



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΕΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ & ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ Η/Υ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ PET ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ

Διπλωματική Εργασία
Αναστάσιος Ν. Παρασύρης

Σεπτέμβριος 2007

Επιβλέπων: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια ΕΜΠ



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΕΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ & ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ Η/Υ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ PET ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ

Διπλωματική Εργασία
Αναστάσιος Ν. Παρασύρης

Σεπτέμβριος 2007

Επιβλέπων: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 24^η Σεπτεμβρίου 2007:

.....
Κων. Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Δ.Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Copyright © Αναστάσιος Ν. Παρασύρης, 2007.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συνεχώς αυξανόμενη κλινική εφαρμογή των απεικονιστικών συστημάτων τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίου (PET) οδηγεί στην μεγαλύτερη ανάγκη για καλύτερη και αποτελεσματικότερη χρήση των χορηγούμενων ραδιοφαρμάκων. Η δημιουργία ενός πρωτοκόλου χορήγησης της δόσης προσαρμοσμένης στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή αλλά και του συγκεκριμένου απεικονιστικού συστήματος αποτελεί έναν μακροχρόνιο ερευνητικό στόχο αρκετών εργαστηρίων διεθνώς.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε μια προσέγγιση στη μοντελοποίηση ιατρικών απεικονιστικών συστημάτων τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Σκοπός αυτής της μοντελοποίησης είναι η όσο το δυνατόν καλύτερη προσέγγιση μεγεθών που σχετίζονται με την απόκριση του συστήματος σε σχέση με την χορηγούμενη δόση αλλά και με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου αντικειμένου.

Η μοντελοποίηση περιλάμβανε στατικά μοντέλα τα οποία δεν μεταβάλλονται με τον χρόνο. Διενεργήθηκαν δύο σειρές προσομοιώσεων, η πρώτη σειρά με σημειακή πηγή και η δεύτερη με γραμμική πηγή. Οι δύο παραπάνω περιπτώσεις μελετήθηκαν ενδελεχώς προκειμένου να προκύψουν κάποια βασικά συμπεράσματα ως προς την απόκριση του απεικονιστικού συστήματος σε αυτές τις δύο ακραίες περιπτώσεις.

Η περίπτωση της σημειακής πηγής αντικατοπτρίζει την περίπτωση όπου υπάρχει αυξημένη απορρόφηση σε διάφορους ιστούς στο ανθρώπινο σώμα. Τέτοιοι ιστοί είναι και οι καρκινικοί όγκοι στους οποίους στοχεύουν τα χορηγούμενα ραδιοφάρμακα. Όμως, η κατανομή των ραδιοφαρμάκων στο ανθρώπινο σώμα γίνεται σε πολύ μεγαλύτερες περιοχές και πολλές φορές εκτίνεται πέραν του οπτικού πεδίου (field of View) του συστήματος. Γι' αυτό και έγινε η δεύτερη σειρά προσομοιώσεων με τα ίδια ομοιώματα αλλά με γραμμική πηγή κατά μήκος ολόκληρου του ομοιώματος.

Κατά τον αρχικό σχεδιασμό των προσομοιώσεων δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στον καλύτερο προσδιορισμό των παραμέτρων που καθορίζουν την απόδοση ενός απεικονιστικού συστήματος, όπως είναι το είδος και το μέγεθος των κρυστάλλων, η ακτίνα του δακτυλίου, ο νεκρός χρόνος του συστήματος, τα ενεργειακά κατώφλια τα οποία χρησιμοποιούνται αλλά και το χρονικό παράθυρο σύμπτωσης των ηλεκτρονικών για τον εντοπισμό των λανθασμένων δεδομένων.

Αφού εκτελέστηκαν αρκετές δοκιμαστικές αρχικά προσομοιώσεις καθορίστηκαν οι απαραίτητες παράμετροι για να υπάρχει ένα μοντέλο “πρότυπο” για όλες τις επιμέρους προσομοιώσεις που ακολούθησαν, ώστε να υπάρχει μια κοινή βάση σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Αποφασίστηκε η χρήση του συστήματος HR+ ECAT EXACT PET scanner το οποίο χρησιμοποιείται κλινικά αρκετά χρόνια και το λογισμικό πακέτο προσομοιώσεων Gate στο οποίο εκτελέστηκαν οι σειρές των μετρήσεων έχει πιστοποιηθεί για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων του σε αυτό το σύστημα.

Τόσο στη σημειακή πηγή όσο και στην γραμμική πηγή εκτελέστηκαν προσομοιώσεις με τρία διαφορετικά μήκη ακτινών των ομοιωμάτων ώστε να αντιπροσωπευτούν τρεις διαφορετικοί πληθυσμοί ασθενών. Αυτή η επιπλέον

μελέτη έδωσε χρήσιμα συμπεράσματα και συσχετισμούς για την συνολική απόκριση του συστήματος σε σχέση με τον όγκο του υπό εξέταση αντικειμένου. Ειδικά στην περίπτωση της σημειακής πηγής δημιουργήθηκαν κάποιες εξισώσεις που συσχετίζουν την απόκριση του συστήματος με τα χαρακτηριστικά του ομοιώματος αλλά και την χορηγούμενη δόση.

Αξιοποιώντας κανείς τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης μπορεί να προχωρήσει σε περαιτέρω μελέτη των παραγόντων που εξετάστηκαν συνδυάζοντάς τους και μεταβαλλόντας τις κατανομές στα ομοιώματα. Από τον συνδυασμό αυτών των αποτελεσμάτων με κλινικές μετρήσεις ίσως να προκύψει κάποιο καθολικό πρωτόκολλο για την χορήγηση της βέλτιστης δόσης ραδιοφαρμάκου στους ασθενείς.

Όροι κλειδιά: Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου, PET, Πυρηνική Ιατρική, προσομοίωση, μοντελοποίηση, ραδιοφάρμακα, ισοδύναμος ρυθμός θορύβου (NECR), ρυθμοί εκπομπής.

Abstract

The continuous development of clinical applications in Positron Emission Tomography (PET) raises the need for a more effective usage of the injected radiopharmaceuticals. The design of a protocol for the injected dose, which will be adapted according to the special characteristics of both the patient and the imaging system, consists a long-term research objective for many laboratories worldwide.

This diploma thesis presents an approach in modeling a medical imaging system which uses Positron Emission Tomography technology. Its aim is to accurately estimate those performance parameters that are related to the system response time, and are affected by the injected dose and the individual characteristics of the scanned object.

The modeling process included analytical and static cylindrical phantoms that were placed inside the PET system, with the use of the simulation software package GATE. Two series of simulations were carried out; the first included a point source and the second a line source. These two extreme cases were studied thoroughly in order to extract specific general conclusions on the imaging system's response.

The point source at the center of the cylindrical phantom case simulates tissues in the human body that demonstrate relatively high uptake values. Such tissues could be malignant tumors where the injected radiopharmaceuticals are targeting. However, the radiopharmaceutical distribution in the human body covers much larger areas that can be extended beyond the axial field of view (FOV) of the system for a certain bed position. This was the main reason for performing a second series of simulations with exactly the same phantom but with a linear source placed along the phantom's axis.

In both cases three series of simulations were carried out, using a cylindrical phantom with three different radii so that three separate patient populations could be studied. This particular modification in the phantom's geometry gave some useful results and correlations for the total system response and how it can be related to the object's volume. In case of the point source particularly, it was possible to extract a set of equations that correlate the system's response with both the phantom's characteristics and the injected dose.

This diploma thesis' results can be a useful tool for a more advanced and detailed simulation study of the factors that affect the count rate performance of a clinical PET imaging system. Future plans include the introduction of more realistic and complex activity and attenuation maps into our simulation studies. The correlation of these results with real clinical data could give the opportunity to develop a more general imaging protocol for the optimization of the injected dose to patients.

Key Terms: Positron Emission Tomography, PET, Nuclear Medicine, simulation, radiopharmaceuticals, dose optimization, Noise Equivalent Count Rate (NECR), Count Rates, phantoms.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα κατ' αρχήν να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Νικήτα, διότι παρά τα μαθήματα που είχα μπροστά μου την περίοδο ανάληψης της διπλωματικής εργασίας, μου εμπιστεύθηκε ένα τόσο ενδιαφέρον και απαιτητικό ερευνητικό θέμα στον τομέα της Ιατρικής απεικόνισης.

Πρέπει όμως να ευχαριστήσω και τον ερευνητή Γιώργο Λούντο (καθηγητή πλέον στα Τ.Ε.Ι. Αθήνας) με τον οποίο οι συζητήσεις για την συγκεκριμενοποίηση του θέματος που ανέλαβα, αλλά και η αναζήτηση της καλύτερης δυνατής προσέγγισης, συνοδεύονταν πάντοτε από έναν πιο ανθρώπινο και φιλοσοφικό τόνο.

Σε αυτό το σημείο αφήνω μια ξεχωριστή θέση για το Νίκο Καρακατσάνη, καθώς χωρίς αυτόν δεν νομίζω να είχα φτάσει στο σημείο να έχω μια τόσο άρτια και ολοκληρωμένη – τεκμηριωμένη επιστημονικά διπλωματική εργασία. Τόσο η σύγκριση των αποτελεσμάτων που κάναμε, οι συζητήσεις, αλλά και οι συμβουλές του σε θέματα προσομοιώσεων και προγραμματισμού τους αλλά και οι ώρες που αφιέρωσε μόνο σε θέματα της δικής μου διπλωματικής εργασίας είναι μόνο κάποια από αυτά που προλαβαίνω να αναφέρω σε ένα τόσο σύντομο κείμενο.

Προσωπικά και από τα βάθη της ψυχής μου, θέλω να ευχαριστήσω τους υπέροχους γονείς μου, οι οποίοι τόσα χρόνια αλλά και τώρα ακόμα με στηρίζουν και με βοηθούν παρέχοντάς μου ότι έχω ανάγκη (υλικά αλλά κυρίως ψυχολογικά) για να μπορέσω να γίνω ένας καλύτερος άνθρωπος. Μαζί με τους γονείς μου βέβαια και την αδερφή μου για την έγνοια της και τη συνεχή στήριξή της, που παρόλο που βρίσκεται στο εξωτερικό, φροντίζει με τον τρόπο της να μου τα δείχνει.

Τέλος, αλλά με πολύ μεγάλη ευγνωμοσύνη θέλω να αναφέρω το Ρενάκι, το Μάρου, τους Όρφες (μικιό και μεγάλο), το Δάσκαλο, αλλά και το Μπάμπη (Τσουρολάμπη) για την αγάπη τους αλλά και τη συντροφιά και στήριξή τους, σε αυτά τα περιπετειώδη, δύσκολα, όμορφα και ανατρεπτικά χρόνια που περάσαμε μαζί σαν φοιτητές.

Αφιερώνεται σε όσους δεν φοβούνται
Να αγαπήσουν, να νοιώσουν, να δώσουν,
Να πληγωθούν.

Πίνακας Περιεχομένων

1. ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ

1. ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ	1
1.1 Πρώιμες Ιατρικές Εφαρμογές του Ποζιτρονίου	1
1.2 Η αρχή της Σύγχρονης Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (1973)	3
1.2.1 “Γεγονός #1”	3
1.2.2 Ο πρώτος Ανθρώπινος Τομογράφος PET (1974)	4
1.3 Ανακάλυψη του σπινθηριστή BGO - “γεγονός #2” (1977-1978)	6
1.4 Σύνθεση του FDG – “γεγονός #3” (1976-1980)	8
1.5 Ανάπτυξη του Πρώτου Ιατρικού PET Κύκλωτρου και Αυτοματοποιημένη Χημεία – Εφεύρεση της “ Electronic Generators” – Γεγονός #4 (1984-1986)	9
1.6 Ο block Ανιχνευτής – γεγονός #5 (1984-1985)	11
1.7 Καρδιακή Βιωσιμότητα – “γεγονός #6” (1985-1990)	12
1.8 Μεγάλες Εταιρείες Απεικόνισης εισέρχονται στον τομέα του PET – “γεγονός #7” (1987-1990)	13
1.9 Σχηματισμός του Ινστιτούτου για Κλινικό PET (Institute for Clinical PET – ICP) και η Πρώτη Ογκολογική Απεικόνιση Ολόκληρου Σώματος. “Γεγονός #8” (1990-1991)	14
1.10 Ο FDA αναδιαρθρώνει τον προϋπολογισμό του και δίνεται επιχορήγηση από την Οικονομική Διεύθυνση του Υπουργείου Υγείας (Health Care Financing Administration - HCFA) για PET – “Γεγονός #9” (1997-1998)	15
1.11 Lutetium Oxyorthosilicate (LSO) και το μελλοντικό PET – “γεγονός #10” (1990-2001)	19
1.12 Συμπεράσματα από την ιστορική εξέλιξη του PET και πρόσφατες εξελίξεις του σύγχρονου PET τομογράφου.	22
2. Οι Βασικές Φυσικές Αρχές και λειτουργία του PET.	26
2.1 Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (PET) στην Ιατρική Απεικόνιση.	26
2.2 Βασικές Φυσικές αρχές του PET.	28
2.2.1 Εισαγωγή	28
2.2.2 Εκπομπή Ποζιτρονίου και Εξαϋλωση	28
2.2.3. Ανίχνευση Συμπτώσεων και ηλεκτρονική ευθυγράμμιση.	30
2.2.4. Αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με τον ανθρώπινο ιστό και διόρθωση της εξασθένησης της ακτίνας γ.	32
2.2.5. Κατηγορίες των συμβάντων σύμπτωσης.	34
2.3. Τρόποι λειτουργίας 2D και 3D.	36
2.3.1. Βασικές Αρχές Λειτουργίας	36
2.3.2. Ευαισθησία στα πραγματικά γεγονότα σύμπτωσης.	37
2.3.3. Ευαισθησία στα σκεδασμένα γεγονότα.	38
2.3.4. Ευαισθησία σε τυχαία γεγονότα.	38
2.3.5. Επίδραση της γεωμετρίας της κάμερας.	39
2.4 Ανακατασκευή Εικόνας	39
2.4.1. Εισαγωγή	40
2.4.2. Συμβολισμοί και μαθηματικά θεωρήματα τα οποία χρησιμοποιούνται.	40
2.4.3. Αναλυτικός Σχηματισμός εικόνας στο 2D PET.	42
2.4.4. Φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή σε 3D και 3D-RP.	44
2.5. Ανιχνευτικά Συστήματα στο PET.	46
2.5.1. Εισαγωγή	46
2.5.2. Σπινθηριστές και ανιχνευτές σπινθηρισμού.	46
2.5.3. Επεξεργασία Παλμού.	49
2.5.4. Επεξεργασία Συμπτώσεων.	50
2.5.5. Νεκρός χρόνος (Dead-time).	51

