

Разработка моделей „виртуальных пациентов“ для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ

© М.А. Гурко, Н.В. Денисова

Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН,
630090 Новосибирск, Россия
e-mail: m.gurko@alumni.nsu.ru

Поступило в Редакцию 10 июля 2024 г.

В окончательной редакции 14 октября 2024 г.

Принято к публикации 21 октября 2024 г.

Актуальной задачей метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ), является разработка количественной оценки полученных изображений патологических областей и оптимизация протокола процедуры обследования пациентов этим методом. Решение этих задач требует большого количества исследований. Развитие метода математического моделирования является актуальной задачей в области ядерной медицины в связи с этическими ограничениями из-за лучевой нагрузки. Для решения этой задачи необходимо создать модели „виртуальных пациентов“, описывающих распределение введенного радиофармпрепарата в органах и тканях, а также его накопление в патологических очагах. Представлены подходы к созданию математических моделей пациентов (фантомов) для исследований диагностической точности метода ОФЭКТ, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Разработаны два подхода к созданию моделей „виртуальных пациентов“. Первый подход Constructive Solid Geometry (CSG), основанный на уравнениях аналитической геометрии, конструирует модели среднестатистического пациента. Второй подход создает так называемые „цифровые двойники“ на основе сегментации клинических ОФЭКТ/КТ изображений реальных пациентов. Фантомы CSG были успешно применены в имитационном моделировании, направленном на исследования и решения общих проблем визуализации методом ОФЭКТ/КТ. К таким проблемам относятся исследования оптимальных параметров протокола сбора данных, проблема ложного апикального дефекта в ядерной кардиологии. „Цифровые двойники“ позволяют наиболее точно моделировать клинические случаи и оценивать ошибки на реконструированных изображениях. Оба подхода к созданию моделей „виртуальных пациентов“ имеют свою нишу исследовательской работы. Задачи, для решения которых необходимо провести большое количество испытаний с варьированием нескольких анатомических параметров (например, габитус пациента, угловая ориентация, толщина стенок и размер миокарда левого желудочка), наиболее оптимально исследовать с использованием геометрических CSG-моделей. „Цифровые двойники“ должны использоваться при исследовании реальных клинических случаев, а также для верификации решений и выводов, полученных в исследованиях с использованием CSG-моделей.

Ключевые слова: фантом, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, компьютерная томография, моделирование.

DOI: 10.61011/JTF.2025.04.60018.225-24

Введение

Математическое моделирование становится важным направлением современной медицины. Модели и методы, развитые в математической физике и вычислительной математике, успешно применяются для описания явлений и процессов в человеческом организме, подчиняющихся физическим законам. Большое многообразие и сложность этих процессов пока не позволяют создать комплексную модель человека. В моделировании человека обычно выделяют и исследуют какое-либо отдельное явление и в зависимости от поставленной задачи используют модели с разным уровнем описания (молекулярным, клеточным, органным). В литературе представлены математические модели, описывающие анатомическое строение человека с различными морфологическими характеристиками биологических тканей [1–3], а также модели, описывающие механику движения сердца

и дыхательную экскурсию [4–6], гемодинамику [7,8], кинетику распределения веществ (включая лекарства) в организме [9], динамику патологических процессов [10] и т.д.

Во многих задачах моделирования в области медицины возникает необходимость в математическом представлении анатомии человеческого тела или его отдельных частей. Цифровые модели анатомии человеческого тела (вычислительные фантомы) используются при моделировании физиологических процессов в организме человека и диагностических исследований пациентов, при подготовке к хирургическим операциям, а также в задачах лучевой и радионуклидной терапии [1–3]. Вычислительные фантомы создаются с использованием различных математических подходов и методов вычислительной техники. В ранних работах антропоморфные фантомы создавались на основе комбинаций геометрических фигур, описываемых уравнениями простран-

ственной геометрии. В англоязычной литературе этот метод получил название Constructive Solid Geometry (CSG). В 60-е годы в США был создан первый фантом MIRD (Medical Internal Radiation Dose), включающий 22 органа [11]. Позднее, в 80-е годы с помощью технологии CSG в ФРГ были созданы фантомы с гендерным отличием ADAM и EVA, близкие по строению к фантому MIRD [12]. Модели такого типа лишь очень схематично описывают анатомические органы и поэтому получили название стилизованных (stylized) фантомов. В 90-х годах началось активное развитие методов визуализации ядерной медицины — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Возникла необходимость в создании фантомов для медицинских исследований с внутренними источниками излучения. В эти годы в США в университете Северной Каролины на основе модели MIRD был развит первый фантом, специально предназначенный для исследований в ядерной кардиологии MCAT (Mathematical Cardiac-Torso) [13,14]. В России в НИИЯФ МГУ (г. Москва) был разработан фантом, включающий модели скелета и 19 внутренних органов [15]. Внешне этот фантом очень близок к фантому MIRD. В Институте теоретической и прикладной механики (г. Новосибирск) были разработаны математические фантомы для компьютерного моделирования в области ядерной медицины [16,17]. Эти фантомы отличались более высоким уровнем анатомического реализма по сравнению с фантомами, основанными на MIRD-модели.

С развитием технологий компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) начал применяться новый метод создания фантомов на основе клинических КТ и МРТ цифровых изображений. Для создания 3D-фантомов данные КТ и МРТ популяций пациентов, отобранных по гендерному, возрастному и весовому признакам, сегментируются, определяются статистически взвешенные размеры и контуры органов, а затем этим объектам назначаются необходимые для исследований свойства тканей. Подобные анатомические модели получили название „воксельные фантомы“. Одними из первых в мире начали разработку воксельных фантомов в Немецком исследовательском центре гигиены окружающей среды в группе под руководством профессора Maria Zankl [18,19]. Были разработаны именные воксельные фантомы DONNA, FRANK, HELGA, IRENE, GOLEM, LAURA. В России в 2010–2012 гг. в Институте атомной энергетики (г. Обнинск) были созданы воксельные фантомы отдельных частей человеческого тела: головы, позвоночного столба и нижних конечностей [20].

Аналогичный воксельный подход к созданию фантомов был развит в США при поддержке Национального Института Здоровья на основе фотографий срезов замороженного человеческого тела с использованием оптической техники высокого разрешения (Visible Human Project — VHP) [21,22]. В результате работы над этим проектом были созданы общедоступные трехмерные изображения мужского и женского тела человека. В России фантомы VHP использовались в исследованиях в группе Ю.В. Василевского [23].

Еще один метод конструирования вычислительных фантомов начал развиваться в начале 2000-х годов в США с помощью технологий компьютерной графики Boundary REPresentation (BREP). Создание таких фантомов основано на использовании метода неоднородных B-сплайнов (NURBS). Модели человека, созданные этим методом, в англоязычной литературе называют BREPphantoms или NURBS-based phantoms [24]. Фантомы строились на основе сегментации данных КТ. Границы органов затем определялись набором контрольных точек, на которые с помощью сплайнов натягивалась гладкая поверхность. Одним из наиболее востребованных фантомов этого класса является фантом XCAT (eXtended CArdiac-Torso) [25] для виртуальных компьютерных экспериментов в различных областях медицины. В России фантомы такого типа не развивались.

До недавнего времени все вышеперечисленные методы конструирования фантомов (за исключением VHP) были направлены на создание усредненных по популяции вычислительных фантомов. Как правило, создавались фантомы здоровых пациентов. Однако при исследованиях в области визуализации опухолевых поражений, при подготовке к хирургическим операциям, а также в задачах радионуклидной терапии необходимы персонализированные фантомы, которые реалистично представляют конкретных пациентов с патологиями, чтобы отражать анатомические вариации реальных клинических случаев и сценариев. В последние годы появляется все больше работ по созданию персонализированных фантомов — „цифровых двойников“, описывающих анатомические структуры на основе данных КТ и МРТ реальных пациентов. Однако в области ядерной медицины фантом должен описывать распределение введенного радиофармпрепарата, которое обычно не совпадает с анатомическими структурами. Таких работ практически нет.

