

14.3

Получение изображений в диагностической ядерной медицине

© Н.В. Денисова

Институт теоретической и прикладной механики СО РАН им. С.А. Христиановича,
630090 Новосибирск, Россия
e-mail: denisova@itam.nsc.ru

(Поступило в Редакцию 16 января 2018 г.)

К области диагностической ядерной медицины относятся такие современные методы визуализации, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). ОФЭКТ называют „рабочей лошадкой“ в кардиологии, а ПЭТ — „золотым стандартом“ в онкологии. Развитие методов ядерной медицины с самого начала происходило при тесном сотрудничестве физиков, математиков, биологов, медиков и радиохимиков. Несмотря на широкое применение этих методов в клинической практике, существует ряд проблем, которые могут приводить к ложным диагнозам. Одной из таких проблем является коррекция ослабления гамма-излучения в органах пациента. Для понимания и оценки влияния этой проблемы на клинические результаты в настоящей работе представлено физико-математическое моделирование процедуры обследования пациента методом ОФЭКТ в кардиологии в режимах без коррекции и с коррекцией ослабления. Представлен краткий обзор современного состояния данной области науки. Для целей моделирования ранее был разработан первый отечественный антропоморфный математический фантом, описывающий распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc -метоксиизобутил-изонитрила (^{99m}Tc -MIBI) в органах грудной клетки среднестатистического пациента мужского пола. Развита модель расчета планарных „сырых“ изображений с учетом ослабления излучения в биологических тканях, а также влияния коллиматора и детектора. Выполнено сравнение развитых моделей и рассчитанных данных с клиническими изображениями, полученными в НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) и НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (Москва). Разработаны статистические алгоритмы решения обратной задачи реконструкции изображений на основе принципа энтропии. Выполнено сравнение клинического и физико-математического подходов в оценке влияния коррекции на качество реконструированных изображений левого желудочка миокарда.

DOI: 10.21883/JTF.2018.09.46431.23-18

Введение

Ядерная медицина является направлением, которое использует радиоактивные вещества для диагностики и терапии, а также для исследований болезней и методов их лечения. В настоящей работе речь идет о диагностических методах ядерной медицины: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1]. ПЭТ и ОФЭКТ являются современными технологиями получения медицинских изображений, которые в научной литературе часто называют „молекулярными изображениями“ или „молекулярной визуализацией“ (molecular imaging, molecular visualization). Такая терминология связана с тем, что ПЭТ и ОФЭКТ представляют технологию визуализации метаболических процессов в организме человека на клеточном и молекулярном уровнях. Это позволяет обнаруживать нарушения на очень ранних стадиях, а также считывать клеточный ответ на препараты и виды лечения, что дает возможность оценить ранний ответ на терапию, оценить эффективность того или иного препарата [2]. Принцип функциональной визуализации дает существенное преимущество ПЭТ и ОФЭКТ по сравнению с анатомо-топологическими изображениями магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Метод

ПЭТ является единственным на сегодняшний день методом диагностики, позволяющим определять наличие опухоли на самой ранней стадии, а также надежно регистрировать продолженный рост опухолей после операционного вмешательства. Послеоперационное нарушение морфологии тканей может приводить к неоднозначным выводам относительно остаточной опухоли при применении таких технологий визуализации как МРТ и КТ. Чрезвычайно значимым достоинством ПЭТ и ОФЭКТ является достоверная дифференциация злокачественных и доброкачественных новообразований, что особенно важно при наличии множественных мелкоочаговых поражений. „ПЭТ всего тела“ является „золотым стандартом“ в онкологии, уникальным методом, позволяющим диагностировать наличие метастазов. В настоящее время в развитых странах при обнаружении первичной опухоли пациент проходит ПЭТ-скрининг всего тела с целью определения наличия или отсутствия метастазирования и назначения соответствующей тактики лечения. Технологии ПЭТ и ОФЭКТ в значительной степени определяют качество диагностики и лечения больных в таких важных областях клинической медицины, как кардиология, онкология и неврология. Уровень развития этого направления и, следовательно, качество диагностических обследований в значительной мере определяются той профессиональной средой, которая

создана и работает в данной отрасли. Ядерная медицина является междисциплинарным направлением и ее развитие с самого начала строилось на совместной работе физиков, врачей, биологов, математиков, радиохимиков. В работах [3,4], написанных авторами, которые стояли у истоков развития ОФЭКТ и ПЭТ технологий, подчеркивалось, что только благодаря совместным усилиям физиков, математиков, радиохимиков и врачей стало возможным становление ядерной медицины. В наши дни такое сотрудничество продолжается и без него невозможно себе представить дальнейшее развитие этого направления.

Получение изображений в диагностической ядерной медицине основано на „трех китах“: 1) радиофармацевтика, 2) измерительная аппаратура, и 3) математическая обработка данных измерений.

Получение изображений — это сложный процесс, подверженный многим факторам, искажающим результаты. Несмотря на широкое применение ПЭТ и ОФЭКТ в клинической практике, существуют проблемы, связанные с появлением артефактов на изображениях, которые могут приводить к ложным диагнозам. Кроме появления артефактов на изображениях существует еще ряд проблем, требующих разрешения: обнаружение поражений малых размеров и определение точных границ поражений, что особенно важно в онкологии, оптимизация протокола, сокращение времени сканирования и уменьшение лучевой нагрузки на пациента.

Перечисленные проблемы говорят о необходимости комплексных исследований, охватывающих разнообразные ситуации, возникающие в клинической практике. Чтобы разобраться в подобных сложных проблемах, современная наука широко использует метод численного моделирования. Этот подход хорошо развит в физике, а в последнее время методы численного моделирования активно проникают в биологию и медицину, в частности, в ядерную медицину. Стоит заметить, что задача развития подхода на основе метода численного моделирования в области ядерной медицины является особенно актуальной, поскольку из-за лучевой нагрузки здесь невозможно проводить исследования на людях, а эксперименты на мелких животных не адекватны масштабам исследуемых проблем.