2.5.6. Block detectors.	52
2.5.7. Ρυθμίσεις κάμερας στο PET.	53
2.6. Διορθώσεις στο ποσοτικό PET σε λειτουργία 2D και 3D.	54
2.6.1. Εισαγωγή	54
2.6.2. Διόρθωση της εξασθένισης (attenuation correction).	54
2.6.3. Διόρθωση για τις τυχαίες συμπτώσεις.	54
2.6.4. Διόρθωση των σκεδάσεων.	55
2.6.5. Κανονικοποίηση των ανιχνευτών.	56
2.6.6. Διόρθωση Νεκρού Χρόνου.	58
3 Ακριβής μοντελοποίηση της Απόκρισης του ρυθμού μέτρησης σε διαφορετικούς σωματότυπους ασθενών.	59
3.1. Εισαγωγή	59
3.2. Υλικά και Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην παρούσα τεχνική.	61
3.3 Κλινικά Παραδείγματα.	67
3.4. Αποτελέσματα αυτής της μεθοδολογίας.	68
3.5. Συζήτηση και προτάσεις για την παρούσα μεθοδολογία.	71
4. GATE – Geant4 Application for Tomographic Emission	78
4.1 Εισαγωγή.....	78
4.2 Επισκόπηση της αρχιτεκτονικής του GATE.....	80
4.3 Αρχιτεκτονική προσομοίωσης στο GATE.....	81
4.4 Εργαλεία οπτικοποίησης.....	82
4.5 Ορισμός γεωμετρίας.....	83
4.6 Ορισμός συστήματος.....	89
4.7 Σύνδεση sensitive detector	92
4.8 Φυσικές διεργασίες	92
4.9 Ορισμός ενεργότητας και πηγών.....	93
4.10 Μονάδα ψηφιοποίησης (digitizer)	97
4.12 Ιδιότητες υλικών.....	110
5. Παρουσίαση της μεθοδολογίας και των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας.	112
5.1. Εισαγωγή – Σημασία της έρευνας για την βελτιστοποίηση της χορηγούμενης δοσολογίας ραδιοϊσοτόπων σε εξετάσεις PET.	112
5.2. Εργαλεία και μέθοδοι.	113
5.3. Αποτελέσματα και συμπεράσματα.....	116
5.3.1. Εισαγωγή	116
5.3.2. Σημειακή Πηγή	116
5.3.3. Γραμμική Πηγή	124
5.4. Γενικότερα συμπεράσματα- Προτάσεις.....	137

1. ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ

Η ανάπτυξη στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έχει προσελκύσει πολλές μεγάλες προσωπικότητες, επιστήμονες μεγάλου βεληνεκούς, φυσικούς και επιχειρηματίες, πολλοί εκ των οποίων έχουν αφιερώσει ολόκληρη την ζωή τους σε αυτή την τεχνολογία. Η ιστορική εξέλιξη στην ανάπτυξη της τεχνολογίας του PET εκτός από πολύ δυναμική έχει σημαδευτεί από πολύ σημαντικές τεχνολογικές προόδους. Πρακτικά, θα χρειάζονταν ολόκληροι τόμοι από βιβλία προκειμένου να καταγραφεί η ιστορική εξέλιξη της τεχνολογίας του PET. Για τους σκοπούς της παρούσας διπλωματικής εργασίας κρίθηκε σκόπιμο να γίνει μια συνοπτική περιγραφή των κυριότερων εξελίξεων στην τεχνολογία του PET ώστε ο αναγνώστης να μπορέσει στη συνέχεια καλύτερα να κατανοήσει την μεθοδολογία και τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας.

1.1 Πρώιμες Ιατρικές Εφαρμογές του Ποζιτρονίου

Οι πρώτες ιατρικές εφαρμογές με χρήση ποζιτρονίων πραγματοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν από τον Sweet στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης (MGH) το 1951¹. Αποτελούνταν από ένα απλό εργαλείο μέτρησης στον εγκέφαλο (probe) το οποίο αξιοποιούσε τις συμπτώσεις, προκειμένου να μπορεί να εντοπίσει όγκους στον εγκέφαλο. Ο Gordon L. Brownell (Εικόνα 1) μαζί με τον William Sweet (εικόνα 2) και την ομάδα φυσικών στο MGH ανέπτυξαν και κατασκεύασαν τον πρώτο εγκεφαλικό ακροδέκτη (probe) χρησιμοποιώντας 2 αντιδιαμετρικούς ανιχνευτές από Ιωδιούχο Νάτριο (NaI). Το ίδιο έτος, οι Wrenn et al. περιέγραψαν και δημοσιοποίησαν έρευνες στο Science² στις οποίες χρησιμοποιούσαν το φαινόμενο της εξαύλωσης για τον εντοπισμό όγκων στον εγκέφαλο. Αυτά τα 2 ανεξάρτητα άρθρα εκπροσωπούν τις πρώτες προσπάθειες για την καταγραφή ποζιτρονικών δεδομένων για χρήση σε ιατρική εφαρμογή.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, οι Kuhl και Edwards³ ήταν μεταξύ των πρωτοπόρων οι οποίοι ανέπτυξαν τεχνικές ανακατασκευής εικόνας για μονοφωτονική τομογραφία. Αν και αυτός ο αλγόριθμος δεν ήταν μια ρεαλιστική προσέγγιση υπολογιστικής τομογραφίας (computed tomography – CT), εντούτοις εμπεριείχε την αρχή της υπέρθεσης των οπισθοπροβολών. Περίπου μια δεκαετία αργότερα ο Chessler⁴⁻⁶ από την ομάδα των φυσικών του MGH ανέπτυξε την τεχνική της φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής. Αυτό συνέβη περίπου ταυτόχρονα με την πρώτη κλινική δοκιμή ακτίνων X για CT η οποία δημοσιοποιήθηκε από τον Ambrose⁷ με την CT ακτίνων X η οποία αναπτύχθηκε από τον Hounsfield⁸. Ωστόσο, άγνωστο στον τομέα της Ιατρικής Απεικόνισης, ο Cormack⁹ είχε δημοσιοποιήσει άρθρα στα μέσα της δεκαετίας του 1960 στα οποία επιδείκνυε έναν σαρωτή (scanner) ακτίνων X – CT

με εξεταστική τράπεζα και κατάλληλη ανακατασκευή εικόνας βασισμένη στις εξισώσεις Radon. Το 1979, οι Hounsfield και Cormack έλαβαν το Βραβείο Νόμπελ σε αναγνώριση της ανάπτυξης των CT με ακτίνες X. Η τεχνική της φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής του Chesler αναπτύχθηκε εμφανώς στην ίδια χρονική περίοδο σαν την επαναληπτική τεχνική η οποία χρησιμοποιήθηκε από τον Hounsfield και τον Cormack. Ο Terry Jones (εικόνα 3), σε εκπαιδευτικό άδεια από το νοσοκομείο του Hammersmith, εργάστηκε με την ομάδα του MGH από το 1972 έως το 1974 σε μια τεχνική για την απεικόνιση του μεταβολισμού και της ροής του αίματος με Οξυγόνο-15 (O-15). Πριν από την εργασία του με το MGH, ο Terry Jones εργάστηκε με τους Michael E. Phelps, Edward Hoffman και Michel TerPogossian στο Πανεπιστήμιο της Washington.



Εικόνα 1.
Gordon L. Brownell



Εικόνα 2.
William H. Sweet



Εικόνα 3.
Terry Jones

Το 1973, ο Roberston¹⁰ του Εθνικού Εργαστηρίου του Brookhaven κατασκεύασε τον πρώτο δακτυλιοειδή τομογράφο, αλλά λόγω περιορισμένου ρυθμού δειγματοληψίας, έλλειψης διόρθωσης εξασθένησης και έλλειψης κατάλληλου αλγορίθμου ανακατασκευής, δεν κατόρθωσε να πάρει πραγματικές ανακατασκευασμένες διατμηματικές εικόνες. Αυτός ο 32-ανιχνευτών σε κυκλική σειρά ανιχνευτής (εικόνα 4) μεταφέρθηκε τελικά στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ όπου οι Chris Thompson, Lucas Yamato και Ernst Myer ολοκλήρωσαν την κατασκευή του στα μέσα και στα τέλη της δεκαετίας του '70. Επίσης, το 1973, ο Michael E. Phelps κατασκεύασε τον πρώτο PET τομογράφο, γνωστός ως PETT I, στο Πανεπιστήμιο της Washington. Όπως και με τις προσπάθειες του Brookhaven, η πρώτη προσπάθεια του Phelps ήταν ανεπιτυχής στην παραγωγή κατάλληλων ανακατασκευασμένων εικόνων επειδή εμπεριείχε διατάξεις παραλληλισμού από μόλυβδο, είχε περιορισμένη δειγματοληψία, και είχαν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για διόρθωση της εξασθένησης. Αυτός ο τομογράφος ωστόσο, χρησιμοποιούσε έναν κατάλληλο αλγόριθμο ανακατασκευής εικόνας βασισμένο στους μετασχηματισμούς Fourier.



Εικόνα 4. Ανιχνευτική διάταξη 32 ανιχνευτών

1.2 Η αρχή της Σύγχρονης Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (1973)

1.2.1 “Γεγονός #1”

Το καλοκαίρι του 1973, οι Mike Phelps και Ed Hoffman του Πανεπιστημίου της Washington ταξίδεψαν στο Oak Ridge, TN, για να συζητήσουν την κατασκευή του PETT II με μια ομάδα στην EG&G ORTEC. Εκείνη την περίοδο, η EG&G ORTEC ήταν μια θυγατρική εταιρεία του Εθνικού Εργαστηρίου του Oak Ridge και ήταν ένας βασικός προμηθευτής πυρηνικού ερευνητικού εξοπλισμού. Η ομάδα στην EG&G ORTEC περιλάμβανε τους James Kelly Milam, Charles W. Williams, Terry D. Douglass, και Ronald Nutt. Αυτά τα τέσσερα άτομα τα οποία βοήθησαν τον Phelps και τον Hoffman στην κατασκευή του πρώτου επιτυχημένου τομογράφου PET συνεχίζουν να συμμετέχουν ενεργά στην ανάπτυξη των τομογράφων PET 28 χρόνια μετά.

Στην πρώτη συνάντηση στην EG&G ORTEC στο Oak Ridge, οι Phelps και Hoffman παρουσίασαν το σχέδιό τους για μια εξαγωνική σειρά από 24 NaI (Tl) ανιχνευτές με ανίχνευση σύμπτωσης, διόρθωση εξασθένισης, και ανακατασκευή εικόνας χρησιμοποιώντας έναν κατάλληλο αλγόριθμο φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής. Η ομάδα της EG&G ORTEC παρείχε εξειδίκευση στους ανιχνευτές και στα ηλεκτρονικά σύμπτωσης, όπως επίσης παρείχε διατάξεις ηλεκτρονικού ελέγχου πυρηνικών εξαρτημάτων (Nuclear Instrumentation Models – NIM). Ο Phelps έδωσε το όνομα “Positron Emission Transaxial Tomography” (PETT) στον πρώτο τομογράφο. Αργότερα μείωσε το όνομα σε PET επειδή το αξονικό επίπεδο δεν ήταν το μόνο στο οποίο μπορούσαν να ανακατασκευαστούν οι εικόνες. Η κατασκευή του PETT II ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 1973 και οι πρώτες σαρώσεις έγιναν τον Ιανουάριο του 1974. Το PETT II ½ κατασκευάστηκε έναν μήνα αργότερα. Αυτός ο τομογράφος είχε μια οπή στο κέντρο του πλαισίου το οποίο συγκρατούσε τους ανιχνευτές με μια εξεταστική τράπεζα η οποία ελεγχόταν από υπολογιστή, η οποία ήταν τοποθετημένη κάτω από την ανιχνευτική διάταξη για να επιτρέπει την αυτόματη περιστροφή ομοιωμάτων και ζώων προκειμένου να παρέχει ένα πλήρες δειγματοληπτούμενο σύνολο δεδομένων. Στο PETT II, το ομοίωμα έπρεπε να περιστρέφεται χειροκίνητα. Τα PETT II και

PETT II $\frac{1}{2}$ χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθούν τα φυσικά και μαθηματικά μοντέλα του PET, όπως επίσης και για την πραγματοποίηση της απεικόνισης της ροής του αίματος και του μεταβολισμού σε ζώα. Οι αρχές του PET, όπως είναι γνωστές σήμερα, δημοσιεύθηκαν από μελέτες σε αυτούς τους τομογράφους οι οποίοι αναπτύχθηκαν από τον Phelps και τους συνεργάτες¹¹ του (εικόνα 5) έχουν καταχωρηθεί ως “Γεγονός 1” (“Event #1”) στην ανάπτυξη του σύγχρονου PET.



Εικόνα 5. PET τομογράφοι που αναπτύχθηκαν από τον Phelps και την ομάδα του. Αριστερά, PET II, στην μέση, PETT II $\frac{1}{2}$, δεξιά, PETT III.

1.2.2 Ο πρώτος Ανθρώπινος Τομογράφος PET (1974)

Οι Mike Phelps (εικόνα 6) και Ed Hoffman (εικόνα 7) και οι συνεργάτες τους στο Πανεπιστήμιο της Washington κατασκεύασαν το PET III για μελέτες σε ανθρώπους κατά το τέλος του 1974. Το PET III αποτελούταν από 48 NaI(Tl) ανιχνευτές ή αλλιώς κατά έναν συντελεστή 2 φορές περισσότερους ανιχνευτές από το PETT II. Αυτό το σύστημα ήταν μια εξαγωνική σειρά με τελειοποιημένη ικανότητα δειγματοληψίας λόγω του συνδυασμού της γραμμικής κίνησης των ανιχνευτών και μιας περιστροφής 60° της πλατφόρμας. Το σύστημα είχε τον δικό του υπολογιστή για τον έλεγχο της κίνησης των ανιχνευτών, της πλατφόρμας, της εξεταστικής τράπεζας, όπως επίσης και για την εκτέλεση της ανακατασκευής της εικόνας και της απεικόνισής της. Οι πρώτες εικόνες της ροής του αίματος, του οξυγόνου και του μεταβολισμού της γλυκόζης και του Φθορίου 18 (Fluorine 18, F-18) των οστών, από τις σαρώσεις από αυτόν τον τομογράφο αντιπροσωπεύουν τις πρώτες δημοσιευμένες ανθρώπινες εικόνες από PET χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής (εικόνα 8)¹²⁻¹³.

Το “Γεγονός #1” σηματοδοτεί ξεκάθαρα την απαρχή της σύγχρονης εξέλιξης του PET. Είναι επίσης ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα PET II και PET III είχαν ανιχνευτικές διατάξεις από 24 και 48 κυκλικών ανιχνευτών με διάμετρο 50mm. Αυτές οι ανιχνευτικές διατάξεις είναι μικρών μεγεθών συγκρινόμενες με τους σημερινούς πιο σύγχρονους τομογράφους, όπως τον τομογράφο υψηλής ανάλυσης (High Resolution Tomograph – HRRT¹⁴), ο οποίος έχει περίπου 120,000 ανιχνευτικά στοιχεία των οποίων οι διαστάσεις είναι 2mm επί 2mm. Το παραπάνω στοιχείο αντιπροσωπεύει μια μείωση του μεγέθους των ανιχνευτών κατά 25 φορές ή της επιφάνειας των ξεχωριστών ανιχνευτικών στοιχείων κατά 625 φορές και μια αύξηση του αριθμού των ανιχνευτών περισσότερο από 2500 φορές έως και 5000.



Εικόνα 6. Michael E. Phelps.



Εικόνα 7. Ed Hoffman.

Έπειτα από την ανάπτυξη του PET III, ο πρώτος εμπορικός PET τομογράφος (εικόνα 9) σχεδιάστηκε από την EG&G ORTEC σε συνεργασία με τον Phelps και Hoffman σαν μια εμπορική έκδοση του PET III. Αυτός ο τομογράφος εμπορικά ονομάστηκε ECAT II με το ακρωνύμιο ECAT να σημαίνει Emission Computed Axial Tomograph. Αυτός ο τομογράφος χρησιμοποιούσε συνολικά 96 NaI (Tl) κρυστάλλους με διάμετρο 3,75cm, είχε έναν PDP-11 ηλεκτρονικό υπολογιστή με 32Kbytes μνήμης για μια κονσόλα και η τιμή του ήταν περίπου \$600,000 το 1978 (το οποίο το 2001 ισοδυναμούσε με περισσότερα από \$2,000,000). Αυτός ήταν ο πρώτος εμπορικός τομογράφος και υπήρξε το μέσον για την εγκαθίδρυση ερευνητικών προγραμμάτων PET παγκοσμίως. Ο πρώτος τομογράφος ECAT παραδόθηκε στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, στο Λος Άντζελες (UCLA), το 1976 με την άφιξη των Phelps και Hoffman στο UCLA.