Необходимость в таких фантомах связана с развитием метода ОФЭКТ/КТ. С момента появления в клиниках в середине 90-х годов до примерно 2010-го года этот диагностический метод использовался для определения наличия или отсутствия патологических очагов без их количественной оценки. Количественная оценка очень важна в онкологии, поскольку она позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования, динамически оценивать эффективность проведенной терапии. Развитие программ математической обработки и технологий измерения в методе ОФЭКТ привели к тому, что потенциально количественная оценка представляется возможной. Еще одной важной задачей является оптимизация протокола обследований с целью сокращения времени процедуры, в течение которого пациент должен лежать неподвижно. Однако решение этих задач требует большого количества исследований. Клинические методы ограничены в проведении таких исследований из-за лучевой нагрузки и отсутствия эталона для оценки точности полученных изображений. Идеальным методом для проведения ис-

следований точности количественной оценки и оптимизации протокола является математическое имитационное моделирование с использованием цифровых моделей пациентов. В Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича и в Лаборатории моделирования в ядерной медицине Новосибирского государственного университета в течение последних нескольких лет разрабатывается программный комплекс (ПК) „Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ“. Этот ПК включает модуль „Виртуальный пациент“, основанный на создании математических цифровых моделей пациентов. В течение примерно десяти лет был пройден путь от создания CSG-фантомов на основе уравнений аналитической геометрии до персонализированных „цифровых двойников“ реальных пациентов. В настоящей работе представлены подходы к созданию математических моделей пациентов (фантомов) для исследований диагностической точности метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Цель настоящей работы состоит в том, чтобы представить различные подходы к созданию математических моделей пациентов (фантомов) и продемонстрировать их успешное применение в имитационных испытаниях метода ОФЭКТ/КТ, выполненных совместно с клиническими исследованиями реальных пациентов.

1. Методы

1.1. Особенности построения моделей „виртуальных пациентов“ (фантомов) в ядерной медицине

При проведении диагностических исследований методом ОФЭКТ пациенту вводится специализированный радиофармпрепарат (РФП), который селективно накапливается (либо, наоборот, селективно не накапливается) в патологических очагах. В связи с развитием радионуклидной терапии актуальной задачей является точная количественная оценка накопленной активности в патологических очагах. Исследования, направленные на решение этой задачи, ведутся преимущественно с использованием стандартизированных вещественных фантомов NEMA, включающего 6 сфер разного диаметра, имитирующих опухолевые очаги [26]. Однако проведение таких „натурных“ клинических исследований ограничено из-за радиационного воздействия, а также из-за высокой стоимости таких экспериментов. Кроме того, очаги в фантоме NEMA представлены равномерным распределением РФП, в то время как большинство реальных поражений гетерогенно. Поэтому в ядерной медицине актуальной задачей является развитие метода имитационного математического моделирования.

В наших исследованиях была развита следующая общая схема построения фантома для моделирования метода ОФЭКТ/КТ. Вначале создается базовый анатомический фантом, который описывает анатомическое строение пациента. Накопление РФП в очагах поражений

обычно не совпадает с анатомическими структурами, поэтому дополнительно строится модель распределения введенного РФП в органах и тканях, которая называется „картой активности“. Кроме того, для расчета переноса гамма-излучения в биологических тканях разной плотности создается 3D-„карта ослабления“, которая описывает коэффициенты ослабления для гамма-квантов с разными значениями энергий. Построение „карты активности“ и „карты ослабления“ на основе базового анатомического фантома является особенностью построения вычислительных фантомов для исследований в области диагностической ядерной медицины в отличие от КТ и МРТ. При разработке программного комплекса ПК „Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ“ использовались два подхода к созданию моделей „виртуальных пациентов“. Первый подход основан на технологии CSG, второй подход основан на сегментации клинических ОФЭКТ/КТ изображений с использованием программного пакета 3D-Slicer [27]. Фактически в обоих случаях создавались цифровые воксельные фантомы. Различие состоит в том, что в первом подходе поверхности (границы), разделяющие анатомические структуры с различными характеристиками, строились на основе уравнений аналитической геометрии. Во втором подходе границы между органами определялись с использованием методов сегментации клинических ОФЭКТ/КТ изображений.

1.2. Разработка моделей „виртуальных пациентов“ на основе технологии CSG и их применение в исследованиях

Созданы две базовые математические CSG-модели „виртуальных пациентов“ с использованием уравнений аналитической геометрии. Первая модель, математическая модель торса (ММТ), представленная на рис. 1, описывает органы грудной клетки среднестатистического пациента мужского пола в положении с поднятыми вверх руками. Для построения анатомических структур этого фантома использовался метод Constructive Solid Geometry (CSG), основанный на применении алгебраических уравнений первого и второго порядков в дискретном представлении на сетке $128 \times 128 \times 128$ в декартовой системе координат. Модель ММТ создавалась для исследований в области ядерной кардиологии, поэтому важным моментом было правильное пространственное положение и угловая ориентация длинной оси левого желудочка (ЛЖ) сердца. Анатомические параметры, такие как размеры органов, их положение и ориентация определялись с помощью данных, представленных в Атласе анатомии [28]. На рис. 2 показаны некоторые сегменты фантома ММТ: часть костной системы, лопатки, сердце и почки.

Важной особенностью моделирования в ядерной медицине является необходимость создать „карту активности“ и „карту ослабления“ базового фантома. При этом нужно учитывать характеристики и свойства конкретного РФП. На рис. 3 представлены срезы трехмерных

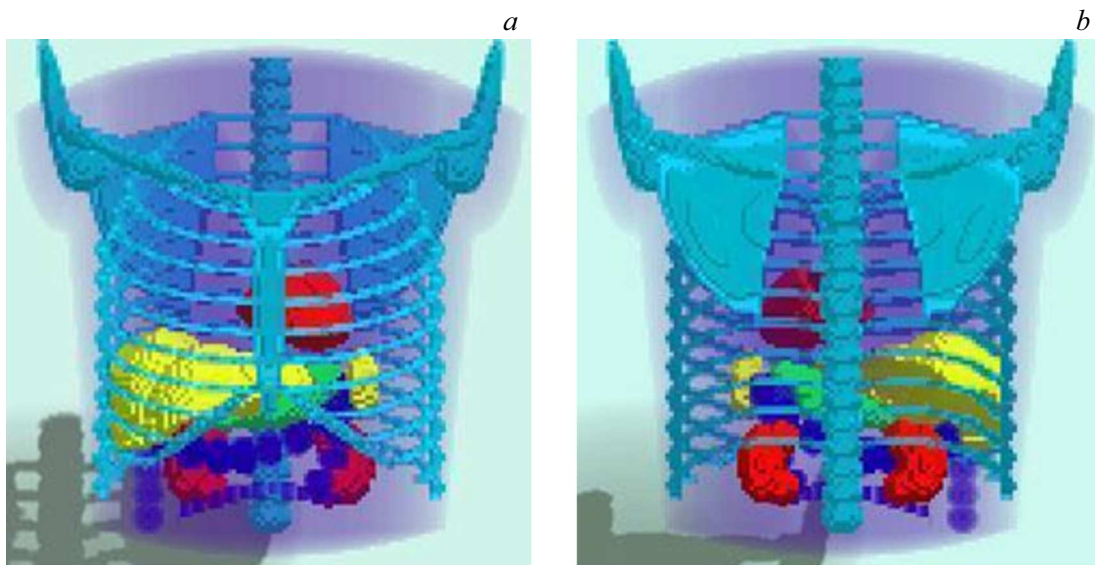


Рис. 1. Трехмерный фантом ММТ, имитирующий анатомическое строение среднестатистического пациента мужского пола в положении с поднятыми вверх руками. Вид спереди (*a*), вид сзади (*b*).

