.* 2004 Oct 7; 49 (19): 4543-61. DOI: 10.1088/0031-9155/49/19/007. PMID: 15552416; PMCID: PMC3267383.
34. Harrison R, Gillispie S, Lewellen T. Simulation System for Emission Tomography (SimSET): Using simulation to research ideas in emission tomography (PET and SPECT). *J Nucl Med.* May 2008; 49 (supplement 1): 157 pp.
35. Sterpin E, Sorriaux J, Vynckier S. Extension of PENELOPE to protons: simulation of nuclear reactions and benchmark with Geant4. *Med Phys.* 2013 Nov; 40 (11): 111705. DOI: 10.1118/1.4823469. PMID: 24320413.
36. Михайлов ГА, Войтишек ВА. Статистическое моделирование. Методы Монте-Карло : учебное пособие для вузов. Москва: Изд. Юрайт, 2023. 323 с. ISBN 978-5-534-11518-5.
37. Гурко МА, Денисова НВ. Моделирование сбора “сырых” проекционных данных в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. 2022; 747-57. <http://dx.doi.org/10.21883/JTF.2022.05.52381.264-21>.
38. Veklerov E, Llacer J. Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing. *IEEE Trans Med Imaging.* 1987; 6 (4): 313-9. DOI: 10.1109/TMI.1987.4307849. PMID: 18244040.
39. Ficaro E. et al. Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14 (4): 455-65.
40. Garcia E, et al. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14 (4): 420-32.
41. Germano G, et al. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14 (4): 433-54.
42. Nuyts J, et al. Model-based quantification of myocardial perfusion images from SPECT. *J Nucl Med.* 1989; 30 (12): 1992-2001.
43. Turco A. et al. Lesion quantification and detection in myocardial ^{18}F -FDG PET using edge-preserving priors and anatomical information from CT and MRI: a simulation study. *EJNMMI Phys.* 2016; 3 (1): 9.
44. Okuda K, et al. Quantification of myocardial perfusion SPECT using freeware package (cardioBull). *Ann Nucl Med.* 2011; 25 (8): 571-9.
45. Ploskikh V., Kotina E. Challenges of gated myocardial perfusion SPECT processing. *CAP.* 2021; 10 (3): 171-7.
46. Formiconi AR. Collimators. *Q J Nucl Med.* 2002 Mar; 46 (1): 8-15. PMID: 12072841.
47. Rahmim A, Qi J, Sossi V. Resolution modeling in PET imaging: theory, practice, benefits, and pitfalls. *Med Phys.* 2013 Jun; 40.
48. Yuji T, Awamoto S, Himuro K, et al. Edge Artifacts in Point Spread Function-based PET Reconstruction in Relation to Object Size and Re-

- construction Parameters. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017 Spring; 5 (2): 134-43.
49. Denisova N. Bayesian maximum-a-posteriori approach with global and local regularization to image reconstruction problem in medical emission tomography. *Entropy.* 2019; 21 (11): 1108. <https://doi.org/10.3390/e21111108>.
50. Denisova NV, Ansheles AA. A study of false apical defects in myocardial perfusion imaging with SPECT/CT. *Biomed Phys Eng. Express,* 2018; 4 065018.
51. Денисова НВ, Нестерова АВ, Минин СМ и др. Разработка программных средств математического имитационного моделирования для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ГМПАО, на основе клинических данных и фантомных исследований Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023 (принята в печать).

MATHEMATICAL SIMULATION IN NUCLEAR MEDICINE FOR OPTIMIZATION DIAGNOSTIC ACCURACY OF SPECT/CT

N.V. Denisova

National Research Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Purpose: To develop the method of mathematical simulation in the field of nuclear medicine and its practical application in research aimed at improving the diagnostic accuracy of the SPECT/CT method. The basic principles of the method of mathematical simulation in nuclear medicine and the main modules of the software package "Virtual Platform for Simulation Tests of the SPECT/CT Method", created at the laboratory for simulation in nuclear medicine of Novosibirsk State University and the Institute of Theoretical and Applied Mechanics.

Material and methods: The main principles of the developed software package are the realism of the 'virtual patient' mathematical model, the accuracy in modeling of physical processes in visualization, as well as simulation conducting close to clinical practice. All studies were carried out in collaboration with clinicians. The software complex was verified by comparison with clinical data. Numerical experiments have shown a close correspondence between the results of clinical and virtual studies. In simulation tests, the same errors were obtained on images that were observed on clinical images. Simulation computer tests were carried out using the software package "Virtual Platform..." in the field of nuclear oncology, cardiology and neurology, aimed at studying the accuracy of images of pathological foci to assess the possibility of switching to quantitative SPECT, as well as optimizing the protocol for examining patients.

Results: Simulation tests have shown that in order to move to quantitative SPECT, it is not enough to be limited to the development of a methodology for calibrating SPECT systems for a particular radionuclide. There are problems without understanding and solving which it is impossible to talk about the diagnostic accuracy of the quantitative SPECT method. Such problems are edge artifacts that appear on the images of pathological foci, and the rule of stopping the iterative algorithm when the values of activity in the area of interest (pathological focus) that are closest to the true values are reached. A stopping criterion based on Pearson's modified chi-square test of goodness of fit is proposed. There is a significantly good correlation between the proposed stop criterion and the minimum RMS error of the image reconstruction. The results of simulation modeling with the aim of optimizing SPECT examinations of brain perfusion demonstrated the possibility of reducing the data recording time compared to the standard protocol by at least two times.

Conclusion: The computer simulation method presented in this paper is a practical technology that contributes to the optimization and development of a quantitative SPECT method to achieve the best possible results in the imaging of pathological foci. Further development of the software package is focused on applications in radionuclide therapy and theranostics.

Key words: *nuclear medicine, SPECT/CT, computer simulation, virtual clinical trials*

E-mail: nvdenisova2011@mail.ru