Οι Cho et al¹⁵ στο UCLA είχαν την ιδέα για έναν δακτυλιοειδή τομογράφο ο οποίος θα περιελάμβανε έναν κατάλληλο αλγόριθμο ανακατασκευής εικόνας. Ο Eriksson, ο οποίος ήταν μαζί με το Cho στο UCLA, επέστρεψε στην Στοκχόλμη το 1977 για να ξεκινήσει το σχεδιασμό ενός εμπορικού τομογράφου για την Scandronix. Μερικά χρόνια αργότερα, η Scandronix έγινε ένας σημαντικός ανταγωνιστής της EG&G ORTEC και ιδιαίτερα σε ερευνητικά κέντρα της Ευρώπης στις αρχές της δεκαετίας του '80. Στην ίδια περίοδο, οι Derenzo και Budinger κατασκεύαζαν έναν κυκλικό τομογράφο PET στο εργαστήριο DOE Lawrence του Berkley.



Εικόνα 8. Οι πρώτες δημοσιευμένες PET ανθρώπινες εικόνες χρησιμοποιώντας τον φιλτραρισμένο αλγόριθμο οπισθοπροβολής.



Εικόνα 9. Ο πρώτος εμπορικός PET τομογράφος, σχεδιασμένος στην EG&G ORTEC, ο ECAT II, παραδόθηκε στο UCLA

1.3 Ανακάλυψη του σπινθηριστή BGO - ‘‘γεγονός #2’’ (1977-1978)

Το υλικό του ανιχνευτή το οποίο χρησιμοποιείται στο PET είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την ευαισθησία, την ανάλυση της εικόνας και τις δυνατότητες του ρυθμού μέτρησης. Η μόνη επιλογή για ανιχνευτή στα μέσα της δεκαετίας του '70 ήταν το NaI(Tl), το οποίο ήταν δύσκολο να κατασκευαστεί λόγω της υγροσκοπικής φύσης του. Επίσης, ο σπινθηριστής NaI(Tl) έχει χαμηλή πυκνότητα και ενεργό ατομικό αριθμό ο οποίος περιορίζει την αποτελεσματικότητα για την ακτίνα γάμμα υψηλής ενέργειας, 511keV. Ο κρύσταλλος NaI(Tl) ωστόσο, έχει υψηλή απόδοση φωτός και σχετικά γρήγορο χρόνο εξασθένισης οπότε μπορεί και δίνει μια καλή χρονική ανάλυση σύμπτωσης. Ένας κρύσταλλος ο οποίος είναι γνωστός ως BGO (bismuth-germanate, γερμανώδες μισμούθιο) έχει πολύ υψηλή πυκνότητα και έχει έναν υψηλό ενεργό ατομικό αριθμό αλλά, στις αρχές της δημιουργίας του PET, αυτός ο κρύσταλλος δεν είχε αξιολογηθεί ως ένας ανιχνευτής σπινθηρισμού. Ο Weber στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια στο Berkeley, ήταν ο πρώτος ο οποίος μελέτησε την φωτοβολία του BGO¹⁷. Οι Nester και Huang¹⁸ ήταν οι πρώτοι οι οποίοι χαρακτήρισαν τις σπινθηριστικές ιδιότητες του BGO το 1975. Τα χαρακτηριστικά του BGO συγκρινόμενα με το NaI(Tl) βρίσκονται συγκεντρωμένα στον πίνακα της Εικόνας 10.

Η πρώτη αξιολόγηση του BGO για χρήση στο PET πραγματοποιήθηκε από τους Cho και Farukhi¹⁹ και τον Derenzo²⁰. Ο πρώτος πραγματικός τομογράφος PET ο οποίος εμπεριείχε BGO (Εικόνα11) σχεδιάστηκε από τον Chris Thompson και την ομάδα του στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ το 1978. Τον ίδιο χρόνο, η EG&G ORTEC παρήγαγε το NeuroECAT, τον πρώτο εμπορικό τομογράφο ο οποίος χρησιμοποιούσε BGO. Περίπου 600 τομογράφοι PET βασισμένοι σε BGO έχουν παραχθεί μετά από την πρώτη του εισαγωγή σε εμπορικό επίπεδο.

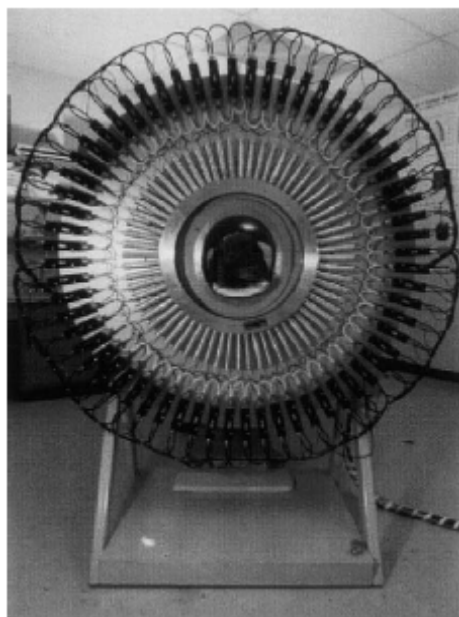
Το 1978, περίπου 2 έτη μετά την δημιουργία του ECAT II, η εταιρεία The Cyclotron Corporation (TCC) ανέπτυξε έναν τομογράφο βασισμένο στο σχέδιο του Brownell στο MGH²¹. Αυτός ο τομογράφος είχε 2

μεγάλες αντιδιαμετρικές ανιχνευτικές κεφαλές από NaI(Tl) οι οποίες αποτελούνταν από σειρές ανεξαρτήτων ανιχνευτών οι οποίες περιστρέφονταν γύρω από το υπό εξέταση αντικείμενο. Μόλις 2 ή 3 από αυτούς τους τομογράφους πρόλαβαν να πωληθούν πριν να τους αντικαταστήσει η TCC με ανιχνευτές BGO, κατασκευάζοντας έτσι έναν βασισμένο σε BGO τομογράφο εγκεφάλου. Λόγω της τεράστιας συμβολής του BGO στην εξέλιξη της σύγχρονης PET τομογραφίας, η ανακάλυψη αυτού του πυκνού PET σπινθηριστή έχει ονομαστεί ως “γεγονός #2” στην εξέλιξη του σύγχρονου PET.

Κατά το τέλος της δεκαετίας του '70, η TCC και η Scanditronix ήταν οι κύριοι προμηθευτές μεγάλων κύκλωτρων για έρευνα. Η ORTEC και η TCC ήταν οι πρώτες 2 εταιρείες οι οποίες κατασκεύασαν έναν τομογράφο PET, αλλά αρκετά σύντομα, το 1981, η Scanditronix εισήγαγε έναν εμπορικό τομογράφο βασισμένο στο υλικό σπινθηριστή BGO έπειτα από τον σχεδιασμό του Eriksson.

Parameter (* at 511 keV)	NaI(Tl)	BGO	LSO
Effective Atomic Number	51	75	66
Density (gm/cc)	3.67	7.13	7.4
Decay Time (ns)	230	300	48
Light Output [NaI(Tl) = 100]	100	15	75

Εικόνα 10. Τα χαρακτηριστικά των BGO και LSO συγκρινόμενα με αυτά του NaI(Tl).



Εικόνα 11. Ο πρώτος πραγματικός PET τομογράφος ο οποίος δημιουργήθηκε και ήταν βασισμένος στο BGO, σχεδιασμένος το 1978.

1.4 Σύνθεση του FDG – “γεγονός #3” (1976-1980)

Οι πρώτες εικόνες από το PET III αποκτήθηκαν στο Πανεπιστήμιο της Washington χρησιμοποιώντας ^{11}C -Γλυκόζη, νερό με O-15 και αμμωνία N-13 για την ροή του αίματος, O-15 για την χρησιμοποίηση οξυγόνου και F-18 φθόριο για σάρωση οστών. Ωστόσο, το πιο αποτελεσματικό μοριακό απεικονιστικό δοκίμιο προήλθε από την ^{14}C -δεοξυγλυκόζη η οποία αναπτύχθηκε από τους Sokoloff et al. για την αυτο-ραδιογραφία προκειμένου να εξακριβωθεί ο ρυθμός χρησιμοποίησης γλυκόζης στον εγκέφαλο σε ποντίκια²². Σύμφωνα με τον Lou Sokoloff (εικόνα 12), αυτός και ο Marin Reivich από το Πανεπιστήμιο της Πενσυλβανίας παρευρίσκοντο σε μια εκδήλωση οينو-γευσιγνωσίας και στην συζήτησή τους προέκυψε το θέμα της σημανσμένης με ^{18}F δεοξυγλυκόζης για τομογραφία PET. Οι δύο άντρες συμφώνησαν ότι η πλέον κατάλληλη ομάδα για να διεκπαιρεώσει το χημικό κομμάτι ήταν η ομάδα του Brookhaven, οπότε και τηλεφώνησαν στον Al Wolf (εικόνα 13) και στην Joanna Fowler (εικόνα 14). Η ομάδα των Wolf και Fowler συνέθεσαν το πρώτο FDG²³.



Εικόνα 12. Lou Sokoloff.



Εικόνα 13. Al Wolf.



Εικόνα 14. Joanna Fowler.

Σε έναν μόνο ασθενή χορηγήθηκε FDG στο Πανεπιστήμιο της Πενσυλβανίας και απεικονίστηκε με τον τομογράφο μονοφωτονιακής εκπομπής Mark IV από τους Kuhl, Alavi, Reivich, Sokoloff, Phelps και Hoffman (με το FDG να έχει φτάσει αεροπορικώς από το Brookhaven). Η πρώτη απεικόνιση με FDG πραγματοποιήθηκε από τους Phelps et al.²⁴, ο οποίος είχε μεταφερθεί στο UCLA. Χρησιμοποίησαν τον τομογράφο ECAT II ο οποίος είχε μεταφερθεί στο UCLA από τον Δεκέμβριο του 1976 από την EG&G ORTEC. Υιοθετήθηκε το μοντέλο κίνησης του ανιχνευτή από τον Sokoloff και η μέτρηση των σταθερών του FDG πραγματοποιήθηκε από τις ομάδες του UCLA και του Πανεπιστημίου της Πενσυλβανίας^{24,25}.

Η ανάπτυξη της μεθοδολογίας του FDG PET χαρακτηρίζεται ως “γεγονός #3” στην εξέλιξη της PET τομογραφίας. Οι Hamacher et al.²⁶ στο Julich της Γερμανίας ανέπτυξαν αργότερα μια νέα μέθοδο σύνθεσης του FDG χρησιμοποιώντας μια πυρηνόφιλη αντίδραση (F-18 ιόν), η οποία έχει γίνει η επιλεγμένη μέθοδος σύνθεσης του FDG σήμερα.

1.5 Ανάπτυξη του Πρώτου Ιατρικού PET Κύκλωτρου και Αυτοματοποιημένη Χημεία – Εφεύρεση της “ Electronic Generators” – Γεγονός #4 (1984-1986)

Στις αρχές του 1984 η εταιρεία The Cyclotron Corporation (TCC) εξαγοράστηκε από την CTI. Μια ομάδα ήταν υπό την καθοδήγηση του George Hendry (Εικόνα 15) στην TCC και περιλάμβανε τον Fred Ramsey (Εικόνα 16), τον Lewis Carroll (εικόνα 17), και την Maria Straatmaan. Οι βασικές σχεδιαστικές προδιαγραφές του PET ολοκληρώθηκαν στο τέλος του 1985. Το πρώτο από αυτά τα μικρά-κύκλωτρα, το Ραδιοφαρμακευτικό Σύστημα Μεταφοράς (Radiopharmaceutical Delivery System – RDS112) παραδόθηκε στον Jerry Nickles στο Πανεπιστήμιο του Winconsin το 1986. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τους πόρους για τον Nickles τους παρείχε μερικώς ο Norton Simon κάτι που είχε κανονιστεί από τον Phelps. Με αυτό το αρχικό «δώρο», ο Nickles κατάφερε να εξασφαλίσει τους υπόλοιπους απαιτούμενους οικονομικούς πόρους.



Εικόνα 15. George Hendry.



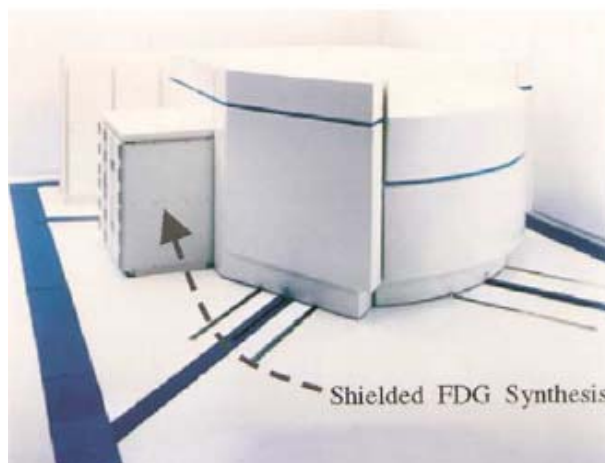
Εικόνα 16. Fred Ramsey.



Εικόνα 17. Lewis Carroll.

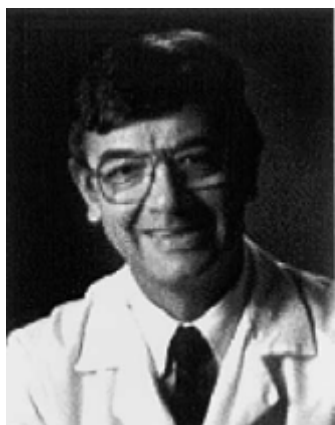
Το πρώτο RDS (Εικόνα 18) ήταν ένα 11MeV, αρνητικού ιόντος, πρωτονικό κύκλωτρο το οποίο είχε 4 θύρες στόχου. Η ακτίνα μπορούσε να διασπαστεί και να εξαχθεί ταυτόχρονα σε δύο από τις θύρες. Το RDS μπορούσε να παράγει ^{18}F , ^{11}C αέρια, ^{15}O υγρό και ^{15}O αέριο, και $^{13}\text{NH}_3$. Το RDS ήταν θωρακισμένο για νετρόνια και ακτίνες γ έτσι ώστε η ακτινοβολία έξω από το δωμάτιο να είναι μικρότερη από 2mR/hr. Το 1985, ο Bruce Wieland προσχώρησε την ομάδα του RDS σαν ο κυρίως σχεδιαστής και ο Henry Padgett, μεταδιδακτορικός φοιτητής ο οποίος συνεργαζόταν με τον Jorge Barrio (Εικόνα 19), και ο Nagichettiar Satyamurthy (Εικόνα 20) από το UCLA, επίσης προσχώρησαν στην ομάδα του RDS. Ο Bruce Wieland σχεδίασε τους πρώτους υψηλής ακτινοβολίας μικρού μεγέθους στόχους. Οι Barrio et al. στο UCLA ανέπτυξαν την πρώτη αυτόματη ηλεκτρονική υπομονάδα για την σύνθεση FDG, όπως επίσης και για άλλα μοριακά δοκίμια²⁷. Το RDS, το οποίο εμπεριείχε την αυτόματη αυτή τεχνολογία σύνθεσης, ελεγχόταν από έναν προσωπικό Ηλεκτρονικό Υπολογιστή IBM (ο πρώτος PC H/Y IBM είχε δημιουργηθεί εμπορικά το 1981). Η ομάδα επέδειξε ότι ένας και μόνο τεχνικός μπορούσε να χειριστεί το RDS και να συνθέσει το FDG σύμφωνα με μια προκαθορισμένη διαδικασία. Αν και το RDS ήταν αρχικά

αμφισβητήσιμο, έγινε η καθιερωμένη μέθοδος στον τομέα και παρήγαγε το νέο όρο των “Ηλεκτρονικών Γεννητριών” για την επαναλαμβανόμενη διαδικασία της παραγωγής ραδιοφαρμάκων. Μέχρι και το 2001 κρίνοντας από τα περίπου 60 εργαστήρια παραγωγής ραδιοϊσοτόπων για PET παγκοσμίως, μια τυπική εγκατάσταση απαιτεί μόνο 3 άτομα για να διεκπαιρέωσουν την παραγωγή, την χημική διαδικασία, την διασφάλιση ποιότητας και την επιχειρηματική διαχείριση για την τοπική διακίνηση του FDG. Αυτή η τεχνολογία παρέχει έναν ηλεκτρονικό τρόπο για αυτοματοποιημένη παραγωγή των μοριακών δοκιμών του PET και είναι η βασική τεχνολογία ώστε τα εργαστήρια παραγωγής ραδιοϊσοτόπων να ανταποκρίνονται στις ανάγκες για τις κλινικές υπηρεσίες PET και για έρευνα.