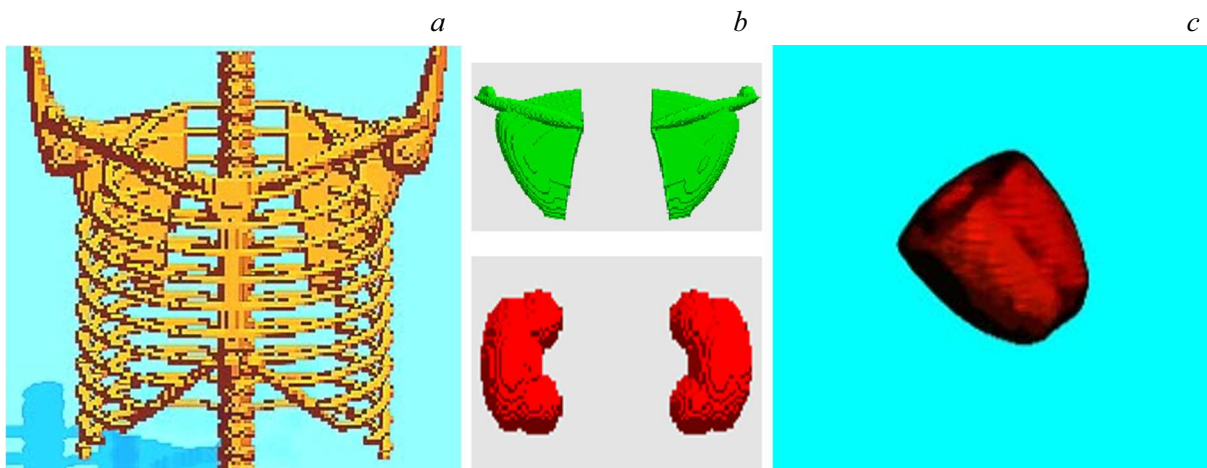


Рис. 2. Вид отдельных анатомических структур фантома ММТ, построенных на основе уравнений аналитической геометрии (метод CSG). *a* — костная система грудной клетки, *b* — лопатки (сверху), почки (снизу), *c* — миокард левого и правого желудочков сердца.

„карта активности“, которая описывает распределение РФП ^{99m}Tc -МИБИ, и „карты ослабления“, сгенерированные на основе модели ММТ. Для создания „карты активности“ использовались клинические данные ОФЭКТ исследований пациентов. В качестве примера на рис. 4 представлены некоторые из использованных при построении фантома ММТ клинических изображений, предоставленных НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова. Стрелки указывают на средние значения активности в единицах импульс/воксель в миокарде ЛЖ (*a*), печени (*b*) и в жировых тканях (*c*). Эти значения зависят от введенной дозы РФП, времени сбора данных на каждом угле поворота гамма-камеры. Поэтому при создании „карты активности“ всегда задавались относительные безразмерные значения активности. Для фанто-

ма ММТ эти данные представлены в работе [29]. Для полученной „карты активности“ проекционные данные рассчитываются таким образом, что общее число гамма-квантов, зарегистрированных в процессе моделирования, приблизительно равно общему числу гамма-квантов, зарегистрированных при клиническом обследовании. Таким образом, в процессе моделирования достигается равная клиническому случаю величина пуассоновского шума.

При создании „карты ослабления“ в фантоме ММТ выделялись четыре среды: воздух, кости, мягкие и жировые ткани. Значения коэффициентов ослабления в этих средах для гамма-квантов с энергией 140 keV, испускаемых радионуклидом ^{99m}Tc , рассчитывались исходя из состава материалов, взятых из отчета ICRU-44 [30].

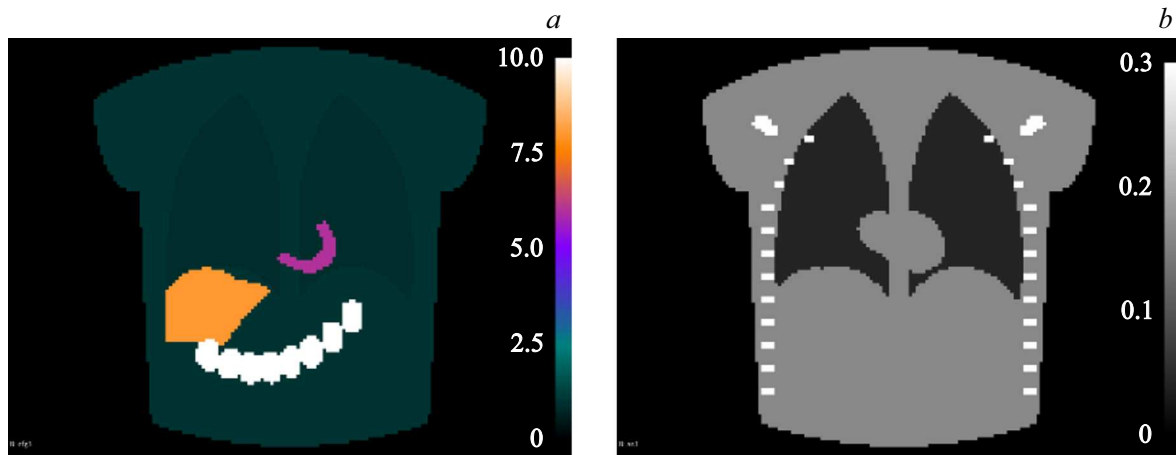


Рис. 3. Коронарный срез „карты активности“, описывающей 3D-распределение РФП ^{99m}Tc -МИБИ в фантоме ММТ (а), коронарный срез „карты ослабления“ фантома ММТ (б).

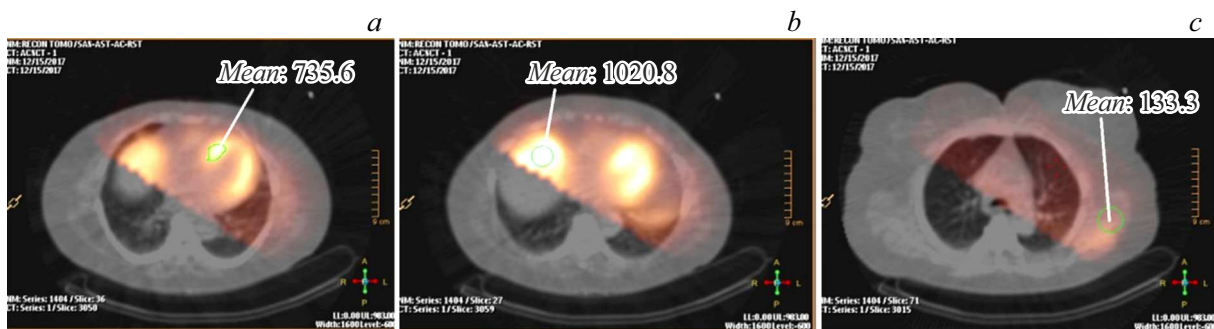


Рис. 4. Клинические ОФЭКТ/КТ изображения. Представлены аксиальные срезы с указанными значениями накопленной активности в единицах импульс/воксель в миокарде ЛЖ (а), печени (б) и в жировых тканях (с). Клинические изображения предоставлены НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (г. Москва). Изображения получены на Philips BrightView XCT SPECT/CT hybrid system.

Коэффициенты ослабления для данных материалов рассчитывались путем интерполяции таблиц, основанных на NIST XCOM [31]. Для вычисления коэффициента ослабления костными структурами использовались данные для материала В 100 Bone Equivalent Plastic, поскольку его коэффициент ослабления подобран таким образом, чтобы соответствовать среднему коэффициенту ослабления основных составляющих костей — кортикальной и губчатой части. Легкие моделировались как Lung Tissue с плотностью равной плотности воздуха. Именно „карта активности“ и „карта ослабления“ представляют „виртуального пациента“ при имитационном моделировании процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ. Все исследования в области ядерной кардиологии выполнялись совместно с врачами-радиологами НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова [32,33].