В настоящей работе представлено физико-математическое моделирование процедуры обследования перфузии (кровоснабжения) миокарда с использованием метода ОФЭКТ. Этот метод позволяет проводить диагностику наличия, локализации, распространенности и тяжести ишемического поражения сердца, наличия и распространенности рубцовых постинфарктных изменений, количества жизнеспособного миокарда левого желудочка сердца. Как отмечалось выше, несмотря на то что метод ОФЭКТ стал широко используемым рабочим инструментом в кардиологии, существуют нерешенные проблемы, которые могут приводить к установлению ложных диагнозов. В настоящей работе исследуются особенности клинического и физико-математического подходов в

оценке влияния коррекции ослабления гамма-излучения в органах пациента на качество реконструированных изображений левого желудочка миокарда.

Физико-математическая модель

Процедура обследования методом ОФЭКТ начинается с внутривенного введения пациенту радиофармацевтического препарата (РФП), состоящего из биологически инертного вещества с заданными фармакокинетическими характеристиками, меченого минимальным количеством радионуклида. При исследовании перфузии (кровоснабжения) миокарда методом ОФЭКТ широко применяется РФП ^{99m}Tc -МИБИ (метокси-изобутил-изонитрил). МИБИ поступает в области миокарда с ненарушенным кровоснабжением и накапливается в здоровых клетках миокарда, при этом радионуклид ^{99m}Tc является „меткой“, испускающей гамма-кванты с энергией 140 keV. После некоторого промежутка времени, необходимого для клиренса печени, пациент помещается на стол для детектирования выходящего гамма-излучения. Детектирование проводится в соответствии с протоколом с разных направлений с помощью системы, состоящей из одной или нескольких вращающихся гамма-камер. На каждом фиксированном угле поворота гамма-камеры в течение примерно 30 с создаются планарные изображения, которые представляют собой двумерную матрицу чисел и которые в медицинской практике называют „сырыми“ или „нативными“ данными. Трехмерное изображение распределения РФП в организме пациента формируется из этих данных с помощью компьютерной программы, в основе которой лежит математический алгоритм реконструкции.

Программные пакеты, установленные на системах ОФЭКТ первого поколения, не учитывали эффект ослабления гамма-излучения в органах пациента. Однако этот эффект оказывает существенное влияние на качество изображений, поэтому большую роль в оценке изображений играл опыт врача [5,6]. В 2002 г. было опубликовано совместное заявление Американского общества ядерной кардиологии и ядерной медицины, в котором была высказана позиция, направленная на широкое внедрение коррекции ослабления (attenuation correction — AC) в клиническую практику [7]. В настоящее время ведущие мировые производители имеют линейки совмещенных гибридных ОФЭКТ/КТ установок, на которых КТ и ОФЭКТ данные собираются на одном столе при неизменном положении пациента. При этом малодозные КТ-системы используются для создания „карты ослабления“ („attenuation map“), которая используется для учета ослабления гамма-излучения в органах пациента при реконструкции эмиссионных изображений. В мировой практике за последние 10 лет протокол перфузионной ОФЭКТ миокарда с КТ кор-

рекция поглощения стал основным методическим стандартом.

Таким образом, физико-математическое моделирование процедуры ОФЭКТ/КТ должно включать решение следующих задач:

1. Моделирование распределения РФП в организме пациента и процесса испускания гамма-квантов.

2. Моделирование „карты ослабления“, моделирование формирования „сырых“ данных, включающее решение задачи прохождения гамма-излучения в биологических тканях разной плотности и прохождения гамма-излучения через свинцовый коллиматор и детектор гамма-камеры.

3. Решение обратной задачи реконструкции изображений распределения РФП в организме пациента из полученных „сырых“ данных.

Моделирование распределения РФП в органах пациента

В настоящее время существуют разные подходы к моделированию распределения РФП в организме человека. Прежде всего, следует выделить два следующих подхода. Первый подход включает динамическое описание фармакинетики РФП в органах и основан на компартментном моделировании. Этот подход находится в такой стадии развития, что пока еще не может использоваться в задачах моделирования ОФЭКТ и ПЭТ сканирования пациентов. Второй подход описывает стационарное установившееся распределение РФП в органах. Такие стационарные модели в литературе часто называют фантомами. Термин „фантом“ изначально применялся только по отношению к материальным изделиям, имитировавшим органы человека. Затем это название стало использоваться и для математических виртуальных моделей [8]. Математические фантомы условно разделяются на 3 группы: стилизованные, воксельные и фантомы, построенные с помощью методов современной компьютерной графики. Стилизованные фантомы основаны на уравнениях аналитической геометрии, описывающих простые фигуры, такие как параболоиды, эллипсоиды, сферы, плоскости и т.п. Достоинство этих фантомов состоит в их простоте и легкости в манипулировании, а основным недостатком является использование относительно грубых форм, не позволяющих формировать сложные анатомические структуры. Воксельные фантомы были созданы на основе данных рентгеновской или магнито-резонансной томографии и преимущественно используются для целей дозиметрии и радиотерапии. Достоинством воксельных фантомов является точное анатомическое описание, к недостаткам относится трудность манипулирования этими фантомами для описания анатомического разнообразия пациентов. Относительно недавно были развиты фантомы, основанные на современных графических программах „Boundary Representation“ (BREP). Достоинством этих фантомов

является возможность моделировать детальное анатомическое строение произвольного пациента, а к недостаткам можно отнести сложность в манипулировании, необходимость пользователю овладеть навыками компьютерной графики, чтобы иметь возможность варьировать анатомические параметры фантома. Примером стилизованного фантома является широко применяемый в ядерной кардиологии Mathematical Cardiac-Torso — 3D MСAT-фантом (США). Усовершенствованная версия — 4D MСAT-фантом включает моделирование биения сердца и дыхательное движение. Следующей разработкой этой группы является 4D NCAT-фантом, который был создан с использованием сплайновой техники. И, наконец, последней разработкой является 4D eXtended Cardiac-Torso (XCAT)-фантом, который включает в себя детализированные анатомические структуры всего тела, разработанные на основе графической техники BREP [9]. Как уже говорилось выше, для манипулирования размерами и положением органов в этом случае необходимо овладение навыками BREP-программирования. Чтобы избежать этих сложностей, разработчики предлагают готовые образцы — популяции фантомов, включающие модели разных возрастов, разного пола и разной физической комплекции.