Εικόνα 18. Το πρώτο RDS: ένα 11MeV, αρνητικού ιόντος, πρωτονικό κύκλοτρο με 4 στόχους θύρες και αυτοματοποιημένη χημική τεχνολογία.

Μέχρι το 2001 υπήρχαν ήδη αρκετές εταιρείες οι οποίες παρείχαν μικρά κύκλοτρα με διάφορες μορφές αυτοματοποιημένης χημείας για την παραγωγή μοριακών απεικονιστικών δοκιμών, όπως η General Electric, η Scanditronix, η IBA και η EBCO. Επιπλέον, οι περισσότερες εταιρείες πωλούν αυτοματοποιημένες ανεξάρτητες χημικές υπομονάδες για PET χωρίς το κύκλοτρο. Μια πολύ καλή επισκόπηση των κύκλοτρων και των αυτοματοποιημένων ανεξάρτητων χημικών υπομονάδων δίδεται από του Satyamurthy et al²⁸. Η ανάπτυξη της πρώτης “ Ηλεκτρονικής Γεννήτριας” για την αυτόματη παραγωγή μοριακών απεικονιστικών PET δοκιμών έχει καθιερωθεί ως “ γεγονός #4” (event #4) στην εξέλιξη της σύγχρονης τεχνολογίας PET.



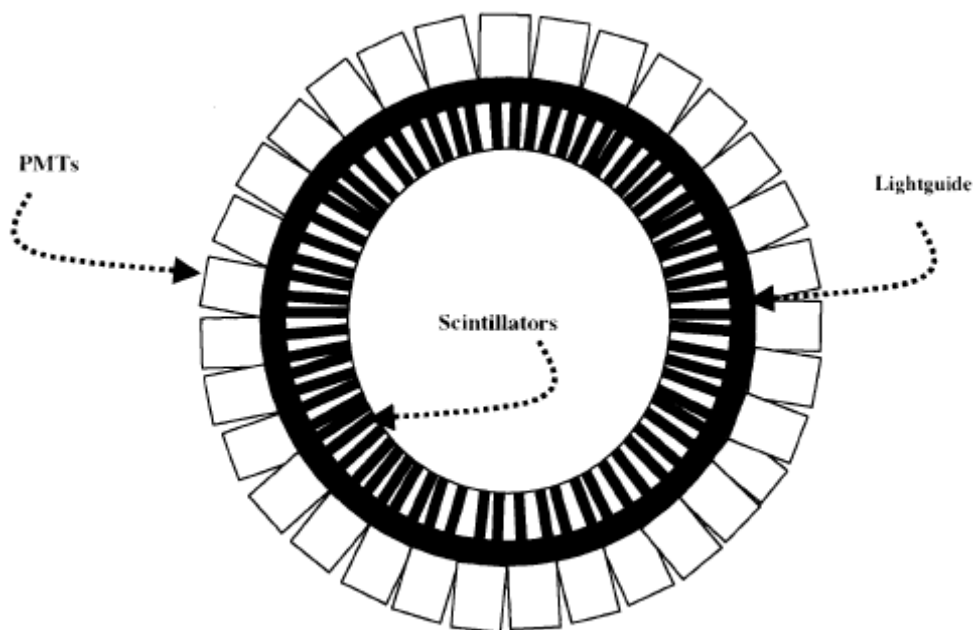
Εικόνα 19. Jorge Barrio.



Εικόνα 20. Nagichettiar Satyamurthy.

1.6 O block Ανιχνευτής – γεγονός #5 (1984-1985)

Το 1984, η Scanditronix σχεδίασε έναν τομογράφο χρησιμοποιώντας 2 κρυστάλλους σε έναν μόνο φωτοπολλαπλασιαστή. Ο ένας από τους κρυστάλλους ήταν BGO και ο δεύτερος κρύσταλλος ήταν από πυριτιούχο οξύ του γαδολινίου (GSO)²⁹. Οι δύο αυτοί σπινθηριστές είχαν διαφορετικούς χρόνους εξασθένισης του σπινθηρισμού, έτσι ώστε μετρώντας την εξασθένιση, ο κρύσταλλος ο οποίος παρήγαγε το φαινόμενο ήταν δυνατόν να αναγνωριστεί. Πολύ λίγοι από αυτούς τους τομογράφους παρήχθησαν αλλά, πιο σημαντικό ήταν το γεγονός ότι αυτή η τεχνική ενθάρρυνε την έρευνα για οπτικά πολυπλεγμένα συστήματα τα οποία θα επέτρεπαν την χρήση πολλών μικρών σπινθηριστικών εικονοστοιχείων συνδεδεμένων σε έναν μικρό αριθμό φωτοπολλαπλασιαστικών σωλήνων (photomultiplier tube-PMT). Οι Burnham et al. στο MGH ανέπτυξαν μια τεχνική όπου ξεχωριστοί μικροί ανιχνευτές σπινθηρισμού είχαν τοποθετηθεί σε έναν κυκλικό φωταγωγό με φωτοπολλαπλασιαστές να βρίσκονται τοποθετημένοι στην άλλη μεριά του φωταγωγού (Εικόνα 21)³⁰. Ο Charlie Burnham απέδειξε ότι παίρνοντας το λόγο 2 γειτονικών σημάτων φωτοπολλαπλασιαστών, ο σπινθηριστής ο οποίος ανίχνευσε την ακτίνα γ μπορούσε να αναγνωριστεί. Αυτή η τεχνική είναι πολύ όμοια με το σκεπτικό της Anger Camera, εκτός από το γεγονός ότι εφαρμόζεται σε έναν κυκλικό φωταγωγό³¹.

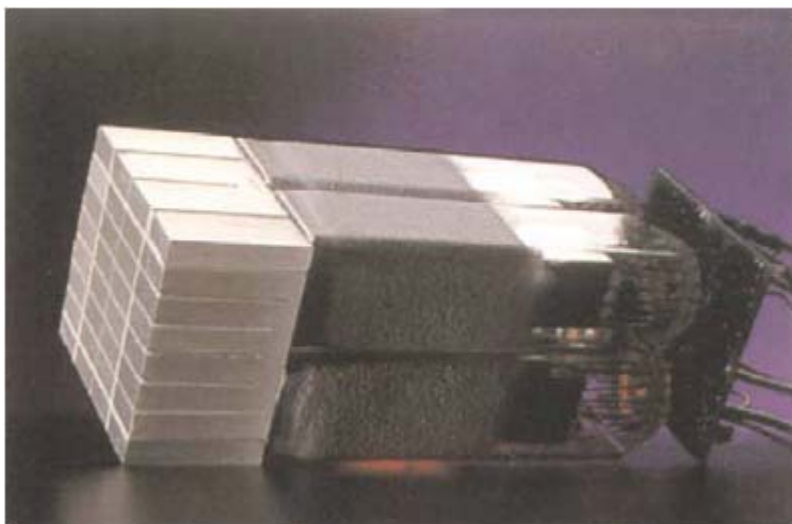


Εικόνα 21. Σπινθηριστές σε έναν κυκλικό φωταγωγό, φωτοπολλαπλασιαστές τοποθετημένοι στην άλλη μεριά του φωταγωγού, όπως αναπτύχθηκε από τους ερευνητές στο MGH.

Ο Mike Casey και ο Ronald Nutt, από την CTI, επισκέφθηκαν το MGH το 1984 και συμπέραναν ότι αν και αυτή ήταν μια πολλά υποσχόμενη τεχνική, πολύ πιθανώς να ήταν δύσκολη και ακριβή να κατασκευαστεί. Ο “block” ανιχνευτής (Εικόνα 22) θεωρήθηκε ως ένας τρόπος για να απλοποιηθεί ο ανιχνευτής του Burnham και για να γίνει πιο εύκολη η κατασκευή του.

Η πλειοψηφία των εξειδικευμένων τομογράφων οι οποίοι κατασκευάστηκαν από το 1985 έχουν χρησιμοποιήσει κάποιο είδος block ανιχνευτή. Αυτή η εφεύρεση έχει κάνει δυνατή την υψηλή ανάλυση

και την υψηλή αποδοτικότητα των PET τομογράφων σε ένα πολύ μειωμένο κόστος και χαρακτηρίζεται ως “γεγονός #5” στην εξέλιξη της τεχνολογίας του PET. Ο πρώτος block ανιχνευτής είχε 32 κρυστάλλους για 4 φωτοπολλαπλασιαστές ή αλλιώς 8 κρυστάλλους για κάθε φωτοπολλαπλασιαστή. Πιο σύγχρονοι τομογράφοι χρησιμοποιούν τουλάχιστον 144 κρυστάλλους ανά φωτοπολλαπλασιαστή³⁴.



Εικόνα 22. Ο “block” ανιχνευτής

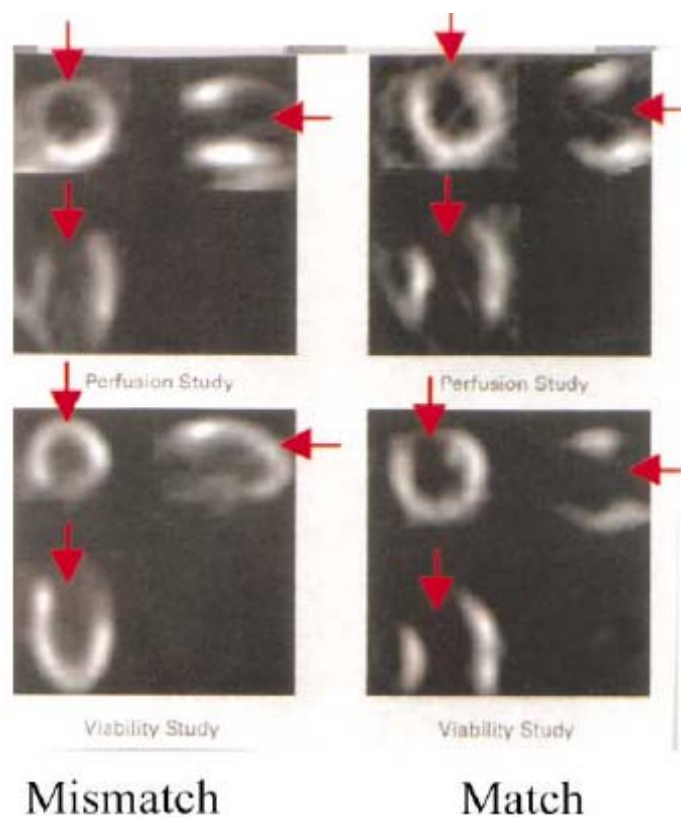
1.7 Καρδιακή Βιωσιμότητα – “γεγονός #6” (1985-1990)

Οι Schelbert (εικόνα 23), Schwaiger και Phelps μαζί με τους συνεργάτες τους ανέπτυξαν και αξιολόγησαν την αρχή ταιριάσματος/μη ταιριάσματος για τον καθορισμό της καρδιακής βιωσιμότητας (εικόνα 24) με την χρήση N-13 αμμωνίας για την ροή του αίματος και του FDG για τον μεταβολισμό της γλυκόζης^{35,36}.

Για πολλά χρόνια, η βιωσιμότητα του καρδιακού ιστού ήταν το επίκεντρο του κλινικού PET. Κατά το τελευταίο μέρος της δεκαετίας του '80, τα περισσότερα κέντρα PET προσπαθούσαν να αναπτύξουν ένα κλινικό καρδιακό PET (χωρίς επιχορήγηση από το Υπουργείο Υγείας) ταυτόχρονα με κυβερνητικά επιχορηγούμενη έρευνα. Η προσδοκία για αυτό το νέο μοναδικό διαγνωστικό μηχανήμα για καρδιακές νόσους έκανε πολλούς υποστηρικτές του PET να ενθουσιαστούν καθ' όλη την δεκαετία του '80. Αυτά συνέβησαν την ίδια χρονική περίοδο όπου υπήρχε εντυπωσιακή ανάπτυξη της πυρηνικής καρδιολογίας γενικότερα. Η ανάπτυξη στον τομέα της διάγνωσης της καρδιακής βιωσιμότητας αποδείχθηκε πολύ σημαντικός παράγοντας την διαδικασία της πραγματοποίησης του κλινικού PET και γι' αυτό χαρακτηρίζεται και ως “γεγονός #6” στην εξέλιξη του σύγχρονου PET. Αν και η διάγνωση δύσκολων καρδιακών νόσων συνεχίζει να είναι ένα σημαντικό κομμάτι στην διαγνωστική αξία του PET, η χρήση του PET στην διάγνωση νεοπλασιών και στην διαχείριση του θεραπευτικού σχήματος για την αντιμετώπισή τους έγινε ο κυρίως στόχος του κλινικού PET στην δεκαετία του '90.



Εικόνα 23. H.R. Schelbert.



Εικόνα 24. Η αρχή του match/mismatch για τον καθορισμό της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου.

1.8 Μεγάλες Εταιρείες Απεικόνισης εισέρχονται στον τομέα του PET – “γεγονός #7” (1987-1990)

Το 1986, η Siemens άρχισε να διανέμει του CTI PET τομογράφους μαζί με τα RDS κύκλωτρα. Το 1987, υπήρξαν σοβαρές διαπραγματεύσεις μεταξύ της CTI και της Siemens προκειμένου να εξαγοράσει η Siemens την CTI. Αντί της εξαγοράς της CTI, οι 2 αυτές εταιρείες αποφάσισαν να ιδρύσουν μια από κοινού νέα εταιρεία - κοινοπραξία, την CTI PET System Inc., η οποία ως κύριο στόχο της θα είχε την ανάπτυξη, κατασκευή και εμπορική προώθηση εξοπλισμού PET. Η Siemens θα διένειμε τα προϊόντα, συμπεριλαμβάνοντας την πώληση και την συντήρηση του εξοπλισμού παγκοσμίως. Η συνεργασία της CTI με την Siemens συνεχίστηκε κατά την δεκαετία του '90 με την CTI να προσανατολίζεται στην διανομή του FDG και αργότερα αγοράζοντας ξανά τα δικαιώματα για το κύκλωτρο RDS από την κοινοπραξία. Ακολούθως, η CTI σχημάτισε την PETNet και άρχισε να εγκαθιστά ένα παγκόσμιο δίκτυο εργαστηρίων παραγωγής ραδιοφαρμάκων PET. Αυτό το σκεπτικό εξάλειπτε την απαίτηση για τα απεικονιστικά κέντρα να έχουν κύκλωτρα επί τόπου και τους επέτρεψε να εστιάσουν στην καλύτερη απεικόνιση των ασθενών έχοντας τα απαραίτητα ραδιοφάρμακα για το PET από εμπορικά εργαστήρια παραγωγής τους.