Вторая модель, математическая модель всего тела (ММВ), описывает „виртуального пациента“ в полный рост с опущенными вниз руками на дискретной сетке $128 \times 128 \times 384$. Эта модель представлена на рис. 5, а. На рис. 5, б представлена модель скелетной части фантома ММВ. Следует отметить, что метод CSG позволяет модифицировать созданные фантомы для модели-

рования пациентов с другим анатомическим строением. В качестве примера на рис. 6, а показано клиническое плоскостное изображение костной системы подростка, полученное скинтиграфическим методом. Для моделирования этого клинического случая скелет „взрослого фантома“, представленный на рис. 5, б, был перестроен и представлен на рис. 6, б. Видна существенная разница в форме грудной клетки между рис. 5, б и 6, б, соответствующих взрослому и подростку. Такие анатомические вариации осуществляются в фантомах, построенных на основе метода CSG, достаточно просто. Необходимо изменить коэффициенты в уравнениях аналитической геометрии, описывающих органы и кости таких фантомов. В работе [32] при исследовании причины появления ложного апикального дефекта на клинических ОФЭКТ/КТ изображениях в фантоме ММТ варьировались положение, размер и толщина стенок миокарда ЛЖ. Результаты этих исследований представлены в работе [32]. Фантомы ММТ и ММВ были верифицированы путем сравнения с клиническими данными НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова и НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Эти фантомы успешно использовались для исследования медицинских проблем общего характера. Однако в задачах количе-

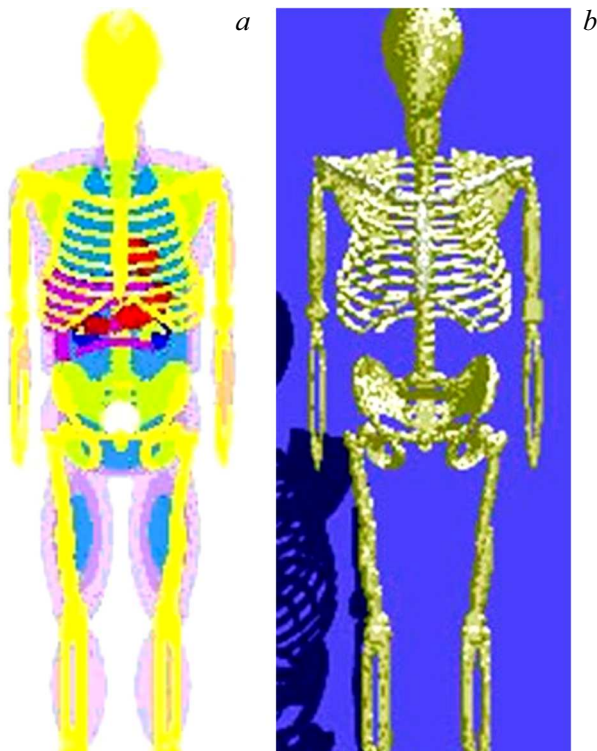


Рис. 5. Трехмерный фантом ММВ, построенный на основе уравнений аналитической геометрии — вид спереди (*a*), костная система фантома ММВ (*b*).

ственной ОФЭКТ и радионуклидной терапии необходимы персонализированные фантомы, которые реалистично представляют конкретных пациентов, чтобы отражать анатомические вариации реальных клинических случаев и сценариев.

1.3. Разработка персонализированных моделей „виртуальных пациентов“ на основе сегментации клинических изображений и их применение в исследованиях

Реалистичные имитационные исследования в диагностической ядерной медицине требуют репрезентативных моделей пациентов с патологиями. В разд. 1.3 представлен метод создания персонализированных вычислительных фантомов — „цифровых двойников“ реальных пациентов. Метод основан на использовании программного пакета 3D Slicer, который находится в открытом доступе и широко используется исследователями в области медицины [27]. 3D Slicer предоставляет возможность работать непосредственно с клиническими данными в формате DICOM. В наших исследованиях осуществлялась ручная сегментация ОФЭКТ/КТ изображений с помощью модуля Segment Editor. Сегментация изображения — это метод разбиения цифрового изображения на отдельные подгруппы, которые называются сегментами изображения. Затем всем вокселям, принадлежащим к

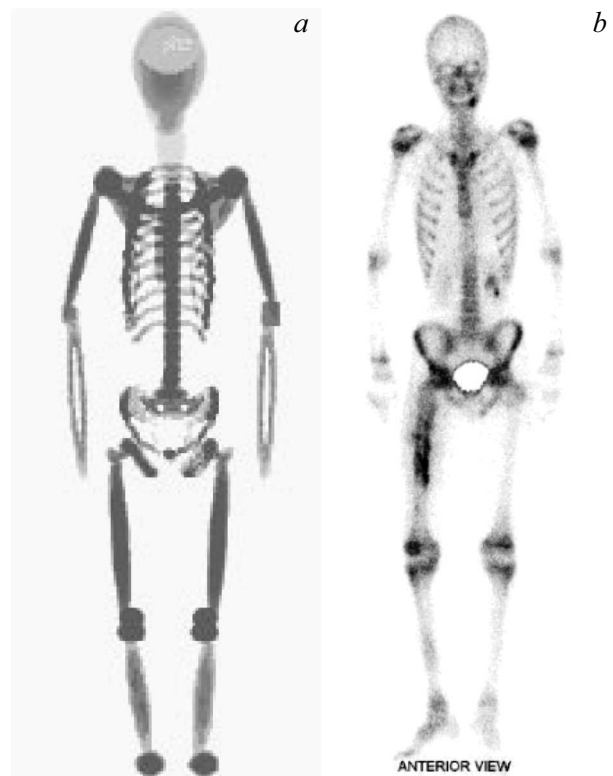


Рис. 6. Клиническое плоскостное изображение костной системы подростка, полученное в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина сцинтиграфическим методом (*a*); для моделирования данного клинического случая скелет „взрослого фантома“, представленный на рис. 5, *b*, был преобразован в „скелет подростка“ (*b*).

одному и тому же сегменту, назначается одинаковое значение (метка). К наиболее практичным инструментам на этом этапе можно отнести обычные средства оконтуривания (paint, erase), межслойного заполнения (fill between slices) и сглаживания (smoothing). Выделенные сегменты далее могут быть использованы инструментом mask volume для заполнения изображений заданными значениями, например, для создания 3D „карты ослабления“ или 3D „карты накопления РФП“.

Для создания базовой анатомической модели использовались данные КТ. Изображения КТ представляют собой трехмерную матрицу чисел Хаунсфильда (HU), обозначающих коэффициенты ослабления рентгеновского излучения в веществе. Для воздуха $HU = -1000$, для воды $HU = 0$. Мягкие ткани и кости имеют значения HU выше 0, жировые ткани могут иметь значения от -150 и выше. Инструмент Threshold позволяет задавать нижнее и верхнее пороговые значения HU, поэтому, используя его, можно выделять различные структуры. В наших исследованиях с помощью инструмента Threshold обычно выделялись легкие, кости, жировые и мягкие ткани. На основе этой модели с помощью модуля mask volume генерировалась „карта ослабления“. „Карта активности“ создавалась с помощью клинических ОФЭКТ изображений. Основная проблема состояла в

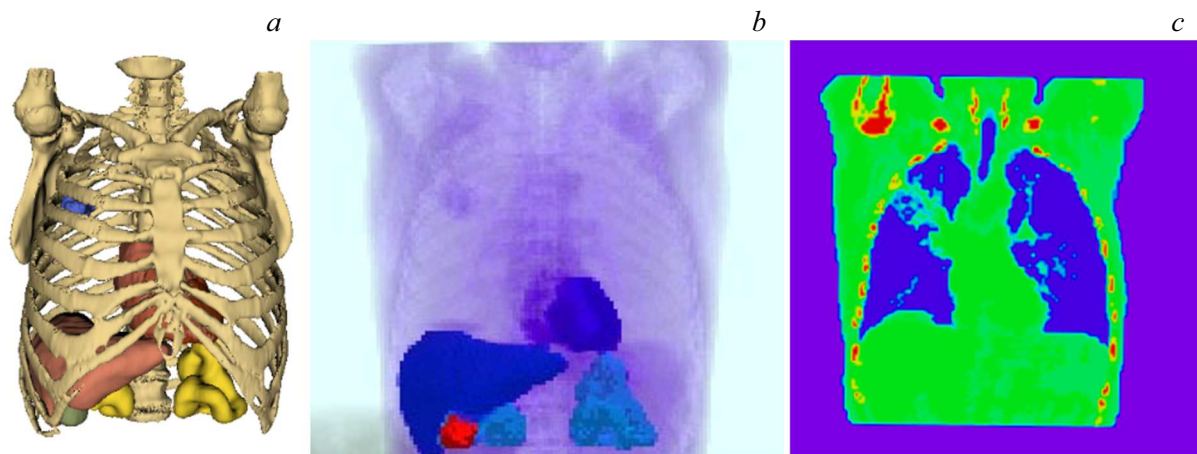


Рис. 7. Персонализированный базовый фантом — „виртуальный пациент“, созданный на основе клинических данных ОФЭКТ/КТ сканирования реального пациента с опухолевым поражением в верхней доле правого легкого. Для наглядности мягкие ткани и легкие отсутствуют на этом изображении (а). „Карта активности“, описывающая распределение препарата ^{99m}Tc -МИБИ в базовом фантоме (б). Коронарный срез трехмерной „карты ослабления“ (с). Клинические изображения ОФЭКТ/КТ предоставлены НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