На рис. 1,а представлена сканируемая часть тела пациента при обследовании перфузии миокарда методом ОФЭКТ. Она включает органы грудной клетки, а также печень и петли кишечника. При разработке отечественного фантома для исследований в области ядерной кардиологии учитывались следующие соображения. Поскольку проблема реконструкции изображений принадлежит к классу некорректно-поставленных задач, результаты решения задач этого класса очень чувствительны к виду функции источника — пространственному распределению РФП. Необходимо, чтобы развитый фантом позволял легко варьировать параметры, позволял осуществлять совсем небольшие вариации — сдвиги, повороты органов и т.д. Наиболее подходящими в этом отношении являются стилизованные фантомы, которые позволяют достаточно легко и просто осуществлять изменения в положениях и размерах органов. Поэтому было принято решение о создании базового стилизованного математического фантома, описывающего распределение РФП ^{99m}Tc -МИБИ в органах грудной клетки для среднестатистического пациента мужского пола. Этот фантом разрабатывался при тесном сотрудничестве с врачами из отделения томографии Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина [10]. С помощью уравнений аналитической геометрии и булевых логических операторов конструировались „органы“. Следует подчеркнуть, что фантом должен описывать распределение РФП, а не анатомическое строение пациента. На клинических планарных ОФЭКТ изображениях обычно не видны желудок, поджелудочная железа, селезенка и почки, поэтому эти органы не представлены в модели. На планарных изображениях также практически не виден правый желудочек сердца, поэтому модель

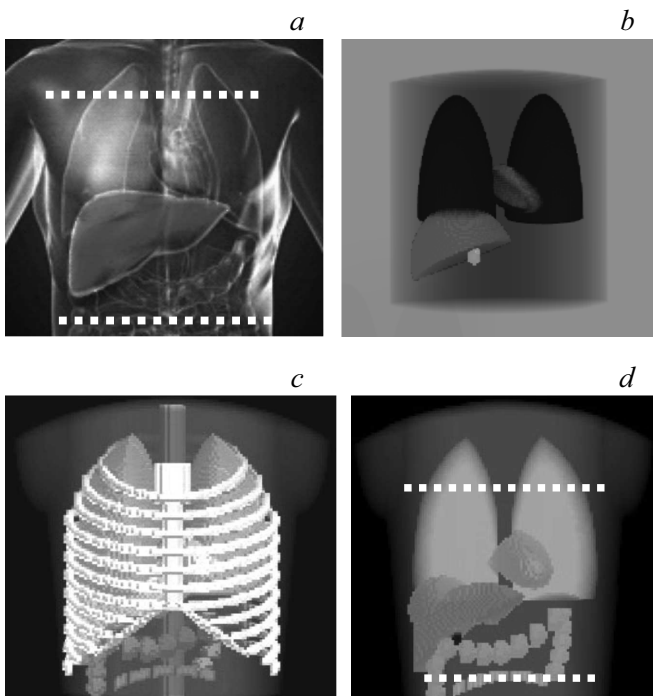


Рис. 1. Развитие математической модели распределения РФП в органах пациента при обследовании перфузии миокарда методом ОФЭКТ: *a* — штриховыми белыми линиями обозначена сканируемая часть тела пациента при кардиологических обследованиях методом ОФЭКТ; *b* — упрощенная модель, развитая ранее в [10]; *c* — улучшенная ММТ-1, представленная в [11,12], *d* — эмиссионная модель ММТ-1, описывающая распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc-MIBI в органах среднестатистического пациента (грудная клетка не видна на эмиссионных изображениях).

сердца представляет левый желудочек и отличается от стандартных анатомических изображений сердца. Математическая модель была разработана в дискретном представлении. Для этого заданное 3D-пространство реконструкции (*R*) дискретизировалось на отдельные воксели по схеме 64 × 64 × 64 или 128 × 128 × 128, и при этом каждый воксель идентифицировался номером *j*. В результате распределение РФП в организме представляется трехмерной матрицей чисел *n_j*, где *n_j* соответствуют концентрации препарата в вокселе с номером *j*, *j* = 1, 2, 3, ..., *J*, *j* ∈ *R*. Первоначально была разработана упрощенная модель [10], которая представлена на рис. 1, *b*. Позднее в работах [11,12] была представлена усовершенствованная „Математическая Модель Торса“ (ММТ-1), в которой были улучшены модели легких, сердца, печени, дополнительно внесены модели кишечника и грудной клетки. Грудная клетка не видна на эмиссионных фантомах. Размер и толщина стенок миокарда задавались на основе анализа изображений, полученных при ОФЭКТ диагностике пациентов в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина. При математическом моделировании относительная ве-

личина концентрации препарата ^{99m}Tc-MIBI в единице объема задавалась в соответствии с оценкой клинических изображений:

| | |
|---------------------------------|----|
| торс (мускулы, кости) | 1 |
| легкие | 2 |
| печень | 38 |
| желчный пузырь | 50 |
| миокард | 38 |

На практике значения этих концентраций могут сильно отличаться у разных пациентов в зависимости от интенсивности соответствующих метаболических процессов. Модель ММТ-1, описывающая распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc-MIBI в органах среднестатистического пациента в момент снятия данных, представлена на рис. 1, *c, d*. Несмотря на то что фантом ММТ-1 является стилизованным, по своему внешнему виду он близок к фантому NCAT, развитому американской группой на основе бета-сплайновой техники. В то же время эмиссионный фантом ММТ-1 более удобен для решения многих исследовательских задач. Варьируя всего один или два параметра, можно осуществлять сдвиги и повороты органов, а также изменение их размеров, чтобы исследовать влияние тех или иных особенностей анатомического строения пациентов на качество реконструкции.