Το 1990, η General Electric (GE) εξαγόρασε τα δικαιώματα από το εταιρικό κομμάτι της Scanditronix για τους τομογράφους και άρχισε να πωλεί PET τομογράφους. Αργότερα, η GE επίσης εξαγόρασε τα

δικαιώματα που αφορούσαν το κύκλοτρο από την Scanditronix. Αρκετά σύντομα μετά την απόκτηση των δικαιωμάτων από την Scanditronix για την αγορά στους τομογράφους, η GE άρχισε τον σχεδιασμό δικών της PET τομογράφων οι οποίοι θα παράγονταν στις ΗΠΑ. Ο σχεδιασμός και η κατασκευή του κύκλοτρον παρέμεινε στην Σουηδία. Η GE επίσης ανέπτυξε μια τεχνολογία για αυτοματοποιημένη χημική σύνθεση και την ενσωμάτωσε με τα συστήματα κύκλοτρον της μαζί με ένα κεντρικό σύστημα ελέγχου προκειμένου να μπορεί να παρέχει μια εναλλακτική εμπορική λύση για “ηλεκτρονικές γεννήτριες” του PET.

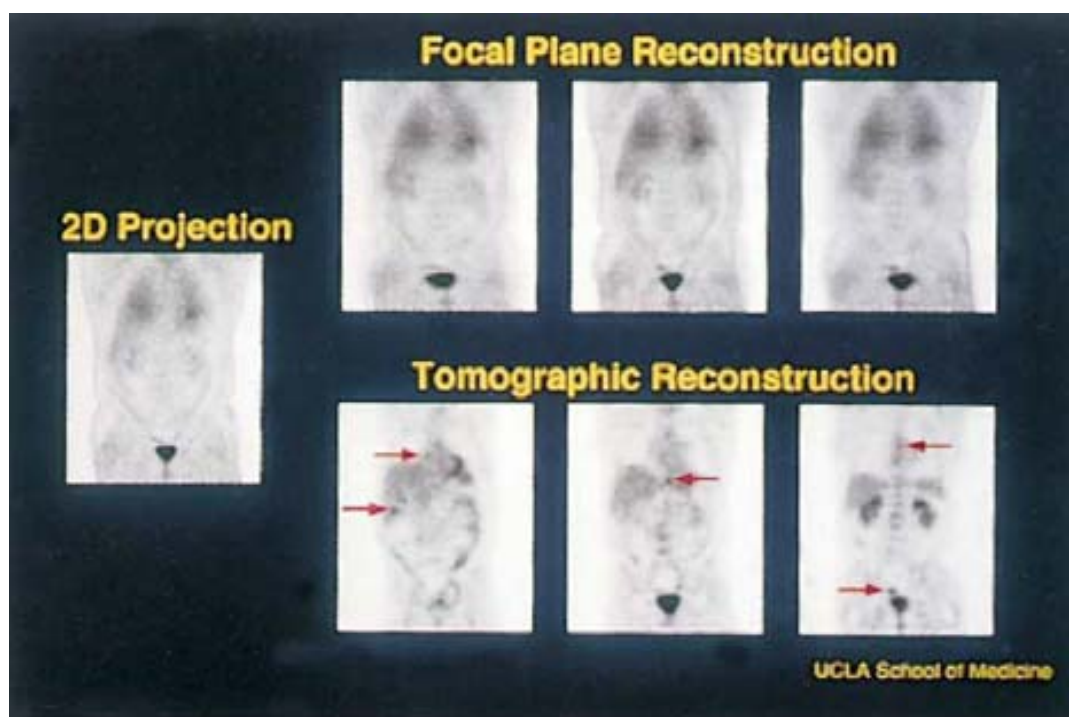
Η είσοδος των 2 μεγαλύτερων εταιρειών ιατρικής απεικόνισης στον χώρο του PET συντέλεσε στην περαιτέρω αξιολόγηση αυτής της νέας απεικονιστικής τεχνολογίας για κλινικές εφαρμογές. Μέχρι εκείνη τη χρονική περίοδο, οι περισσότερες εφαρμογές στο PET ήταν προσανατολισμένες στην έρευνα. Η είσοδος των 2 αυτών μεγάλων απεικονιστικών εταιρειών σήμανε την έναρξη της περιόδου εστίασης στην ανάπτυξη και προμήθεια συστημάτων PET για κλινική χρήση. Η είσοδος των μεγάλων ιατρικών απεικονιστικών εταιρειών στην αγορά του PET αναφέρεται ως “γεγονός #7” και η δεκαετία του ’90 σηματοδοτεί την απαρχή του PET ως μια κλινική πλέον υπηρεσία.

1.9 Σχηματισμός του Ινστιτούτου για Κλινικό PET (Institute for Clinical PET – ICP) και η Πρώτη Ογκολογική Απεικόνιση Ολόκληρου Σώματος. “Γεγονός #8” (1990-1991).

Το 1990, το ICP ιδρύθηκε από τον Mike Phelps και τον Ben Ambruster σαν ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός ο οποίος θα προσπαθούσε να συνενώσει τους ακαδημαϊκούς, την βιομηχανία και δικηγορικές ομάδες προκειμένου να ενημερωθεί το κοινό, το Κονγκρέσσο και η επιστημονική κοινότητα σχετικά με την αξία του κλινικού PET. Κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου, η διάγνωση της καρδιακής βιωσιμότητας και η ανίχνευση ασθενειών όπως η στεφανιαία θρόμβωση παρέμενε σαν τη μεγαλύτερη ελπίδα στο κλινικό PET. Κατά την δεκαετία του 1980, πάρα πολύ ερευνητές μελετούσαν την απορρόφηση του FDG και άλλων ραδιοϊσοτόπων από καρκινικούς όγκους. Ο Di Chiro και άλλοι, κατά το τέλος της δεκαετίας του ’70 και στις αρχές της δεκαετίας του ’80, απέδειξαν ότι εγκεφαλικοί όγκοι μπορούσαν να ανιχνευθούν και ότι ο βαθμός της κακοήθειας τους ήταν αναλογικός με την απορρόφηση του FDG³⁷. Το παραπάνω συμπέρασμα βασίστηκε στην σαφώς αποδεδειγμένη αρχή της βιολογίας του καρκίνου ότι η χρησιμοποίηση της γλυκόζης αυξάνεται πολλές φορές σε κακοήθεις όγκους.

Το 1991, στο δεύτερο συνέδριο του ICP, ο Phelps παρουσίασε τις πρώτες ογκολογικές εικόνες ολόκληρου σώματος (εικόνα 25) οι οποίες αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας μια τεχνική η οποία αναπτύχθηκε από του Dahlbom, Hoffman και Phelps³⁸. Έτσι, το PET απεικόνισης ολόκληρου του σώματος, άρχισε να ανιχνεύει κύριες αλλά και μεταστατικές παθήσεις, να διαχωρίζει τις καλοήθειες από τις κακοήθειες αλλοιώσεις των ιστών, και να συμβάλει καθοριστικά στην αποτίμηση της ανταπόκρισης

στο εκάστοτε θεραπευτικό σχήμα όντας ικανό να απεικονίσει όλα τα όργανα του σώματος με μια απλή εξέταση. Αυτές οι εφαρμογές στις διάφορες νεοπλασίες, μαζί με τις εφαρμογές στην καρδιολογία αλλά και στην ασθένεια της επιληψίας, αποτέλεσαν την βάση για την Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για την έγκριση του FDG και την επιχορήγηση από το Υπουργείο Υγείας. Η ανάπτυξη της απεικόνισης ολόκληρου του ανθρωπίνου σώματος από το PET μαζί με την πληθώρα της κλινικής έρευνας στην απεικόνιση του PET ήταν ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του σύγχρονου PET και αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως “γεγονός #8” στην εξέλιξη του σύγχρονου PET.



Εικόνα 25. Οι πρώτες ογκολογικές εικόνες ολόκληρου σώματος. Πάνω: Τομογραφία σε εστιακό επίπεδο η οποία δίνει περιορισμένη κατάτμηση των επιπέδων της εικόνας και ανίχνευσης των όγκων. Κάτω: πραγματικά ανακατασκευασμένες επιμήκης τομογραφικές εικόνες των ίδιων ασθενών όπως παραπάνω. Οι όγκοι (τα βέλη) είναι σε αυτήν την περίπτωση άμεσα ορατοί.

1.10 Ο FDA αναδιαρθρώνει τον προϋπολογισμό του και δίνεται επιχορήγηση από την Οικονομική Διεύθυνση του Υπουργείου Υγείας (Health Care Financing Administration - HCFA) για PET – “Γεγονός #9” (1997-1998).

Έπειτα από επανηλειμμένες προσπάθειες προκειμένου να πειστεί ο FDA για την έγκριση του FDG σαν ένα ραδιοφάρμακο για την διάγνωση της καρδιακής βιωσιμότητας και για την διάγνωση νεοπλασιών, η ICP, με ηγετική ομάδα τον Phelps του UCLA και τον Coleman του Duke University, άρχισε προσπάθειες προκειμένου να εγκρίνει ο FDA το FDG σαν ραδιοφάρμακο με σκοπό την επιχορήγηση από το Υπουργείο Υγείας των ΗΠΑ. Πριν από αυτή την προσπάθεια, η HCFA βασιζόταν στο γεγονός ότι ο FDA δεν είχε εγκρίνει το FDG προκειμένου να μην δώσει την απαραίτητη οικονομική επιχορήγηση. Το

φθινόπωρο του 1997, ο αναθεωρημένος προϋπολογισμός του FDA (εικόνα 26) εγκρίθηκε από το Κονγκρέσσο και ο Πρόεδρος Κλίντον έβαλε τον προϋπολογισμό σε ισχύ νόμου. Σαν μέρος αυτού του προϋπολογισμού, με μια νομοθεσία η οποία είχε καταρτηθεί από τον γεροϋσιαστή Stevens, απαιτώνταν από τον FDA να παρέχει μια πιο αποτελεσματική διαδικασία για την έγκριση των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο PET. Αφότου εγκρίθηκε ο αναθεωρημένος προϋπολογισμός του FDA, η HCFA ανακοίνωσε την πρώτη κρατική επιχορήγηση για το PET τον Ιανουάριο του 1998 για καρκίνο του πνεύμονα και για καρδιαγγειακές παθήσεις. Το Μάρτιο του 1999 η HCFA επέκτεινε την οικονομική κάλυψη προκειμένου να συμπεριληφθούν περιορισμένοι ιχνηθέτες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, το μελάνωμα και το λέμφωμα. Εκείνη την περίοδο μια νέα σχέση μεταξύ του FDA και μια ομάδα της ICP/SNM, που καθοδηγούταν από τον Jorge Barrio, είχε ξεκινήσει, έχοντας ως αποτέλεσμα την ευρύτερη αποδοχή από τον FDA και την έγκριση του FDG για όλες τις νεοπλασματικές και καρδιαγγειακές παθήσεις το Μάρτιο του 2000. Επιπλέον αποκτήθηκε η έγκριση από τον FDA για την ¹³N-αμμωνία σαν ένας ιχνηθέτης για την ροή του αίματος του μυοκαρδίου και του ¹⁸F-φθορίου σαν ένας απεικονιστικός ιχνηθέτης για τα οστά. Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω, το Δεκέμβριο του 2000, η HCFA επέκτεινε περαιτέρω την κάλυψη της επιχορήγησης για την ευρύτερη εφαρμογή του PET σε πνεύμονες, έντερο, κρανίο και λαιμό όπως επίσης για νεοπλασίες του οισοφάγου, μελανώματα και λεμφώματα. Η κάλυψη αυτή περιλάμβανε επίσης καρδιαγγειακές παθήσεις και επιληψία (εικόνα 27).

Τα δυο πρόσωπα που συνέβαλαν καθοριστικά σε αυτή την προσπάθεια ήταν ο Micael E. Phelps και ο γεροϋσιαστής Ted Stevens από την Αλάσκα (εικόνα 28). Ο Stevens είχε γίνει κοντινός φίλος με τον Phelps αφού τους σύστησε ένας κοινός φίλος, ο Norton Simon, ένας πλούσιος επιχειρηματίας στην Νότια Καλιφόρνια, το 1981. Ο Stevens εξοικειώθηκε με το πρόγραμμα PET μέσω του Phelps και η σχέση αυτή κατέληξε σε μια φιλία διαρκείας. Ο γεροϋσιαστής Stevens και η νομική σύμβουλός του, Liz Conell, υπήρξαν ιδιαίτερα επίμονοι στην επιδίωξη για έγκριση από τον FDA και στην επιχορήγηση από την HCFA για το PET. Ο Steven αναφέρεται στην ιστορία της πρώτης άφιξής του στο UCLA προκειμένου να μάθει για το PET. “ Έφτασα στο UCLA περίπου στις 4 μ.μ. και έπρεπε να δώσω μια ομιλία στους Βετεράνους σε Ξένους Πολέμους (VFW) στις 6 μ.μ. παρασύρθηκα τόσο πολύ με το PET και το πάθος του Phelps γι’ αυτό, οπότε την επόμενη φορά που κοίταξα το ρολόι ήταν ήδη 7 μ.μ. και είχα χάσει την ομιλία μου για τους VFW και δεν με προσκαλέσανε ποτέ ξανά.” Η φιλία του Phelps με τον Stevens εξελίχθηκε σε μια ευκαιρία για να φανεί η δύναμη του PET σε έναν από τους ανθρώπους με μεγάλη ικανότητα επιρροής στις ΗΠΑ.

Ο γεροϋσιαστής Stevens συνένωσε και αρκετές άλλες κεντρικές πολιτικές προσωπικότητες στην μάχη για την επιχορήγηση του PET. Ο γεροϋσιαστής Ted Kennedy της Μασαχουσέτης και ο γεροϋσιαστής Bill Frist του Τενεσσό συνεργάστηκαν με τον γεροϋσιαστή Stevens για να επιτευχθεί αυτό το σημαντικό βήμα στην ιστορία του PET. Στις 23 Ιουνίου, 2000, μια ομάδα από το UCLA η οποία περιλάμβανε τους Sam Gambhir, Johannes Czernin, Dan Silverman, Judy Schimmer και τον Mike Phelps, όπως επίσης και τον Ed Coleman του Duke University, υπέβαλλαν στην HCFA ένα κείμενο 4,000 σελίδων το οποίο περιείχε δεδομένα από περισσότερους από 16,000 ασθενείς προκειμένου να λάβουν εκτεταμένη ασφαλιστική κάλυψη σε καρκίνο, καρδιακές ασθένειες, και νευρολογικές διαταραχές. Όπως αναφέρθηκε

παραπάνω, πολλοί άλλοι άνθρωποι από την κοινότητα του PET συνέβαλαν σε αυτόν τον “αγώνα” υπέρ του PET όπως τους: Peter Valk του Northern California PET Center, την Jenny Keppler της ICP, την Kim Pierce από το UCLA, την Ruth Tesar από το PETNet, τον Peter από το USC, τον Terry Douglass από την CTI, τον Steve Larson από το Memorial Sloan Kettering, και ακόμα πολλούς άλλους. Η έγκριση από τον FDA για τα ραδιοφάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στο PET και η οικονομική επιχορήγηση από την HCFA ήταν η αιτία για την πολύ έντονη μετέπειτα εξέλιξη στην ανάπτυξη του κλινικού PET και αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως ‘ ‘γεγονός #9’ ’ στην ανάπτυξη του σύγχρονου κλινικού PET.

Clinton Signs FDA Reform Bill

President Clinton showed his support for revitalization of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on 21 November 1997 by signing the FDA Modernization Act of 1997, which aims to improve many of the agency's processes. A Congressional conference had passed the bill by voice vote on 9 November after lengthy discussions concerning the resolution of some of the bill's provisions (see November AAMI News). The signed legislation comes after years of efforts by Congress to streamline FDA's processes. Among its many provisions, the joint bill encourages FDA reliance on national and international consensus standards in regulatory approval processes; allows the agency to use private, third-party service organizations to perform premarket reviews; and mandates that FDA harmonize regulations with other nations' regulatory agencies.