определении границ очагов поражений и задании их неоднородности. В разд. 1.3 представлены „цифровые двойники“ пациентов, развитые для исследований в рамках программного пакета „Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ“.

„Цифровой двойник“ органов грудной клетки пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого был создан на основе клинических данных, предоставленных НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск). В отделении ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина пациенту с диагнозом „Периферический рак верхней доли правого легкого Т3N1Mo PIAst. ДН 2“ было проведено ОФЭКТ/КТ с $600\text{ МБк } ^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Исследование выполнено на аппарате ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с параметрами матрицы 128×128 пикселей, 30 секунд на кадр, оборот каждого детектора 180° . На рис. 7,а представлен базовый воксельный фантом этого пациента, сгенерированный на основе КТ изображений. В верхней доле правого легкого синим цветом выделен опухолевый очаг. Фантом задан на сетке $128 \times 128 \times 128$ в декартовой системе координат. Размер стороны вокселя в плоскости поперечного сечения составлял 4.4 мм. Цифровая „карта активности“ этого пациента создавалась с помощью клинических ОФЭКТ изображений. Значения накопленной активности в единицах импульс/воксел определялись из клинических реконструированных изображений реального пациента в плоскостях (axial, coronal, sagittal), как средние значения по выделенной области (органу). Однако значения активности и соотношения между значениями накопления в разных органах (в частности, отношение „опухоль/фон“) на клинических ОФЭКТ изображениях могут не соответствовать истинным отношениям накопления. Это обусловлено ошибками реконструкции, особенно небольших очагов со скачками накопления РФП. Ошибки возникают из-за ограничений

современных алгоритмов реконструкции изображений, а также отсутствия поправок на рассеяние гамма-излучения РФП в тканях организма, на эффекты частичного объема и мертвого времени регистрации импульсов. В этом смысле более правильно ориентироваться на клинические измеренные „сырые“ данные. Поэтому с „карты активности“ фантома методом Монте-Карло рассчитывались „сырые“ данные, которые сравнивались с клиническими „сырыми“ данными, полученными с реального пациента.

Метод Монте-Карло подразумевает физически корректное моделирование процедуры сбора проекционных данных, поскольку он генерирует историю гамма-квантов на основе генератора случайных чисел. При моделировании методом Монте-Карло учитываются все основные вероятностные процессы, происходящие с гамма-квантом, начиная от времени и направления его испускания, заканчивая процессами рассеяния, поглощения и регистрации детектором. Из сгенерированной истории множества гамма-квантов путем статистической обработки формируются проекционные данные, которые на данный момент считаются наиболее приближенными к клиническим испытаниям. Более подробное описание применения метода Монте-Карло представлено в работе [29].

По результатам сравнения клинических и смоделированных проекционных данных вводились соответствующие поправки в „карту активности“. Для подобных оценок использовались преимущественно „сырые“ данные, поскольку они лишены ошибок реконструкции. Величина таких поправок оценивалась по средней величине активности в областях интереса и сильно зависела от размера данных областей. Так, для опухолевого образования в верхней доле правого легкого на фантоме, представленном в работе [34] и на рис. 7,а, пришлось увеличить активность ~ 5 в раз. При этом в крупных

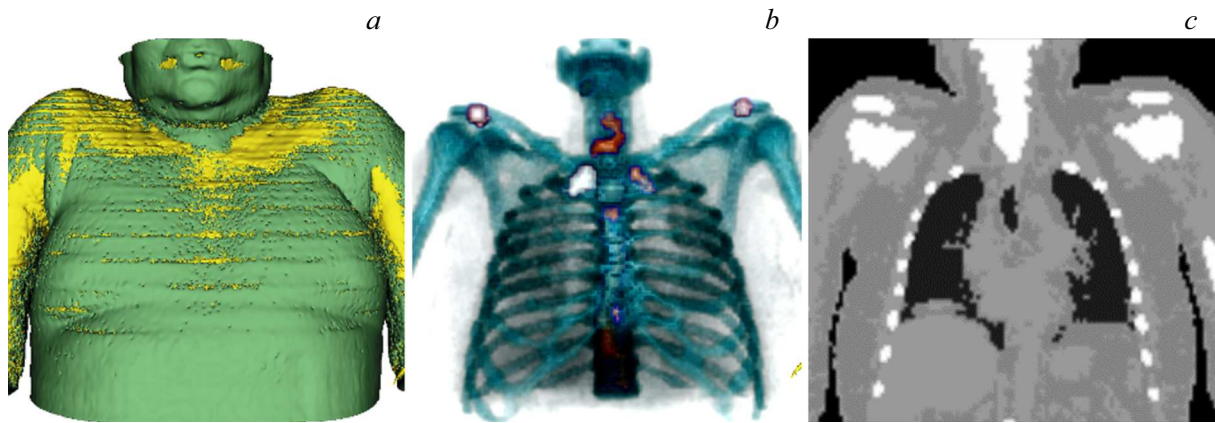


Рис. 8. „Цифровой двойник“ пациента с метастатическим поражением костной системы. Показан внешний вид базового анатомического фантома (*a*), его трехмерная „карта активности“, описывающая распределение препарата пирфотех ^{99m}Tc (*b*), и один из коронарных срезов „карты ослабления“ (*c*). Клинические изображения ОФЭКТ/КТ предоставлены НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

областях, таких как печень, поправки обычно не требуются.

На рис. 7, *b* представлена „карта активности“ с опухолевым очагом в верхней доле правого легкого. Для создания „карты ослабления“ в базовом цифровом фантоме было выбрано 5 типов структур: воздух, легкие, кости, мягкие и жировые ткани. На рис. 7, *c* показан фронтальный срез трехмерной „карты ослабления“. Исследования с применением этого фантома и полученные результаты описаны в работе [34].

Следующий „цифровой двойник“ был развит для случая пациента с поражением костной системы. На рис. 8 показан базовый анатомический фантом, его трехмерная „карта активности“ и один из коронарных срезов „карты ослабления“. Этот фантом был создан на основе клинических данных, предоставленных НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Пациенту было проведено ОФЭКТ/КТ с РФП пирфотех — ^{99m}Tc . Этот препарат после внутривенного введения активно поглощается в костях, накапливаясь в очагах патологических изменений скелета, поэтому на изображении трехмерной „карты активности“ (рис. 8, *b*) практически не видно мягких тканей. Первые предварительные результаты моделирования показали хорошее согласие между клиническими реконструированными ОФЭКТ изображениями реального пациента и изображениями, полученными в имитационном моделировании с использованием развитого фантома. Сравнение двух коронарных сечений реконструированных изображений, полученных в клинических ОФЭКТ/КТ исследованиях и виртуальных испытаниях, представлено на рис. 9.