Для моделирования измеряемых „сырых“ данных необходимо установить физико-математическую связь между концентрацией РФП и плотностью испущенных гамма-квантов. Процесс радиоактивного распада описывается известным законом:

$$n_j(t) = n_j(0) e^{-\frac{t}{\tau}}, \tag{1}$$

где *n_j(t)* — концентрация препарата в момент времени *t*, *n_j(0)* — начальная концентрация РФП, *τ* — время полураспада. Предполагая, что время сбора данных Δ*t* намного меньше, чем время полураспада *τ*, можно приближенно считать, что за время измерений концентрация радионуклида в органах остается равной *n_j* = *n_j(0)*. Из-за спонтанной природы излучения, низкой активности препарата и ограниченного времени измерений, число испущенных фотонов во всех направлениях в единицу времени из пиксела с координатой *j* представляет собой случайное поле *f_j*. При стандартном подходе предполагается, что случайное поле соответствует распределению Пуассона, средняя величина которого \bar{f}_j пропорциональна локальной концентрации РФП:

$$\bar{f}_j \sim n_j. \tag{2}$$

Стохастичность приводит к существенному усложнению задачи реконструкции. Стохастическая природа гамма-излучения должна учитываться при моделировании измеряемых „сырых“ данных и при решении обратной задачи реконструкции изображений.

Моделирование формирования „сырых“ данных

От момента испускания до момента создания изображения гамма-излучение проходит через неоднородное вещество — биологические ткани пациента и материал гамма-камеры. При прохождении гамма-кванты испытывают определенные виды взаимодействия с веществом. Эти виды взаимодействия зависят как от энергии гамма-квантов, так и от характеристик вещества. В исследуемой области энергий 140 keV наибольшее влияние на процесс ослабления гамма-излучения в биологических тканях оказывают фотоэлектрический эффект и эффект Комптона. При фотоэлектрическом эффекте фотон исчезает — поглощается атомом и передает свою энергию одному из электронов, который выбивается из атома. При комптоновском рассеянии фотоны передают часть своей энергии „свободному“ электрону и отклоняют свою первоначальную траекторию на некоторый угол. Основную роль в ослаблении гамма-излучения в биологических тканях играют процессы комптоновского рассеяния. Сечение фотоэффекта для фотонов с энергией порядка 140 keV оценивается на основе формулы Гайтлера и имеет сильную зависимость от атомного номера среды (Z^5). В свинце сечение фотоэффекта для фотонов с энергией 140 keV больше по сравнению с сечениями когерентного и некогерентного рассеяния, именно на этом свойстве и основана работа коллиматора. Зависимость величины сечения комптоновского эффекта от угла рассеяния и энергии падающего фотона задается теорией Клейна–Нишины–Тамма. 10%-е изменение энергии для гамма-квантов с энергией 140 keV происходит при угле рассеяния 53° . Поэтому в установленное на детекторе энергетическое окно пропускания 20% попадает часть рассеянных фотонов. В настоящей работе использовались данные для коэффициентов ослабления гамма-излучения с энергией квантов 140 keV, полученные в экспериментальных измерениях в приближении узкого пучка в работе [13]. При измерениях в определенной области параметров бывает трудно разделить сечения фотоэффекта и сечения рассеяния. Учитывая, что сечение комптоновского рассеяния максимально для малых углов рассеяния и довольно быстро уменьшается с увеличением угла рассеяния, приближение узкого луча учитывает главные эффекты.

Моделирование „карты ослабления“

На основании данных измерений [13] были рассчитаны коэффициенты ослабления для воды, воздуха и костей. Следующей задачей было создание „карты ослабления“, которая описывает трехмерное распределение коэффициента ослабления гамма-квантов с энергией 140 keV, испускаемых ^{99}Tc для развитого эмиссионного фантома ММТ-1. На рис. 2 представлены аксиальное и трансаксиальное сечения „карты ослабления“. На современных гибридных ОФЭКТ/КТ установках эта карта генерируется в результате сканирования пациента с помощью метода

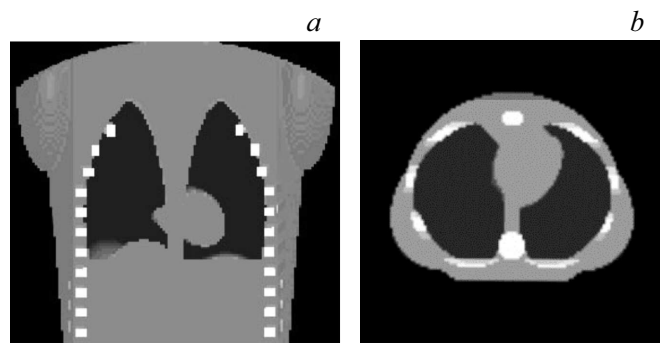


Рис. 2. „Карта ослабления“ гамма-излучения, рассчитанная для модели ММТ-1: *a* — аксиальный срез, *b* — трансаксиальный срез.