"The legislation enables FDA to use national and international standards as a basis for regulatory compliance," explains Don Barth, regulatory staff manager at Hewlett-Packard. Using standards to establish device safety will make FDA's review processes more efficient. The agency has already issued a draft guidance for the use of the International Electrotechnical Commission 60601 series of standards to satisfy premarket review requirements.

Also, FDA will be empowered to use independent service organizations to review 510(k) applications for Class II devices, excluding devices that are "permanently implantable, life-supporting, life-sustaining, or for which clinical data are required," according to a recent FDA memo. This provision addresses declining resources in the FDA and aims to supplement FDA's scientific expertise.

In addition, the bill requires FDA to coordinate with regulatory organizations in other nations to develop a plan of mutual recognition of good manufacturing practices (GMP). "Most manufacturers derive revenues from international shipments," says Barth, who adds that manufacturers must operate in a global marketplace. Western Europe and Japan are areas where FDA is likely to focus harmonization efforts, says Barth.

"This is by far the single largest legislative victory the medical device industry has ever achieved," said Jeffrey Kimbell, executive director of the Medical Device Manufacturers Association, in a recent statement. "This is the first time in the 21 years of medical device regulation that a piece of legislation is not adding but relieving some of the unnecessary regulatory burdens that have faced this industry."

For a copy of the recent bill, visit the Library of Congress legislation website at thomas.loc.gov; reference document number 105-399.

Εικόνα 26. Ο αναθεωρημένος προϋπολογισμός του FDA εγκρίνεται από το Κογκρέσσο των ΗΠΑ και ο πρόεδρος Κλίντον τον μετατρέπει σε νόμο το 1997. Σαν μέρος του προϋπολογισμού, ο FDA εγκρίνει το FDG ως ραδιοφάρμακο.

MEDICARE NEWS

FOR IMMEDIATE RELEASE

Monday, March 8, 1999

Contact: HCFA Press Office (202) 690-6145

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) SCAN COVERAGE EXPANDED

Following an expedited review of scientific information presented at a January town hall meeting, the Health Care Financing Administration (HCFA) today announced a national decision to cover additional uses of positron emission tomography (PET) scans to diagnose and manage certain cancers in Medicare beneficiaries.

Medicare already covers PET scanning for the diagnostic evaluation of solitary pulmonary nodules and for staging non-small cell lung cancer. Three new oncology indications will now be covered: detection and localization of recurrent colorectal cancer with rising carcinoembryonic antigen known as CEA; staging and characterization of both Hodgkins and non-Hodgkins lymphoma in place of a gallium scan or lymphangiogram; and identification of metastases in melanoma recurrence in place of gallium studies.

The Jan. 20-21 town hall meeting held by HCFA brought together clinical experts, consumer advocates, medical equipment manufacturers and others to discuss the use of PET scanning for the evaluation and management of head and neck, brain and colorectal cancers; melanoma; and lymphoma. HCFA staff have been working collaboratively with interested parties to review scientific information about oncology indications for PET scanning since 1997.

"The town hall meeting was an excellent way to obtain the latest information about the effectiveness of PET scanning as a diagnostic and management tool for oncology patients," said Mitchell Burken, M.D., a medical officer in the Coverage and Analysis Group within HCFA's Office of Clinical Standards and Quality. "We will continue to review information presented at the meeting about other potential oncology indications for PET, but we believe that these three indications have obvious clinical utility and wanted to take immediate steps to begin initiating Medicare coverage."

PET is a non-invasive imaging procedure that assesses metabolic activity in different parts of the body. A positron camera is used to produce cross-sectional images of the body by detecting radioactivity from a radioactive tracer substance injected into the patient.

"As scientific evidence becomes available showing the effectiveness of new technologies, HCFA wants to act as quickly as possible to make sure Medicare beneficiaries have access to safe and effective new technologies," said Jeffrey Kang, M.D..

Εικόνα 27. Η HCFA ανακοινώνει την πρώτη κρατική επιχορήγηση για PET το 1998 για καρκίνο του πνεύμονα και καρδιαγγειακές παθήσεις, και το 1999 επέκτεινε την ασφαλιστική κάλυψη συμπεριλαμβάνοντας τον καρκίνο του εντέρου, το μελάνωμα και το λέμφωμα.



Εικόνα 28. Ο Michael E. Phelps (αριστερά) και ο γερουσιαστής Ted Stevens της Αλάσκα (δεξιά).

1.11 Lutetium Oxyorthosilicate (LSO) και το μελλοντικό PET – “γεγονός #10” (1990-2001)

Παρά το γεγονός ότι το BGO εξυπηρέτησε τις ανάγκες της κοινότητας του PET από την ανακάλυψή του και χρησιμοποιήθηκε στην κατασκευή των περισσότερων τομογράφων PET για περίπου 2 δεκαετίες, το LSO είχε την ικανότητα να κάνει μια νέα επανάσταση στην απεικόνιση του PET. Το BGO είναι πολύ πυκνό αλλά έχει μόλις 15% την απόδοση φωτός που δίνει το NaI(Tl) και έχει έναν σχετικά χαμηλό χρόνο εξασθένησης της τάξης των 300 nsec. Το LSO από την άλλη, έχει λίγο μεγαλύτερη πυκνότητα, ελάχιστα μικρότερο ενεργό ατομικό αριθμό και έχει 5 φορές μεγαλύτερη απόδοση φωτός σε σχέση με το BGO. Επίσης η απόδοση φωτός του LSO έχει 7.5 φορές ταχύτερη εξασθένιση από αυτή του BGO. Αυτά τα χαρακτηριστικά απόδοσης του LSO έχουν ως αποτέλεσμα έναν συνδυασμό βελτιστοποίησης της ταχύτητας και της απόδοσης φωτός κατά έναν 37.5 (εικόνα 10) φορές περισσότερο από το BGO. Το LSO ανακαλύφθηκε και οι πρώτοι κρύσταλλοι από LSO αναπτύχθηκαν στα χρόνια 1989-1992 με ευρεσιτεχνίες από τον Melcher (εικόνα 29)^{39,40} της Schlumberger Technology Corporation.⁴¹ Η CTI απέκτησε τα δικαιώματα από αυτές τις ευρεσιτεχνίες το 1995 και άρχισε μια σχετικά επίπονη διαδικασία ανάπτυξης. Ο Melcher προσχώρησε στην CTI τον ίδιο χρόνο προκειμένου να καθοδηγήσει την ανάπτυξη του LSO.

Μια γρήγορη απογοήτευση συνέβη όταν αναφέρθηκε περιορισμένη διαθεσιμότητα και υψηλό κόστος του σπάνιου αυτού ορυκτού στοιχείου, λουτέτιο (lutetium). Δεν υπήρχαν άλλες εμπορικές εφαρμογές για το λουτέτιο εκτός από τους ανιχνευτές PET. Το 1995, η τιμή του καθαρού λουτέτιου είχε ένα εύρος από \$6,000 έως \$12,000 ανά κιλό και η διαθεσιμότητά του ήταν μόνο σε εργαστηριακές ποσότητες (κάποια γραμμάρια). Με τις προσπάθειες του Mark Andreaco, της CTI, και του Χημικού τμήματος του Πανεπιστημίου του Τενεσσό, η χημική διεργασία καθαρισμού του λουτέτιου τελειοποιήθηκε και έγινε οικονομικά πιο αποδοτική. Στην εικόνα 30, απεικονίζεται το αρχικό εργοστάσιο LSO με προϊόντα έναν κυλινδρικό κρύσταλλο LSO ακατέργαστο λουτέτιο (καφέ) και καθαρό υλικό (άσπρο) τα οποία απεικονίζονται στην εικόνα 31.



Εικόνα 29. Ο Charles Melcher.



Εικόνα 30. Το πρώτο εργοστάσιο LSO.



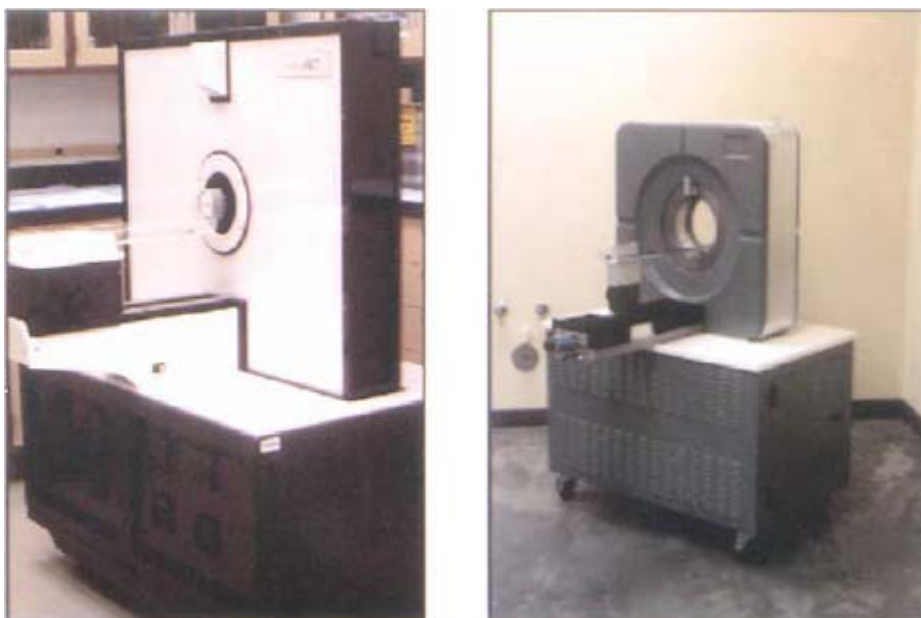
Εικόνα 31. Κύλινδρος ενός κρυστάλλου LSO και ακατέργαστο λουτέτιο (καφέ) και καθαρό υλικό (άσπρο).

Ο πρώτος LSO PET τομογράφος σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε από τον Cherry et al. στο UCLA⁴², το λεγόμενο micro PET. Ο τομογράφος micro PET (εικόνα 32) σχεδιάστηκε για μικρά ζώα και επέδειξε μια κυβική ανάλυση των 1.6mm. Μια εμπορική έκδοση του micro PET αναπτύχθηκε από την Concorde Microsystems, Inc. και περίπου 30 από αυτούς τους τομογράφους (έως το 2002) είχαν παραγγελθεί από ακαδημαϊκά προγράμματα και φαρμακευτικές εταιρείες για την εξέταση της βιολογίας ασθενειών θηλαστικών σε μικρά ζώα, όπως επίσης για την ανάπτυξη μοριακών απεικονιστικών ιχνηθετών και φάρμακα.

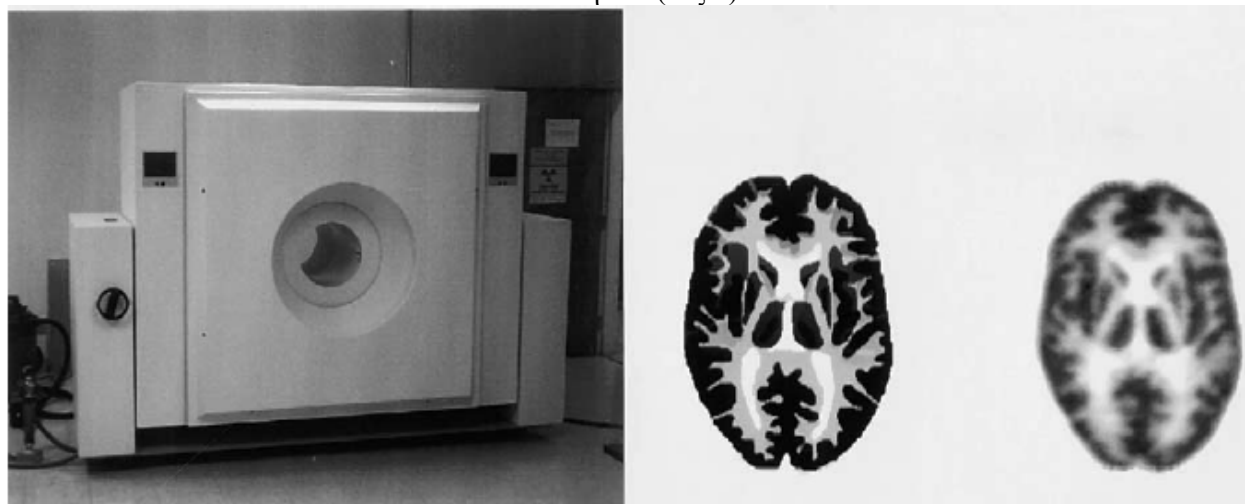
Ο πρώτος LSO ανθρώπινος τομογράφος παραδόθηκε στο Ινστιτούτο Max Planck, στην Κολωνία της Γερμανίας, το Φεβρουάριο του 1999. Ο HRRT εγκεφαλικός τομογράφος (εικόνα 33) έχει περίπου 120,000 διακριτούς LSO κρυστάλλους και επιδεικνύει μια ομοιόμορφη κυβική ανάλυση σε ολόκληρο τον όγκο του εγκεφάλου περίπου 2.5mm FWHM¹⁴.

Ένας συνδυασμός από τομογράφους LSO και NaI(Tl) για PET και SPECT (εικόνα 34) παραδόθηκε στο Free University του Amsterdam το Μάρτιο του 2000³⁴. Αυτός ο τομογράφος έχει την ιδιότητα να κάνει σάρωση PET συγκρινόμενη ποιότητας με αυτή των αποκλειστικών PET τομογράφων ενώ μπορεί να κάνει και ανώτερου επιπέδου σάρωση SPECT. Ο πρώτος LSO τομογράφος PET ολόκληρου σώματος, ο Accel, παραδόθηκε στο Northern California PET Center τον Απρίλιο του 2001 (εικόνα 35).

Οι PET τομογράφοι οι οποίοι χρησιμοποιούσαν LSO διαφαινόταν ότι θα είναι οι κυρίαρχοι τομογράφοι στις αρχές του 2000 με τον χρόνο σάρωσης των ασθενών βελτιωμένο κατά 5 ή και περισσότερες φορές και χωρίς περαιτέρω αύξηση του κόστους τους σε σχέση με τους υπάρχοντες BGO τομογράφους. Το LSO έχει σχεδόν ιδανικά χαρακτηριστικά για το PET και μπορεί να πραγματοποιήσει τομογράφους με ανάλυση 2mm οι οποίοι θα μπορούν να απεικονίσουν τον ανθρώπινο κορμό σε λιγότερο από 30 λεπτά ή να κάνουν ανάλυση 4mm σε 10 λεπτά ή λιγότερο. Η ανακάλυψη του LSO αποδείχθηκε πολύ σημαντική για τις μελλοντικές βελτιώσεις του PET και χαρακτηρίζεται ως “γεγονός #10” στην εξέλιξη του σύγχρονου PET.