Создание моделей „виртуальных пациентов“ в педиатрии имеет большое значение для исследований проблем, связанных с количественными оценками накопленной активности в очагах при ОФЭКТ обследовании с $^{123}\text{I-MIBG}$, а также для расчета поглощенных доз. С помощью вышеописанной технологии на основе программного пакета 3D Slicer был создан „цифровой

двойник“ пациента 4-х лет. Клинические данные были предоставлены НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. На рис. 10 представлена „карта активности“, описывающая распределение препарата $^{123}\text{I-MIBG}$ в органах „виртуального пациента“ и его „карта ослабления“. На рис. 11 показано сравнение изображений в одном и том же коронарном сечении, полученных при клиническом обследовании реального пациента и при реконструкции сырых данных, насчитанных для „виртуального пациента“.

2. Результаты и обсуждение

Современный тренд в развитии метода ОФЭКТ/КТ состоит в переходе от качественных к количественным оценкам накопленной активности в очагах поражений. Количественный подход становится мощным инструментом в оценке стадии заболевания и ведении пациента. Однако для перехода к количественной ОФЭКТ недостаточно стандартной калибровки систем ОФЭКТ для конкретного радионуклида. Существуют математические проблемы алгоритмов реконструкции, которые мало обсуждаются в литературе, но без решения которых невозможно говорить о диагностической точности количественного метода ОФЭКТ. Одной из нерешенных проблем являются краевые артефакты на изображениях патологических очагов. Анализ литературы показывает, что исследования этих проблем в настоящее время проводятся преимущественно в „натурных“ экспериментах с использованием вещественного фантома тела пациента NEMA [35]. Фантом включает 6 сфер разного диаметра, имитирующих опухолевые очаги. Однако этот фантом не отражает многообразие различных клинических случаев, гетерогенность очагов, а проведение измерений ограничено из-за лучевой нагрузки на исследователей и высокой стоимости. Метод математического моделирования представляет перспективную альтернативу таким экспериментам. В виртуальных испытаниях реальный пациент

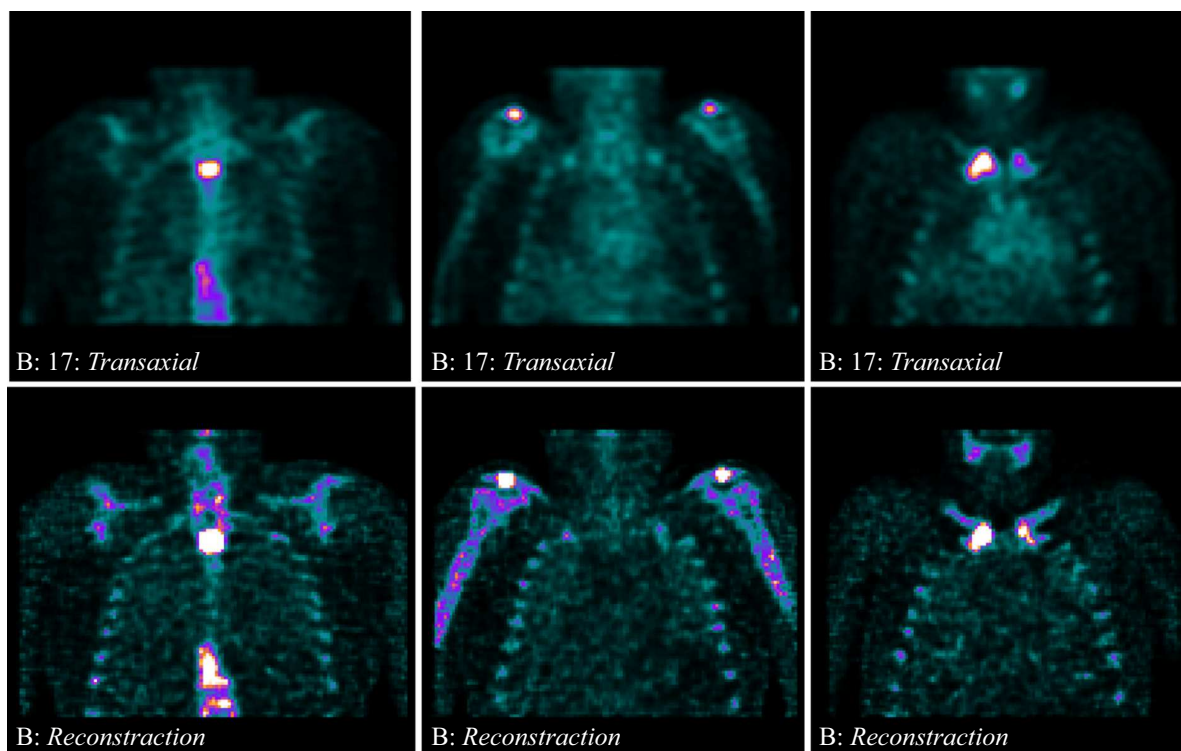


Рис. 9. Сравнение реконструированных изображений, полученных в клинических ОФЭКТ/КТ исследованиях и виртуальных испытаниях. Клинические изображения в трех выделенных коронарных сечениях показаны в верхнем ряду, результаты моделирования в аналогичных сечениях представлены в нижнем ряду.

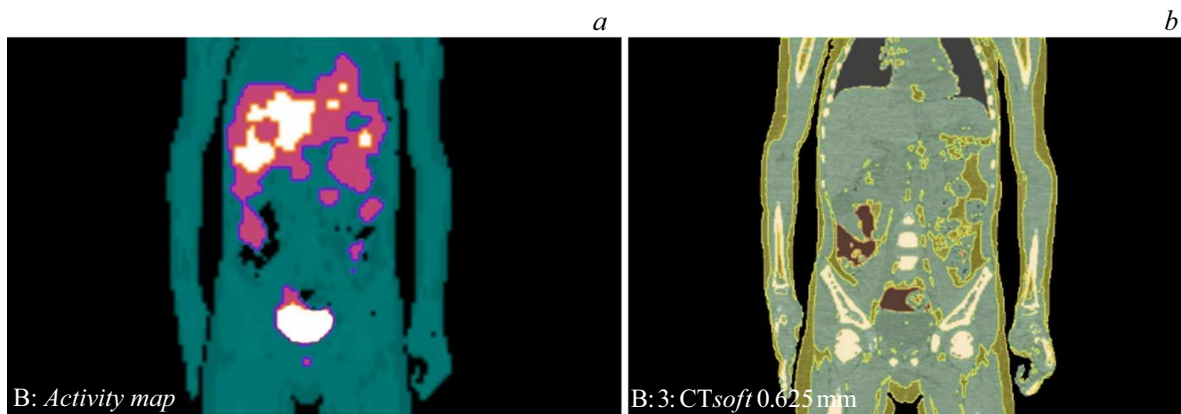


Рис. 10. „Цифровой двойник“ пациента в ядерной педиатрии. Показан коронарный срез трехмерной „карты активности“, описывающей распределение препарата ^{123}I -MIBG (a) и коронарный срез „карты ослабления“ (b). Клинические изображения ОФЭКТ/КТ предоставлены НМИЦ онкологии, гематологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (г. Москва).

заменяется его математической моделью. Преимущество имитационных исследований по сравнению с клиническими испытаниями заключается в наличии фантома с известной „картой активности“, которая является эталоном для количественной оценки реконструированных изображений.

В настоящей работе представлены два подхода к созданию модели пациента:

1) разработка программ конструирования популяционных фантомов с помощью уравнений аналитической геометрии (CSG-технологии);

2) разработка персонализированных моделей — „цифровых двойников“ — на основе сегментирования клинических данных реальных пациентов с использованием программного комплекса 3D Slicer.