малодозной КТ. В численном моделировании для генерирования „карты ослабления“ выделялись три структуры с различными значениями коэффициента ослабления: вода (все мягкие ткани), воздух (легкие) и кости. При моделировании „карты ослабления“ были использованы следующие значения коэффициентов ослабления:

$$\mu_{\text{air}} = 0.04 \text{ cm}^{-1},$$

$$\mu_{\text{water}} = 0.15 \text{ cm}^{-1},$$

$$\mu_{\text{bone}} = 0.35 \text{ cm}^{-1}.$$

Моделирование прохождения гамма-излучения в организме пациента

При математическом моделировании процесса ослабления в 3D-пространство реконструкции R вводится 2D-математическое пространство поверхности коллиматора $C(\theta)$, где θ — угол проекции. Поверхность коллиматора $C(\theta)$ дискретизируется на отдельные пиксели и каждому пикселю присваивается номер k , $k = 1, 2, 3, \dots, K$, $k \in C(\theta)$. В рамках статистического подхода для учета ослабления потока гамма-квантов вводится вероятность того, что гамма-квант, испущенный в вокселе j , достигнет поверхности коллиматора гамма-камеры в k -м пикселе:

$$P_{jk}^{\text{att}} = \exp\left(-\int_{L_{jk}} \mu(l_{jk}) dl_{jk}\right), \quad (3)$$

где $\mu(l_{jk})$ — пространственно неоднородный коэффициент ослабления, l_{jk} — траектория кванта от j -го вокселя до k -го пикселя поверхности коллиматора, L_{jk} — часть траектории l_{jk} , проходящая внутри тела пациента (фантома).

Моделирование прохождения гамма-излучения в гамма-камере

После вылета из тела пациента фотоны попадают в гамма-камеру. При математическом моделировании

процесса прохождения фотонов в гамма-камере необходимо ввести математические пространства, соответствующие ее положениям для каждого угла измерения проекционных данных θ . Обозначим полное число углов измерений L . В литературе известны разные подходы к расчету проекционных данных, которые реализованы в алгоритмах реконструкции и используются на различных томографических установках. Среди этих подходов можно выделить два основных: 1) дискретизированное 3D-пространство реконструкции R остается постоянным для всех углов измерений, 2) для каждого угла измерений вводится свое „подходящее“ 3D-пространство. В настоящей работе используется первый подход. При статистическом подходе оценивается вероятность того, что гамма-квант, испущенный в вокселе $j \in R$, создаст импульс в i -м пикселе детектора, соответствующем i -му пикселю планарного изображения. Для оценки этой вероятности вводится так называемая функция отклика для точечного источника — point-source response function (PSRF), которая определяет отношение плотности зарегистрированных фотонов в „пятне“ (r — текущий радиус в пятне), изображающем точечный источник, к полному числу фотонов $f(z)$, испущенных источником, расположенным на расстоянии z от поверхности коллиматора. Функцию отклика PSRF можно представить в виде произведения функции отклика коллиматора и функции отклика детектора:

$$P_{ji}^{c-d} = P_{jk}^c P_{ki}^d, \quad (4)$$

где P_{jk}^c — функция отклика коллиматора, P_{ki}^d — функция отклика детектора для точечного источника. P_{jk}^c описывает вероятность того, что гамма-квант, испущенный в j -м вокселе, выйдет из k -го пикселя задней поверхности коллиматора. В свинцовом коллиматоре основную роль играют процессы поглощения гамма-квантов в свинце за счет фотоэффекта. Моделирование прохождения гамма-излучения через коллиматор основано на геометрии, включающей толщину коллиматора, диаметр отверстий, ширину септы. Рассматривался стандартный коллиматор с параллельными каналами. Для коллиматоров с параллельными каналами круглой формы и идеально поглощающими перегородками функция отклика для точечного источника может быть рассчитана аналитически, в наших исследованиях для расчета этой функции использовались результаты работы [14]. После вылета из коллиматора гамма-фотон продолжает двигаться в том же направлении через зону, разделяющую коллиматор и кристалл детектора, а затем проходит в кристалле расстояние, соответствующее средней длине свободного пробега. Этот процесс описывается функцией отклика детектора.

Моделирование пуассоновского распределения данных

Процесс формирования планарных изображений в гамма-камере может быть представлен следующим вы-

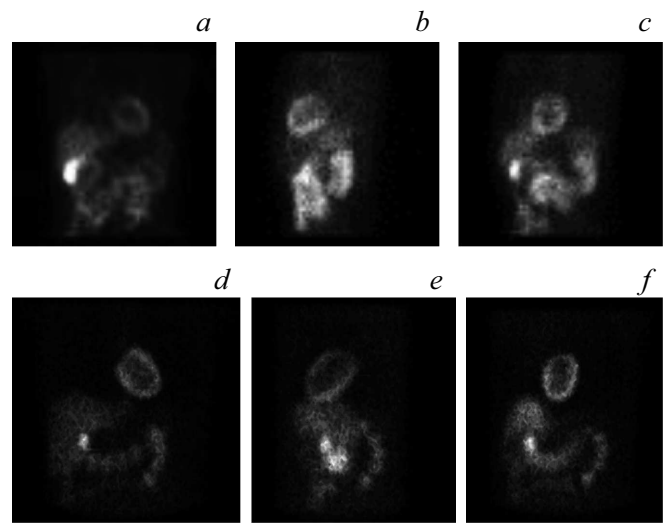


Рис. 3. Сравнение рассчитанных модельных планарных изображений и измеренных „сырых“ клинических данных. В первом ряду представлены планарные изображения, полученные в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина при обследовании пациента на установке ОФЭКТ/КТ Infinia Hawkeye 4. Показаны примеры для трех стандартных положений детектора. Во втором ряду представлены рассчитанные планарные изображения для фантома MMT-1 для тех же условных положений детектора.