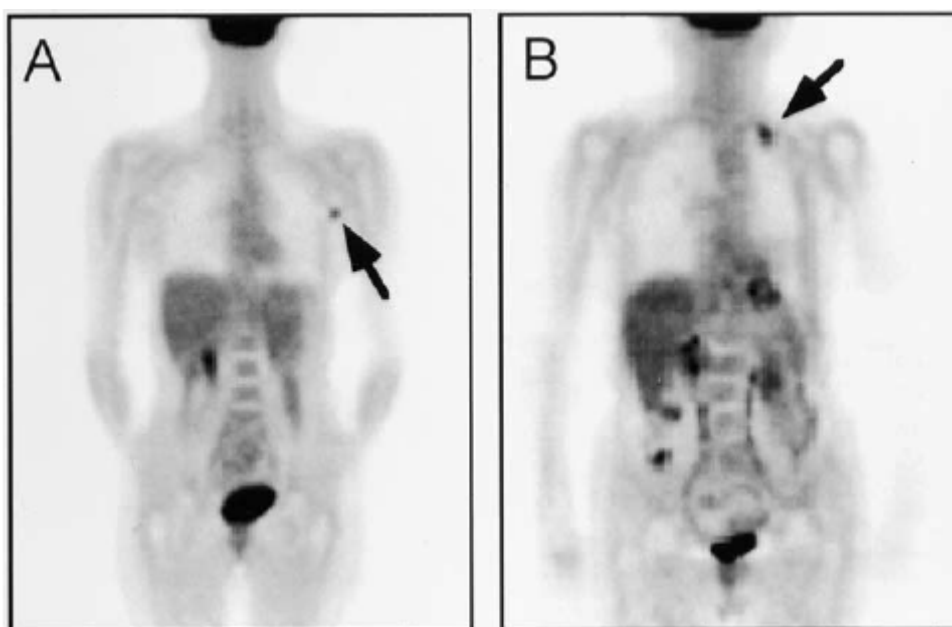
Εικόνα 32. Ο τομογράφος micro PET, σχεδιασμένος για μικρά ζώα (αριστερά) και η πρώτη εμπορική έκδοσή του (δεξιά).



Εικόνα 33. Ο HRRT εγκεφαλικός τομογράφος. Μέση: Hoffman Brain Phantom, Δεξιά απεικόνιση του Hoffman Phantom με τον HRRT.



Εικόνα 34. Ένας συνδυασμός LSO και NaI(Tl) τομογράφου για PET και SPECT.



Εικόνα 35. Εικόνες από ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποίησαν τον Accel τομογράφο PET, ο οποίος βασίζεται σε LSO. Σε κάθε μελέτη, τα δεδομένα εκπομπής και μεταφοράς συλλέχθηκαν με συνολικό απεικονιστικό χρόνο 30 λεπτών έπειτα από την χορήγηση 13m Ci του FDG. Αριστερά: Γυναίκα 40 ετών με καρκίνο του στήθους (βέλος) σε πρώιμο στάδιο. Δεξιά: Άντρας 78 ετών με καρκίνο του πνεύμονα (βέλος). Πηγή: Δρ. Peter Valk, Northern California PET Center.

1.12 Συμπεράσματα από την ιστορική εξέλιξη του PET και πρόσφατες εξελίξεις του σύγχρονου PET τομογράφου.

Αν μπορούσε να γίνει ένας παραλληλισμός της εξέλιξης του PET σε σχέση με την ιστορία της εξέλιξης των Η/Υ, θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι αν η κινητήριος δύναμη για την εξέλιξη των προσωπικών Η/Υ ήταν ο αριθμός των transistor τα οποία μπορούν να μπουν σε ένα ολοκληρωμένο κύκλωμα, τότε η κινητήριος δύναμη πίσω από την εξέλιξη του PET θα μπορούσε να είναι ο αριθμός των

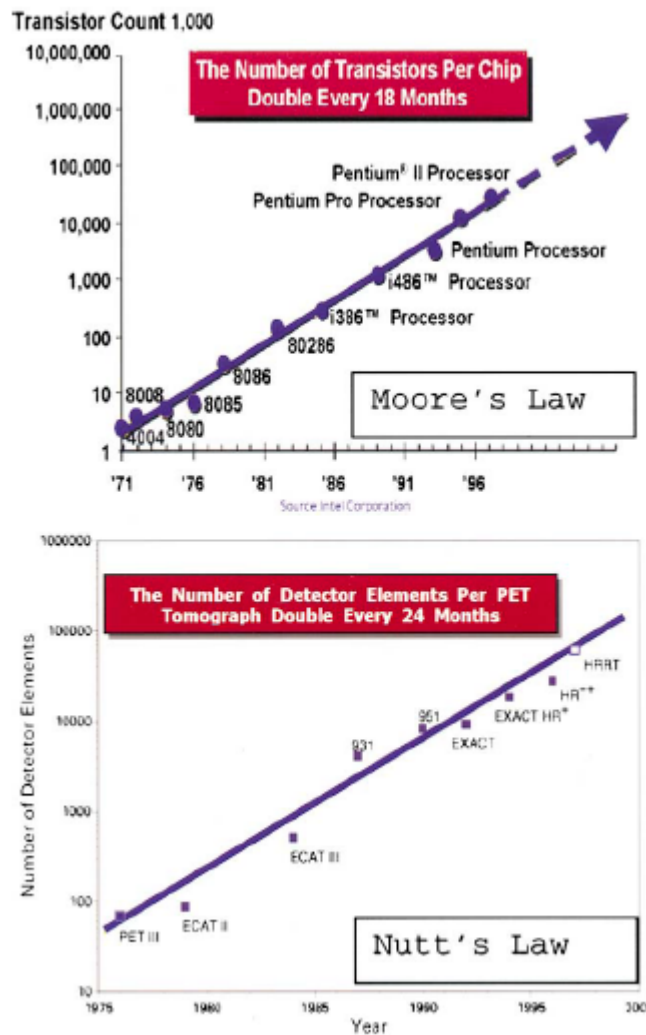
κρυστάλλων – σπινθηριστών οι οποίοι υπάρχουν σε κάθε γενιά τομογράφων PET. Αυτό φαίνεται πολύ παραστατικά από την παρακάτω εικόνα 36, όπου φαίνεται ο κανόνας του Moore για τα transistors στους Η/Υ και σε αντιδιαστολή ο “κανόνας του Nutt” για τους κρυστάλλους στους τομογράφους PET. Οι κρύσταλλοι στο PET διπλασιάζονται κάθε 24 μήνες τα τελευταία 25 χρόνια, ενώ τα transistor κάθε 18 μήνες από το 1971. Οι εξελίξεις στον τομέα των κρυστάλλων-σπινθηριστών αναμφισβήτητα οδήγησαν σε πολύ καλύτερα απεικονιστικά αποτελέσματα και σε καλύτερους χρόνους σάρωσης των ασθενών. Σε αυτόν τον τομέα καθοριστική ήταν και η εξέλιξη στην τεχνολογία παραγωγής των ραδιοφαρμάκων τα οποία άρχισαν να χρησιμοποιούνται ως ιχνηθέτες τα τελευταία χρόνια (π.χ. FDG).

Όμως σε αυτό το σημείο αξίζει να επισημανθεί ότι από τα χρόνια του Brownell έως και τα τελευταία χρόνια με την ανακάλυψη του Melcher όλες αυτές οι εξελίξεις στον χώρο της ανάπτυξης του PET ήταν αποτέλεσμα της επίπονης και επίμονης εργασίας εκατοντάδων ανθρώπων, οι οποίοι είχαν μια πολύ σημαντική συνεισφορά σε αυτόν τον επιστημονικό τομέα τα τελευταία 25 με 30 χρόνια. Ενός ανθρώπου όμως, η συνεισφορά φαίνεται να ξεχωρίζει από τους υπόλοιπους, αυτή του Michael E. Phelps. Όχι μόνο εφηύρε τον τομογράφο PET ο οποίος παρήγαγε τις πρώτες δημοσιευμένες απεικονίσεις PET, αλλά ήταν και η κινητήρια δύναμη σε τουλάχιστον 9 από τα παραπάνω 10 γεγονότα στην ιστορική εξέλιξη του PET τα οποία αναλύθηκαν διεξοδικά παραπάνω. Ο Phelps, όχι μόνο εφηύρε το σύγχρονο PET, αλλά επιπλέον ήταν ο εμπνευστής-δημιουργός και καθοδηγητής όσων ασχολήθηκαν με αυτήν την τεχνολογία στο εμβρυϊκό αλλά και μετέπειτα στάδιό της.

Αν και δεν έχει συμπεριληφθεί στα παραπάνω γεγονότα-σταθμούς της εξέλιξης του σύγχρονου PET (λόγω του πρόσφατου της ανάπτυξής του) ο συνδυασμός του PET με άλλες τεχνικές όπως αυτή του αξονικού τομογράφου (PET/CT) ή του μαγνητικού τομογράφου (PET/MRI), διαφαίνεται από τώρα ότι αυτό το γεγονός μάλλον θα είναι το επόμενο μεγάλο “γεγονός” στην ιστορική εξέλιξη του PET.

Αυτή η νέα τεχνολογία (του PET/CT-εικόνα 37) έχει ήδη βελτιώσει την διαγνωστική ακρίβεια, παρέχει πολύ σημαντικές πληροφορίες στον σχεδιασμό χειρουργικών επεμβάσεων και ραδιοθεραπευτικών σχημάτων και προσχεδιασμένων βιοψιών, συγχωνεύοντας την ανατομία και την βιολογία των ασθενειών σε μια μόνο διαδικασία (εικόνα 38). Η γρήγορη και χαμηλού θορύβου διόρθωση της εξασθένησης από το μέρος του αξονικού τομογράφου θα βελτιώσει και θα επιταχύνει επίσης το PET κομμάτι αυτού του νέου συνδυασμού απεικονιστικών τεχνικών. Η CTI/Siemens και η GE έχουν φτιάξει τα πρώτα εμπορικά συστήματα και έπειτα ακολούθησε και η Philips.

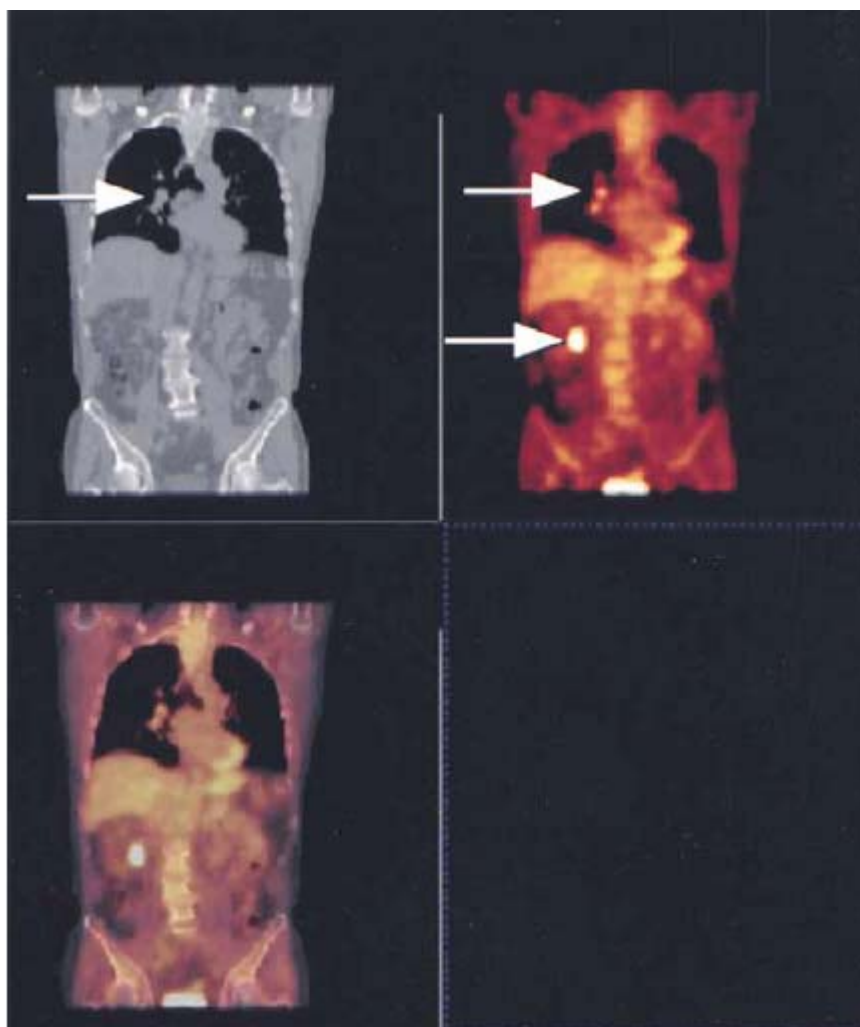
Καθώς η μοριακή Ιατρική γίνεται ολοένα και πιο σημαντική, το PET σαν κύριος εκπρόσωπος της τεχνολογίας της μοριακής απεικόνισης, μπορεί ίσως να ξεπεράσει ακόμα και την τεράστια επιτυχία και την συνεισφορά του αξονικού και του μαγνητικού τομογράφου (CT , MRI).



Εικόνα 36. Ο αριθμός των transistors σε ένα ολοκληρωμένο κύκλωμα διπλασιάζεται κάθε 18 μήνες (κανόνας του Moore). Ο αριθμός των ξεχωριστών κρυστάλλων σε έναν PET τομογράφο διπλασιάζεται κάθε περίπου 2 χρόνια τα τελευταία 25 χρόνια (κανόνας του Nutt).



Εικόνα 37. Φωτογραφία ενός εμπορικού PET/CT τομογράφου.



Εικόνα 38. Εικόνα μιας PET/CT μελέτης σε έναν άντρα 65 ετών. Ο χρόνος της μελέτης ήταν 40 λεπτά με την χορήγηση 10m Ci FDG. Ο κυρίως όγκος είναι στον δεξιό πνεύμονα με μεταστάσεις στο παχύ έντερο (βέλη). Πάνω αριστερά: CT. Πάνω δεξιά: PET και υπέρθεση των PET και CT (κάτω). Πηγή: University of Tennessee.

2. Οι Βασικές Φυσικές Αρχές και λειτουργία του PET.

2.1 Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (PET) στην Ιατρική Απεικόνιση.

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) είναι μια απεικονιστική τεχνική ραδιοιχνηθετών, στην οποία ανιχνευτικά στοιχεία τα οποία έχουν ιχνηθετηθεί με ραδιονουκλεοτίδια εκπομπής ποζιτρονίων, εγχέονται στο υπό εξέταση κάθε φορά σώμα. Αυτά τα ανιχνευτικά στοιχεία μπορούν έπειτα να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να εντοπιστούν βιοφυσικές και φυσιολογικές διεργασίες *in vivo* (δηλαδή σε ζωντανό ιστό και όχι *in vitro* το οποίο σημαίνει σε δοκιμαστικό σωλήνα). Ένας από τους κύριους λόγους της μεγάλης σημασίας του PET στην ιατρική έρευνα και εφαρμογή είναι η ύπαρξη ισοτόπων εκπομπής ποζιτρονίων στοιχείων όπως ο άνθρακας, το άζωτο, το οξυγόνο και το φθόριο τα οποία μπορούν να κατεργαστούν προκειμένου να παράγουν ένα μεγάλο εύρος ανιχνευτικών στοιχείων τα οποία είναι παρόμοια με χημικές ουσίες οι οποίες βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα. Κάποια παραδείγματα αυτών των ραδιο-ανιχνευτών φαίνονται στον πίνακα 2.1 μαζί με κάποιες τυπικές κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές.