Оба типа фантомов успешно прошли испытания в имитационном моделировании, приближенном к клинической практике. Следует отметить, что результаты вычислительных „виртуальных испытаний“, выполненных по клиническому протоколу, демонстрировали те же артефакты (ошибки), которые наблюдались на клинических изображениях. В работе [32] были выполнены

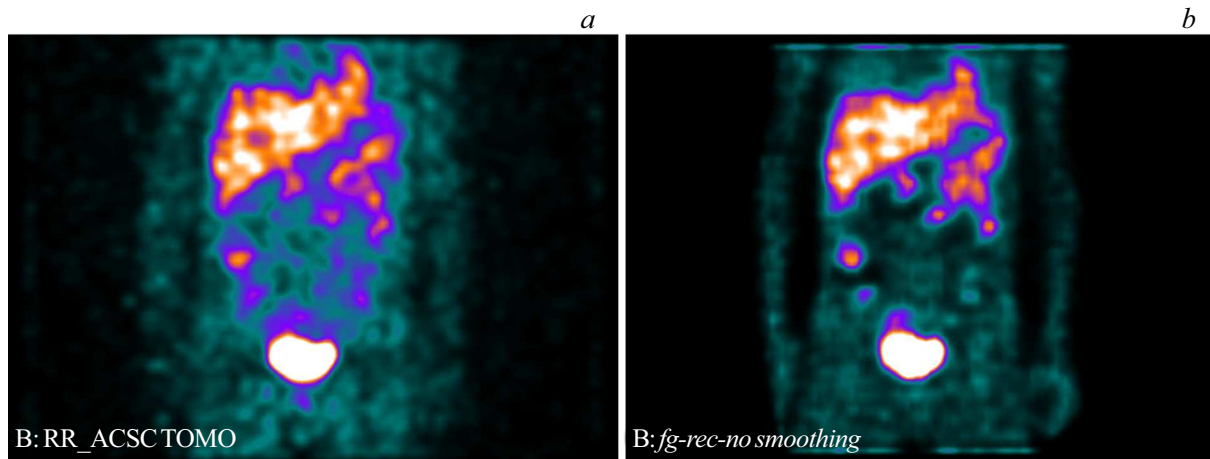


Рис. 11. Сравнение реконструированных изображений, полученных в клинических ОФЭКТ/КТ исследованиях и виртуальных испытаниях. Клиническое изображение в выделенном коронарном сечении (а), результаты моделирования в аналогичном сечении (b).

исследования ложного апикального дефекта с использованием фантома ММТ, представленного на рис. 1–3. Ложный апикальный дефект на изображениях миокарда ЛЖ наблюдается примерно у 60 % пациентов. Возникает вопрос: от чего зависит его появление? Было проведено около тысячи (!) численных экспериментов, имитирующих процедуру обследования перфузии миокарда методом ОФЭКТ/КТ. При этом варьировались размеры и угловая ориентация ЛЖ, толщина его стенок, габитус пациента. В таких исследованиях имеют преимущество фантомы типа CSG, в которых можно легко варьировать анатомические параметры за счет изменения коэффициентов в соответствующих уравнениях. В работе [33] фантом ММТ использовался для оценки диагностической точности разных подходов в методологии „полярной карты“ к оценке состояния миокарда ЛЖ в ядерной кардиологии. Результаты и оценки, полученные в имитационном моделировании, соответствовали выводам ведущих клиницистов в данной области исследований. Математический фантом на основе CSG использовался в работе [36] для имитационного моделирования диагностических исследований методом ОФЭКТ/КТ одиночных опухолевых очагов в ядерной онкологии. Результаты моделирования выявили появление краевых артефактов, аналогичных тем, которые наблюдались на клинических ОФЭКТ изображениях опухолевых очагов.

„Цифровые двойники“, такие как представлен на рис. 7, позволяют наиболее точно моделировать клинические случаи и оценивать ошибки на реконструированных изображениях, однако варьировать размеры и положение органов в них практически невозможно. Дальнейшая методология работы с фантомами может быть выстроена следующим образом: общие проблемы исследуются с применением усредненных фантомов CSG, а полученные в этих исследованиях результаты и выводы должны быть верифицированы на клинических случаях с использованием „цифровых двойников“.

Заключение

В связи с развитием методов текстурного анализа изображений и разработкой программных комплексов сегментации медицинских изображений в последние годы в области медицины наметилась тенденция к созданию персонализированных фантомов — „цифровых двойников“ — на основе данных КТ и МРТ данных реальных пациентов. Эти фантомы описывают анатомические структуры с различными морфологическими свойствами. Модели „виртуальных пациентов“ в ядерной медицине сильно отличаются от анатомических моделей КТ и МРТ. Особенностью таких фантомов является необходимость создания „карты активности“, не совпадающей с анатомическим строением, а также „карты ослабления“. В работе развиты два подхода к созданию моделей „виртуальных пациентов“ для проведения виртуальных компьютерных испытаний визуализации методом ОФЭКТ/КТ. Первый подход представляет усовершенствованные фантомы CSG, продемонстрировавшие хорошие результаты в имитационных испытаниях, в которых необходимо варьировать анатомические параметры. В рамках второго подхода впервые предложены методы конструирования „цифровых двойников“ на основе клинических данных реальных пациентов. В дальнейших исследованиях проблемы общего характера метода ОФЭКТ/КТ (краевые артефакты, количественная оценка накопления активности в патологических очагах и т.п.) могут исследоваться с использованием усредненных фантомов CSG, а полученные в этих исследованиях результаты и выводы должны быть верифицированы на реальных клинических случаях с использованием „цифровых двойников“.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за сотрудничество и предоставленные клинические данные С.М. Минину,

к.м.н., научному сотруднику Научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии института онкологии и нейрохирургии ФГБУ „НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина“ (г. Новосибирск); Ж.Ж. Анашбаеву, врачу-радиологу отделения радиотерапии ФГБУ „НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина“ (г. Новосибирск); Ю.Н. Ликарю, зав. отделением ПЭТ и радионуклидной диагностики ФГБУ „НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева“ Минздрава России (г. Москва); А.А. Аншелесу, д.м.н., ведущему научному сотруднику отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии „НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова“ (г. Москва); В.Б. Сергиенко, д.м.н., руководителю отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, „НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова“ (г. Москва).