ражением:

$$g_i(\theta_n) = \sum_j A_{ji}(\theta_n) f_j, \quad (5)$$

где распределение g_i — представляет планарное изображение в дискретной форме, θ_n — угол проекции, i — соответствует номеру пикселя на плоскости изображения, f_j — случайное поле, описывающее число испущенных фотонов из вокселя j фантома за время формирования планарного изображения, $A_{ji}(\theta_n)$ — описывает вероятность того, что фотон, испущенный в j -м вокселе, будет зарегистрирован в i -м пикселе на плоскости планарного изображения. Вероятностная матрица $A_{ji}(\theta_n)$ зависит от ослабления излучения в теле пациента от влияния коллиматора и детектора как

$$A_{ji}(\theta_n) = P_{jk}^{att} P_{ki}^{c-d}. \quad (6)$$

Поскольку функция f_j представляет случайное поле с пуассоновским распределением, в соответствии с теоремой о сумме независимых пуассоновских случайных величин измеренные „сырые“ данные g_i в (5) также должны подчиняться пуассоновскому распределению. Рассчитанные же в рамках вышеописанного подхода планарные изображения представляют собой дискретно-детерминированную модель:

$$\bar{g}_i(\theta_n) = \sum_j A_{ji}(\theta_n) \bar{f}_j, \quad (7)$$

где \bar{g} и \bar{f} — это средние величины. Для моделирования пуассоновского распределения данных на планарных изображениях был развит алгоритм формирования случайной величины по заданному пуассоновскому распределению. Результаты расчета планарных изображений представлены на рис. 3. Планарные изображения рассчитаны для фантома ММТ-1, представленного на рис. 1, с учетом поля зрения детектора. Полный угол поворота при обследовании составлял 180° , начиная из положения правой передней косой проекции и заканчивая положением левой задней косой проекции. Было получено 60 планарных изображений для 60 различных положений детектора. На рис. 3 в качестве примера представлены только три из 60 планарных изображений, относящихся к стандартным положениям камеры: передней, левой боковой и левой передней косой проекций. Для сравнения приведены соответствующие планарные изображения, полученные в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина при обследовании пациента на установке ОФЭКТ/КТ Infinia Hawkeye. Анализируя эти рисунки, можно сделать вывод о том, что в целом наблюдается удовлетворительное соответствие между модельными и клиническими данными.

В заключение этого раздела отметим, что полученные результаты моделирования планарных изображений и их достаточно хорошее совпадение с измеренными „сырыми“ клиническими данными являются достижением данных исследований. В настоящее время моделирование планарных изображений пока остается „камнем преткновения“ для развития такого направления в области ядерной медицины, как компьютерная имитация процедуры обследования пациентов методами ОФЭКТ и ПЭТ. Большие усилия исследователей в мире сосредоточены на развитии расчета проекционных данных на основе метода Монте-Карло, что требует огромных компьютерных ресурсов.

Реконструкция изображений

Как указывалось выше, регистрируемые данные имеют пуассоновскую статистику с условной плотностью вероятности, которая в логарифмическом виде может быть представлена следующим образом:

$$\ln P(g|\bar{f}) = \sum_i \left(g_i \log \sum_j A_{ij} \bar{f}_j - \sum_j A_{ij} \bar{f}_j - \log g_i! \right), \quad (8)$$

где матрица A_{ij} описана ранее выражением (6). Проблема реконструкции сводится к статистической оценке \bar{f} , удовлетворяющей заданному распределению данных g . Наиболее простой путь получения оценки \bar{f} состоит в максимизации условной плотности вероятности:

$$\bar{f} = \arg_{f \geq 0} \max \{ P(g|\bar{f}) \}. \quad (9)$$

Такой подход положен в основу известных алгоритмов Maximum Likelihood–Expectation Maximization (ML–EM) и его ускоренной модификации Ordered Subset–Expectation Maximization (OS–EM) [15,16]. Алгоритм OSEM (в различных версиях) в настоящее время используется на большинстве действующих в мире установок ОФЭКТ. Однако результирующее изображение, получаемое с использованием алгоритмов OSEM, сильно зашумлено. Для получения приемлемого диагностического изображения используются прерывание итерационного процесса и процедура сглаживания.

Более общий подход к оценке изображения \bar{f} по заданным данным g осуществляется на основе байесовой теории. В соответствии с теоремой Байеса оценка наиболее вероятного решения определяется как

$$\bar{f} = \arg_{f \geq 0} \max \{ \ln P(\bar{f}) + \ln P(g|\bar{f}) \}, \quad (10)$$

где $P(\bar{f})$ — плотность априорной вероятности, $P(g|\bar{f})$ — плотность условной вероятности (функция правдоподобия), характеризующая статистические свойства измеренных данных. Байесов подход положен в основу класса алгоритмов реконструкции, известных как Maximum a Posteriori (MAP). Важным моментом в (10) является необходимость задания функции плотности априорной вероятности $P(\bar{f})$. В работах [11,12] было показано, что задание $P(\bar{f})$ для реконструкции изображений в области ядерной медицины может осуществляться на основе хорошо известного в статистической физике принципа энтропии. В этом случае функция плотности априорной вероятности описывается функционалом

$$\ln P(\bar{f}) = -\beta \sum_{j=1}^J \bar{f}_j \ln \bar{f}_j, \quad (11)$$

где параметр β является параметром регуляризации и контролирует гладкость решения. Такой подход является статистической регуляризацией обратной некорректной задачи реконструкции изображений и позволяет сделать ее решение устойчивым.

Численное моделирование

На основе развитой физико-математической модели были выполнены имитационные компьютерные исследования, направленные на изучение влияния коррекции неоднородного ослабления гамма-излучения в органах пациента на качество ОФЭКТ изображений в ядерной кардиологии. Как отмечается в медицинской литературе, отсутствие коррекции ослабления требует от врача-радиолога значительного опыта при интерпретации данных. Это препятствует независимости от оператора и стандартизации методики [6,17] и в итоге приводит к снижению такого показателя, как специфичность метода.