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания ИТПМ СО РАН (номер гос. регистрации: 124021400036-7).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] W. Kainz, E. Neufeld, W.E. Bolch, C.G. Graff, C.H. Kim, N. Kuster, B. Lloyd, T. Morrison, P. Segars, Y.S. Yeom, M. Zankl, X.G. Xu, B.M.W. Tsui. *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.*, **3**(1), 1 (2019). DOI: 10.1109/TRPMS.2018.2883437
- [2] Н.В. Денисова. *Медицинская радиология и медицинская безопасность*, **67**(6), 51 (2022).
- [3] E. Abadi, W.P. Segars, B.M.W. Tsui, P.E. Kinahan, N. Bottenus, A.F. Frangi, A. Maidment, J. Lo, E. Samei. *J. Med. Imag.*, **7**(04), 1 (2020). DOI: 10.1117/1.JMI.7.4.042805
- [4] П.С. Гольшева, А.Е. Медведев. *Прикл. мех. техн. физ.*, **64**(6), (2023). DOI: 10.15372/PMTF202315319 [P.S. Golsheva, A.E. Medvedev. *J. Appl. Mech. Tech. Phys.*, **64**(6), 1041–5 (2023). DOI: 10.1134/S0021894423060147]
- [5] P. Morais, J.M.R.S. Tavares, S. Queirós, F. Veloso, J. D'hooge, J.L. Vilaça. *Med. Phys.*, **44**(11), 5638–49 (2017). DOI: 10.1002/mp.12559
- [6] J. Yao, S. Chen, J.M. Guccione. *Bioengineering*, **9**(8), 334 (2022). DOI: 10.3390/bioengineering9080334
- [7] А. Чупахин, А. Черевко, А. Хе, Н. Телегина, А. Кривошапкин, К. Орлов, В. Панарин, В. Баранов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, **16**(4), (2012). DOI: 10.21688/1681-3472-2012-4-27-31
- [8] Ю.В. Василевский, С.С. Симаков, Т.М. Гамилов, В.Ю. Саламатова, Т.К. Добросердова, Г.В. Копытов, О.Н. Богданов, А.А. Данилов, М.А. Дергачёв, Д.Д. Добровольский, О.Н. Косухин, Е.В. Ларина, Е.Ю. Мычка, В.Ю. Харин, К.В. Чеснокова, А.А. Шипилов. *Компьютерные исследования и моделирование*, **14**(4), (2022). DOI: 10.20537/2076-7633-2022-14-4-911-930
- [9] R.M. Reilly. *The Fundamental Principles of Compartmental Pharmacokinetics Illustrated by Radiopharmaceuticals Commonly Used in Nuclear Medicine Continuing Education for Nuclear Pharmacists And Nuclear Medicine Professionals* (University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, 2013)
- [10] А.В. Колобов, М.Б. Кузнецов. *Компьютерные исследования и моделирование*, **7**(2), (2015). DOI: 10.20537/2076-7633-2015-7-2-361-374
- [11] H.L.J. Fisher, W.S. Snyder (Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, 1966), p. 221–28.
- [12] G. Williams, M. Zankl, W. Abmayr, R. Veit, G. Drexler. *Phys. Med. Biol.*, **31**(4), 449–52 (1986). DOI: 10.1088/0031-9155/31/4/010
- [13] B.M.W. Tsui, J.A. Terry, G.T. Gullberg. *INVESTIGATIVE RADIOLOGY*, **28**(12), 1101–12 (1993). DOI: 10.1097/00004424-199312000-00004
- [14] P.H. Pretorius, W. Xia, M.A. King, B.M. Tsui, T.S. Pan, B.J. Villegas. *J. Nucl. Med.*, **38**(10), 1528–35 (1997).
- [15] Л.В. Евсеев, А.А. Куракин, А.В. Тулгаев, А.П. Черняев. *Математическая модель фантома человека в радионуклидной диагностике и терапии* (НИИЯФ МГУ, М., 2002)
- [16] Н.В. Денисова, В.П. Курбатов, И.Н. Терехов. *Медицинская физика*, (2), 55 (2014).
- [17] N. Denisova, M. Ondar, H. Kertesz, T. Beyer. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, **11**(3), 433–41 (2023). DOI: 10.1080/21681163.2022.2074308
- [18] M. Zankl, R. Veit, G. Williams, et al., *Radiat. Environ. Biophys.*, **27**, 153 (1988). DOI: 10.1007/BF01214605
- [19] M. Zankl, A. Wittmann. *Radiat. Environ. Biophys.*, **40**(2), 153–62 (2001). DOI: 10.1007/s004110100094
- [20] Д.Н. Моисеев, Ю.А. Кураченко. *Медицинская физика*, (3), 27, (2012).
- [21] X.G. Xu, T.C. Chao, A. Bozkurt. *Health Phys.*, **78**(5), 476–86 (2000). DOI: 10.1097/00004032-200005000-00003
- [22] Электронный ресурс. Режим доступа: <https://visiblehumanproject.com/>
- [23] А.С. Юрова. *Методы автоматизированной сегментации КТ-изображений брюшной полости* (Канд. дисс., МГУ, М., 2018), 159 с.
- [24] W. Segars. *Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom* (Ph.D, The University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, 2001)
- [25] W.P. Segars, G. Sturgeon, S. Mendonca, J. Grimes, B.M.W. Tsui. *Med. Phys.*, **37**(9), 4902–15 (2010). DOI: 10.1118/1.3480985
- [26] S. Gnesin, P. Leite Ferreira, J. Malterre, P. Laub, J.O. Prior, F.R. Verdun. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2016**, 1 (2016). DOI: 10.1155/2016/4360371
- [27] Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.slicer.org/>
- [28] Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. *Атлас анатомии человека* (Новая волна, 2022), в 4-х т.
- [29] М.А. Гурко, Н.В. Денисова. *ЖТФ*, **92**(5), 747 (2022). DOI: 10.21883/JTF.2022.05.52381.264-21
- [30] *Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement* (International Commission on Radiation Units and Measurements, 1989)

- [31] M.J. Berger, J.H. Hubbell, S.M. Seltzer, J. Chang, J.S. Coursey, R. Sukumar, D.S. Zucker, K. Olsen. NIST, PML, Radiation Physics Division, (2010). <https://dx.doi.org/10.18434/T48G6X>
- [32] N.V. Denisova, A.A. Ansheles. Biomed. Phys. Eng. Express, **4** (6), 065018 (2018). DOI: 10.1088/2057-1976/aac414
- [33] Н.В. Денисова, М.А. Гурко, И.П. Колинко, А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко. Digital Diagnostics, **4** (4), 492 (2023). DOI: 10.17816/DD595696
- [34] Н.В. Денисова, М.А. Гурко, С.М. Минин, Ж.Ж. Анашбаев, А.А. Жеравин, Е.А. Самойлова, С.Э. Красильников. Сибирский онкологический журнал, **22** (2), (2023). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25
- [35] S.M.B. Peters, N.R. Van Der Werf, M. Segbers, F.H.P. Van Velden, R. Wierdsma, K.A.K. Blokland, E.W. Konijnenberg, S.V. Lazarenko, E.P. Visser, M. Gotthardt. EJNMMI Phys., **6** (1), 29 (2019). DOI: 10.1186/s40658-019-0268-5
- [36] А.В. Нестерова, Н.В. Денисова. ЖТФ, **92** (7), 1018 (2022). DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21

Используемые термины

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография — диагностический метод ядерной медицины, основанный на визуализации распределения в организме пациента введенного радиофармпрепарата (РФП) по его гамма-излучению. РФП специально подбирается таким образом, чтобы он существенно накапливался (или, наоборот, не накапливался) в областях патологических изменений по сравнению со здоровыми тканями. Для диагностики разных патологий используются различные РФП.

ОФЭКТ изображения описывают не анатомию пациента, а патологические очаги.

КТ — рентгеновская компьютерная томография — диагностический метод, основанный на визуализации биологических тканей с различной плотностью, поэтому КТ изображения представляют собой детальное анатомическое описание пациента.

ОФЭКТ/КТ — гибридный метод, совмещающий ОФЭКТ и КТ. КТ используется учета эффекта ослабления при прохождении гамма-излучения через биологические ткани разной плотности, а также для определения анатомической локализации патологических очагов, зарегистрированных методом ОФЭКТ.

Радиофармпрепарат — лекарственное соединение, которое обычно состоит из целевой (таргетной) молекулы и присоединенной к ней радиоактивной „метки“. Специфические таргетные молекулы могут быть нацелены на взаимодействие (накопление) с конкретными видами патологий.

„Виртуальный пациент“, антропоморфный вычислительный фантом — термин появился для обозначения математической модели, приближенной к определенным характеристикам реального пациента. „Виртуальный пациент“ (фантом) в разных областях медицины может быть представлен по-разному. Например, при КТ исследованиях наибольший интерес представляет анатомия

пациента, выраженная в числах Хаунсфилда (плотность вещества) для расчета прохождения рентгеновского излучения через различные биологические ткани. В методе ОФЭКТ „виртуальный пациент“ описывает распределение внутренних источников гамма-излучения за счет введенного РФП, а также плотности различных биологических тканей для описания эффектов прохождения гамма-излучения.

Имитационные испытания метода ОФЭКТ/КТ — вычислительные компьютерные эксперименты, приближенные к клинической практике обследования пациентов методом ОФЭКТ/КТ.

Патологический очаг — область повышенного или пониженного накопления РФП по сравнению с нормальными здоровыми тканями.

Накопленная активность — величина, характеризующая степень накопления РФП в области интереса. Определяется как число испускаемых гамма-квантов в единицу времени из единицы объема.

„Сырые“ или проекционные данные — двумерные данные, полученные обычно с помощью двух гамма-камер, вращающихся вокруг тела пациента. При определенных углах поворота каждая камера останавливается на определенное время (15–30 с) и фиксирует гамма-излучение от пациента. Измеряется в числе импульсов на пиксель.

Алгоритмы реконструкции изображений — средства математической обработки „сырых“ измеренных данных для получения изображений, описывающих распределение РФП в органах пациента.

Сцинтиграфический метод — метод получения двумерного плоскостного изображения с помощью гамма-излучения, испускаемого введенным в организм пациента РФП.