Специфичность является важной характеристикой диагностического метода:

$$\text{специфичность} = \frac{\text{число пациентов, классифицируемых данным методом, как здоровые}}{\text{общее число исследуемых здоровых пациентов}}.$$

Однако ожидания врачей на то, что введение коррекции ослабления увеличит специфичность метода ОФЭКТ при исследовании перфузии миокарда, не вполне оправдались. Были опубликованы результаты клинических исследований, в которых отмечалось снижение специфичности и появление новых артефактов на изображениях с коррекцией ослабления [18,19]. В редакционной статье [20] авторы пишут, что результаты исследований в передней и верхушечной областях левого желудочка миокарда следует анализировать на основе изображений, полученных без коррекции ослабления. Иными словами, врачи-клиницисты приходят к выводу о том, что в некоторых случаях изображения без коррекции ослабления являются более достоверными по сравнению с изображениями, полученными в режиме с коррекцией ослабления. Такие выводы клинических исследователей представляются странными с физической точки зрения. Физическая модель строится на базовой идее о том, что если существует значимое физическое явление (ослабление гамма-излучения), то его правильный учет должен приводить к улучшению результата. Чтобы разобраться в этом вопросе были выполнены имитационные исследования с использованием метода численного моделирования на основе вышеописанной физико-математической модели для двух режимов: ОФЭКТ без коррекции ослабления и ОФЭКТ/КТ с коррекцией ослабления. Исследовался случай здорового миокарда без дефектов с равномерным распределением РФП.

Чтобы упростить расчеты и интерпретацию результатов, в данных исследованиях использовалась двумерная модель, соответствующая трансаксиальному сечению (слою) модели ММТ-1, проходящему через верхушечную область левого желудочка миокарда. На рис. 4 представлено аксиальное сечение, полученное при клиническом обследовании пациента методом ОФЭКТ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова на установке Philips BrightView XCT SPECT/CT (рис. 4, *a*) и соответствующее модельное сечение (рис. 4, *b*). Эти рисунки не должны совпадать, так как клиническое изображение представляет собой эмиссионное изображение миокарда, наложенное на „карту ослабления“, а модельное сечение представляет эмиссионное изображение распределения РФП. В модель левого желудочка миокарда введено небольшое „истончение“ в верхушечной зоне, что соответствует обычному анатомическому строению. Область реконструкции в дискретном представлении представлялась по схемам 128×128 и 64×64 . Методология компьютерного эксперимента состояла в следующем. Используя математическую модель, представленную на рис. 4, *b*, осуществлялся расчет проекционных данных в соответствии с протоколом, который

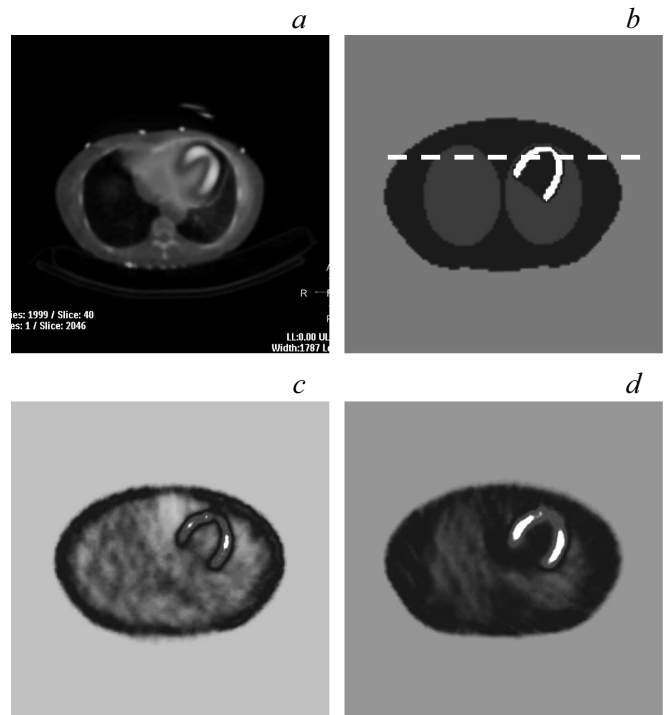


Рис. 4. Численное моделирование процедуры обследования перфузии миокарда методом ОФЭКТ: *a* — аксиальное сечение, полученное при клиническом обследовании пациента методом ОФЭКТ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова на установке Philips BrightView XCT SPECT/CT; *b* — развитая двумерная модель; *c* — реконструированное изображение, полученное в режиме без коррекции ослабления гамма-излучения; *d* — реконструированное изображение, полученное в режиме с коррекцией ослабления. Область реконструкции представлялась по схеме 128×128 .

включал 32 угловых позиции съема данных в диапазоне 180° , начиная из положения правой передней косой проекции и заканчивая положением задней левой косой проекции. Затем по рассчитанным проекционным данным выполнялась реконструкция изображения на основе алгоритма OSEM, который используется в клинических исследованиях. На рис. 4, *c* представлены результаты реконструкции в режиме без коррекции ослабления, а на рис. 4, *d* показано реконструированное изображение, полученное в режиме с коррекцией ослабления. Сравнение рис. 4, *c* и *d* показывает, что на обоих реконструированных изображениях наблюдается снижение активности РФП в верхушечной зоне по сравнению с остальными областями левого желудочка.

На рис. 5 представлены профили условной активности РФП вдоль белой штриховой линии, указанной на изображении точной модели на рис. 4, *b*. Анализируя рис. 5,

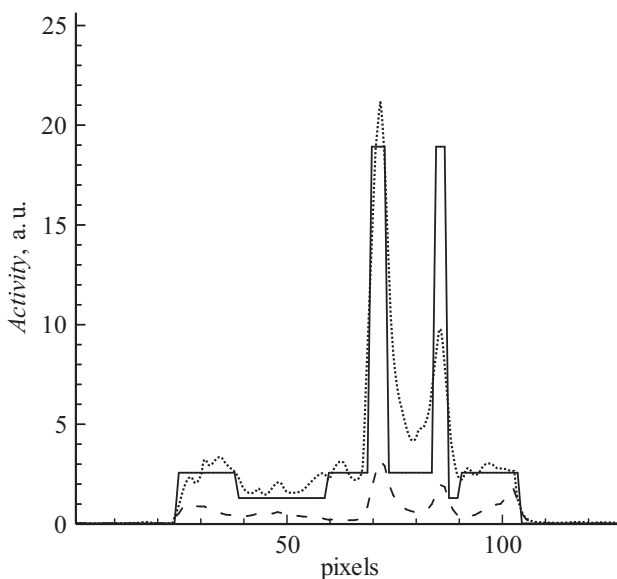


Рис. 5. Профили условной активности РФП вдоль белой штриховой линии, указанной на изображении точной модели на рис. 4, *b*. Сплошная линия указывает профиль точной модели. Два узких пика соответствуют стенкам миокарда. Штриховая линия демонстрирует профиль реконструированного изображения без коррекции, пунктирная линия соответствует реконструированному изображению с коррекцией ослабления.

можно понять, что для изображения, полученного без коррекции, это снижение мало и не является клинически значимым, в то время как для изображения, полученного с коррекцией ослабления, снижение активности составляет более 50% и является клинически значимым. С другой стороны, рис. 5 демонстрирует, что профиль активности без коррекции ослабления является количественно абсолютно неправильным, ошибочным решением с физической точки зрения. Однако, поскольку при анализе рисунков обычно используются программы, усиливающие изображение, результат, полученный без коррекции, усиливается и, в конечном счете, соответствует правильному диагнозу — „здоровый миокард без поражений“. В то же время изображение, полученное с коррекцией ослабления, соответствует ошибочному диагнозу — „поражение левого желудочка в верхушечной зоне“ — и ведет к снижению специфичности метода при обследованиях пациентов на гибридных системах ОФЭКТ/КТ. Результаты, полученные в данном численном моделировании, соответствуют результатам клинических исследований. Однако выводы, которые следуют из данного физико-математического моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ/КТ, не совпадают с выводами и критикой метода авторами клинических исследований. С физической точки зрения понятно, что результаты, полученные без коррекции ослабления, не являются достоверными. Необходимо разобраться в причинах появления артефакта в виде снижения активности в верхушечной зоне миокарда и такие исследования проводятся нами в настоящее время.

Выводы

В области ядерной медицины клинический и физико-математический подходы дополняют друг друга. Физико-математический подход позволяет обнаруживать и исследовать факторы, которые недоступны при клинических исследованиях. Моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ/КТ в кардиологии, выполненное в настоящей работе, указало на заблуждение авторов—клиницистов, отдающих предпочтение изображениям, полученным без коррекции ослабления. В то же время очевидна необходимость исследования причины появления артефакта в виде снижения активности в верхушечной зоне миокарда при обследованиях на гибридных системах с коррекцией ослабления.

Настоящие исследования выполнены при частичной поддержке гранта РФФИ № 17-52-14004 АНФ_а.

Список литературы

- [1] *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT* 2004 Ed. Wernick MN, Aarsfold JN Elsevier.
- [2] *Elvas F, Boddaert J, Vangestel C, Pak K., Gray B., Kumar-Singh S., Staelens S., Stroobants S., Wyffels L.* // JNM. 2017. Vol. 58. P. 665–670.
- [3] *Hutton B.F.* // EJNMMI Physics. 2014. 1 2.
- [4] *Bailey D.L.* // EJNMMI Physics. 2014. 1 4.
- [5] *Сергиенко В.Б., Аниелес А.А.* // Руководство по кардиологии. В 4-х томах. Под ред. Е.И. Чазова. М. 2014. С. 571–612.
- [6] *Аниелес А.А.* // Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. № 2. С. 5–20.
- [7] *Hendel R.* // J. Nuclear Cardiology. 2002. Vol. 9. N 1. P. 135–143.
- [8] *Xu X.G.* // Phys. Medicine & Biology. 2014. Vol. 59. R233–R302.
- [9] *Segars W.P., Tsui B.M.W.* MCAT to XCAT: Research Proc. IEEE. 2009. Vol. 97. P. 1954–1968.
- [10] *Денисова Н.В., Курбатов В.П., Терехов И.Н.* // Медицинская физика. 2014. № 2. С. 55–62.
- [11] *Денисова Н.В., Терехов И.Н.* // Медицинская физика. 2016. № 3. С. 87–100.
- [12] *Denisova N.V., Terekhov I.N.* // Biomed. Phys. Eng. Express. 2016. Vol. 2. P. 055015.
- [13] *Patton J.A., Turkington T.G.* // J. Nucl. Medicine Technology. 2008.
- [14] *Formiconi A.R.* // Phys. Med. Biology. 1998. Vol. 43. P. 3359–3379.
- [15] *Shepp L.A., Vardi Y.* // IEEE Trans. Med. Imaging. 1982. Vol. 1. N 2. P. 113–122.
- [16] *Hudson H.M., Larkin R.S.* // IEEE Trans. Med. Imaging. 1994. Vol. 13. N 4. P. 601–609.
- [17] *Аниелес А.А., Миронов С.П., Шульгин Д.Н., Сергиенко В.Б.* // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 3. P. 87–101.
- [18] *Germano G., Slomka P., Berman D.* // J. Nucl. Cardiology. 2007. Vol. 14. N 1. P. 25–35.
- [19] *Cuocolo A., Eur J.* // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. Vol. 38. N 10. P. 1887–1889.
- [20] *Savvopoulos C.A., Spyridonidis T., Papandrianos N., Vassilakos P.J., Alexopoulos D., Apostolopoulos D.J.* // J. Nucl. Cardiology. 2014. Vol. 21. N 3. P. 519–531.