Isotope	Tracer compound	Physiological process or function	Typical application	Example reference
^{11}C	methionine	protein synthesis	oncology	Hellman et al (1994)
^{11}C	flumazenil	benzodiazepine receptor antagonist	epilepsy	Burdette et al (1995)
^{11}C	raclopride	D2 receptor agonist	movement disorders	Antonini et al (1997)
^{13}N	ammonia	blood perfusion	myocardial perfusion	Kuhle et al (1992)
^{15}O	carbon dioxide	blood perfusion	brain activation studies	Kanno et al (1984)
^{15}O	water	blood perfusion	brain activation studies	Huang et al (1983)

^{18}F	Fluoro-deoxy-glucose	glucose metabolism	oncology, neurology, cardiology	Brock et al, 1997 (review)
^{18}F	Fluoride ion	bone metabolism	oncology	Hawkins et al(1992)
^{18}F	Fluoro-misonidazole	hypoxia	oncology - response to radiotherapy	Koh et al (1995)

Πίνακας 2.1. Παραδείγματα ραδιοιχνηθετών και εφαρμογές τους

Παρά το γεγονός ότι το PET αρχικά χρησιμοποιήθηκε σαν ένα ερευνητικό εργαλείο, τα τελευταία χρόνια έχει αποκτήσει έναν ολοένα και περισσότερο σημαντικό κλινικό ρόλο. Το πεδίο με το μεγαλύτερο εύρος εφαρμογών του PET είναι η ογκολογία. Ο πιο διαδεδομένος ιχνηθέτης που χρησιμοποιείται στην ογκολογία είναι η ^{18}F -φθοριο-δεοξυ-γλυκόζη (^{18}F -FDG). Η ^{18}F -FDG είναι πλέον σχετικά εύκολο να συντεθεί έχοντας μια πολύ υψηλή ραδιοφαρμακευτική απόδοση (Hamacher et al 1986). Επίσης ακολουθεί την ίδια μεταβολική διαδικασία με την γλυκόζη in vivo, εκτός από το ότι δεν μεταβολίζεται σε CO_2 και νερό, αλλά παραμένει εγκλωβισμένη μέσα στους ιστούς. Αυτό ακριβώς το γεγονός είναι που την καθιστά έναν πολύ καλό ιχνηθέτη των αποδεκτών γλυκόζης. Αυτό έχει μεγάλο ενδιαφέρον στην ογκολογία καθώς ραγδαία αναπτυσσόμενα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν έναν μεγαλύτερο του μέσου όρου ρυθμό μεταβολισμού της γλυκόζης (Warburg 1931). Η ^{11}C -μεθιονίνη χρησιμοποιείται επίσης στην ογκολογία, όπου λειτουργεί σαν ιχνηθέτης για την πρωτεϊνική σύνθεση.

Το PET έχει εφαρμογές στην καρδιολογία, όπου η ^{13}N - NH_3 χρησιμοποιείται σαν ιχνηθέτης για την μυοκαρδιακή αιμάτωση. Όταν προβάλλονται ταυτόχρονα ^{18}F -FDG και ^{13}N - NH_3 απεικονίσεις του ίδιου ασθενή, το PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον διαχωρισμό μεταξύ βιώσιμου και μη βιώσιμου ιστού σε περιοχές προβληματικής αιμάτωσης της καρδιάς (Marshall et al 1983). Τέτοιες πληροφορίες μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμες στην επιλογή υποψηφίων για στεφανιαία επέμβαση by-pass.

Στη νευρολογία, το PET έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες περιπτώσεις, και ιδιαίτερα σε σοβαρή εστιακή επιληψία, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συμπληρώσει την Απεικόνιση με Μαγνητική Τομογραφία.

Άλλος ένας λόγος της μεγάλης σημασίας του PET βρίσκεται στο γεγονός ότι αντίθετα με προηγούμενες ραδιοανιχνευτικές τεχνικές, προσφέρει την δυνατότητα για ποσοτικές μετρήσεις βιοχημικών και φυσιολογικών διεργασιών in vivo. Η παραπάνω δυνατότητα είναι πολύ σημαντική και σε ερευνητικές αλλά και σε ιατρικές εφαρμογές. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι οι έστω χαμηλής ακρίβειας ποσοτικές μετρήσεις της λαμβανόμενης ποσότητας FDG από

τους όγκους, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμες στην αξιολόγηση της νόσου (Strauss and Conti 1991). Μέσω της μοντελοποίησης των ανιχνευτών in vivo είναι επίσης δυνατόν να εξαχθούν ποσοτικές τιμές για φυσιολογικές παραμέτρους όπως της μυοκαρδιακής ροής αίματος σε ml/min/g ή της λήψης της FDG σε mmol/min/g, υποθέτοντας ότι τα αποκτηθέντα δεδομένα είναι μια ακριβής μέτρηση της συγκέντρωσης του ανιχνευτή. Οι απόλυτες τιμές της αιματοροής στο μυοκάρδιο μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη, για παράδειγμα, στον εντοπισμό στεφανιαίας νόσου σε τρεις αρτηρίες και οι απόλυτες τιμές λήψης της FDG μπορεί να είναι χρήσιμες για τον μεταβολισμό του εγκεφάλου.

2.2 Βασικές Φυσικές αρχές του PET.

2.2.1 Εισαγωγή

Μετά από την χορήγηση του ανιχνευτή ο οποίος έχει επισημανθεί με ένα ραδιονουκλεοτίδιο ποζιτρονικής εκπομπής, το προς εξέταση αντικείμενο τοποθετείται μέσα στο οπτικό πεδίο (Field Of View – FOV) το οποίο δημιουργείται από έναν αριθμό ανιχνευτών ικανών να καταγράφουν συμβάντα ακτίνων γ. Το ραδιονουκλεοτίδιο στον ραδιοιχνηθέτη εξασθενεί, οπότε τα παραγόμενα ποζιτρόνια εξαυλώνονται μετά από αλληλεπίδραση με ηλεκτρόνια, αφού έχουν κάνει μια μικρή διαδρομή (της τάξης του 1mm περίπου) μέσα στο σώμα. Κάθε συμβάν εξαύλωσης παράγει δύο φωτόνια ενέργειας 511keV τα οποία ταξιδεύουν σε αντίθετες κατευθύνσεις. Αυτά είναι τα φωτόνια τα οποία μπορούν να ανιχνευτούν από τους ανιχνευτές οι οποίοι περιβάλλουν το υπό εξέταση αντικείμενο. Οι ηλεκτρονικές διατάξεις των ανιχνευτών είναι συνδεδεμένα, έτσι ώστε όταν δύο συμβάντα ανίχνευσης συμβαίνουν αναμφίβολα μέσα στα πλαίσια ενός **χρονικού παραθύρου** τότε να ονομάζονται **σύμπτωση** (coincidence) και έτσι να έχει προσδιοριστεί ότι προήλθαν από την ίδια εξαύλωση. Αυτά τα “**συμβάντα σύμπτωσης**” μπορούν να αποθηκεύονται σε πίνακες οι οποίοι να αντιστοιχούν στις προβολές του ασθενή και να ανακατασκευάζονται χρησιμοποιώντας καθορισμένες τομογραφικές τεχνικές ανακατασκευής εικόνων. Οι εικόνες που προκύπτουν απεικονίζουν την κατανομή του ραδιοιχνηθέτη μέσα στο σώμα του εξεταζόμενου. Το παρών κεφάλαιο περιγράφει τις φυσικές αρχές, οι οποίες αποτελούν την βάση του PET και θα γίνει μια μικρή αναφορά στις αιτίες που συμβάλλουν ώστε το PET να υπερέχει από την Μονοφωτονιακή Υπολογιστική Τομογραφία Ποζιτρονίου (Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT).

2.2.2 Εκπομπή Ποζιτρονίου και Εξαύλωση

Τα ισότοπα τα οποία είναι πλούσια σε πρωτόνια, μπορούν να εξασθενούν μέσω της εκπομπής ποζιτρονίων, κατά την οποία ένα πρωτόνιο από τον πυρήνα μεταπίπτει σε ένα νετρόνιο, ένα ποζιτρόνιο

και ένα νεutrino. Το προκύπτον ισότοπο έχει ατομικό αριθμό κατά ένα μικρότερο από το αρχικό του. Παραδείγματα ισοτόπων τα οποία εξασθενούν μέσω της εκπομπής ποζιτρονίων δίνονται στον πίνακα 2.2 παρακάτω.

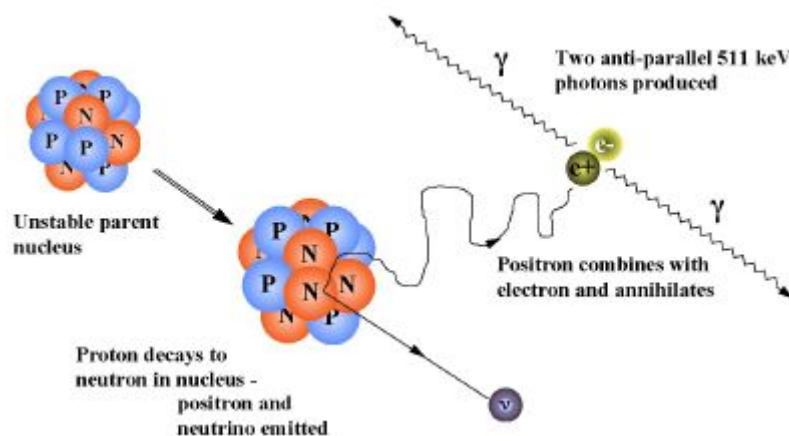
Isotope	half-life (min)	Maximum positron energy (MeV)	Positron range in water (FWHM in mm)	Production method
¹¹ C	20.3	0.96	1.1	cyclotron
¹³ N	9.97	1.19	1.4	cyclotron
¹⁵ O	2.03	1.70	1.5	cyclotron
¹⁸ F	109.8	0.64	1.0	cyclotron
⁶⁸ Ga	67.8	1.89	1.7	generator
⁸² Rb	1.26	3.15	1.7	generator

Πίνακας 2.2. Ιδιότητες συχνά χρησιμοποιούμενων ραδιοϊσοτόπων εκπομπής ποζιτρονίων. Πηγή: (Raylman et al 1992, Bailey 1996).

Καθώς τα ποζιτρόνια ταξιδεύουν διαμέσου των ανθρώπινων ιστών, χάνουν κάποια από την κινητική τους ενέργεια κυρίως λόγω των αλληλεπιδράσεων Coulomb με τα ηλεκτρόνια. Καθώς η μάζα ηρεμίας του ποζιτρονίου είναι ίση με αυτήν του ηλεκτρονίου, τα ποζιτρόνια μπορεί να υποστούν μεγάλες αποκλίσεις στην διεύθυνσή τους με κάθε αλληλεπίδραση Coulomb, και ακολουθούν ένα ελικοειδές μονοπάτι μέσω του ιστού καθώς χάνουν την κινητική τους ενέργεια (εικόνα 2.1).

Όταν τα ποζιτρόνια φτάνουν σε θερμικές ενέργειες, αρχίζουν να αλληλεπιδρούν με ηλεκτρόνια, είτε μέσω εξαύλωσης, η οποία παράγει δύο φωτόνια των 511keV και τα οποία είναι αντιπαράλληλα στον ποζιτρονικό σχηματισμό, είτε με τον σχηματισμό ενός ζεύγους σε τροχιά σαν αυτή του υδρογόνου, ο οποίος λέγεται positronium. Στην θεμελιώδη του κατάσταση, το positronium έχει δύο μορφές, το ortho-positronium, όπου τα spins του ηλεκτρονίου και του ποζιτρονίου είναι παράλληλα, και το para-positronium, όπου τα spins του ηλεκτρονίου και του ποζιτρονίου είναι αντι-παράλληλα. Το para-positronium επίσης εξασθενεί μέσω αυτο-εξαύλωσης, δημιουργώντας δύο αντιπαράλληλα φωτόνια ενέργειας 511keV. Το ortho-positronium επίσης αυτο-εξαυλώνεται προκαλώντας την εκπομπή τριών φωτονίων (Evans 1955). Και οι δύο αυτές παραπάνω μορφές υπόκεινται στην αναχαιτιστική διαδικασία, όπου το ποζιτρόνιο εξαυλώνεται με ένα άλλο ηλεκτρόνιο. Η μη εξαναγκασμένη εξαύλωση και η αναχαιτιστική διαδικασία είναι οι αιτίες για περισσότερα από το 80% των συμβάντων εξασθένισης. Οι διακυμάνσεις στην ορμή των αλληλεπιδρώντων σωματιδίων τα οποία εμπλέκονται στην μη εξαναγκασμένη εξαύλωση και στην αναχαιτιστική διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα μια γωνιακή αβεβαιότητα στην κατεύθυνση των φωτονίων ενέργειας 511keV της τάξης των 4mrad στο οπτικό παράθυρο (Rickey et al 1992). Σε μια PET κάμερα διαμέτρου 1m και με ενεργό αξονικό FOV των 0.6m το παραπάνω φαινόμενο θα δημιουργήσει τελικά μια ανακρίβεια της τάξης των 2-3mm.

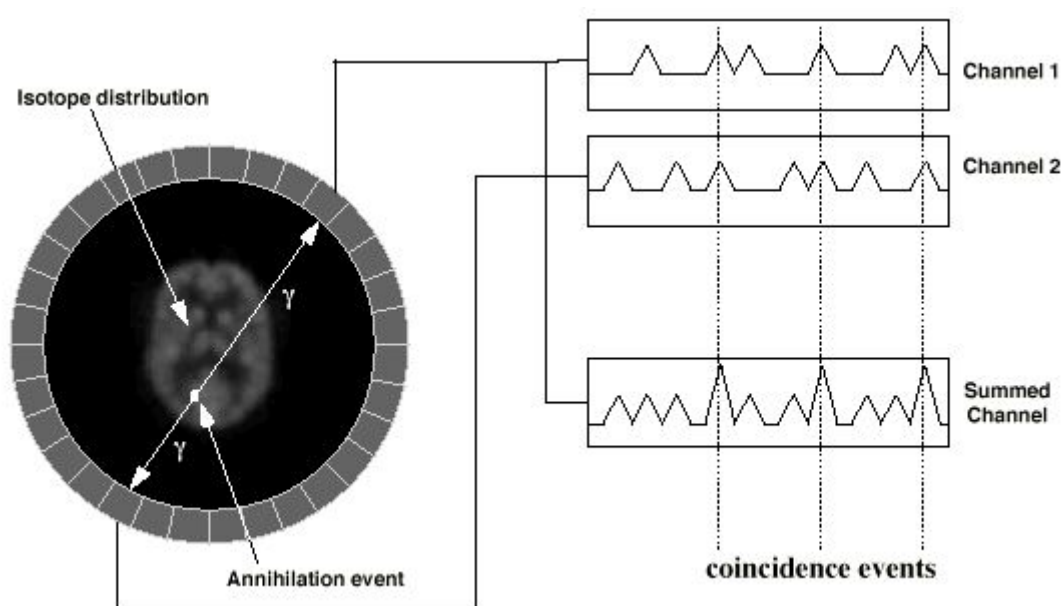
Η πεπερασμένη ακτίνα δράσης του ποζιτρονίου και η μη συγγραμμικότητα των φωτονίων εξάϋλωσης οδηγούν στην δημιουργία μιας έμφυτης χωρικής ανακρίβειας, η οποία δεν υπάρχει στις συμβατικές μονοφωτονικές τεχνικές εκπομπής. Ωστόσο, άλλα χαρακτηριστικά του PET τα οποία παρουσιάζονται στην συνέχεια, περισσότερο από αντισταθμίζουν αυτό το μειονέκτημα.



Εικόνα 2.1. Εκπομπή ποζιτρονίων και εξάϋλωση.

2.2.3. Ανίχνευση Συμπτώσεων και ηλεκτρονική ευθυγράμμιση.

Σε μια κάμερα PET, κάθε ανιχνευτής παράγει έναν παλμό συγκεκριμένης χρονικής διάρκειας όταν καταγράψει ένα φωτόνιο συμβάντος. Αυτοί οι παλμοί στη συνέχεια συνδυάζονται μέσω ενός λεπτομερούς ηλεκτρονικού κυκλώματος εύρεσης συμπτώσεων, και στην περίπτωση που οι παλμοί αυτοί συμπίσουν εντός ενός σύντομου χρονικού παραθύρου, αποφασίζεται ότι αποτελούν μια σύμπτωση. Ένα θεωρητικό διάγραμμα αυτής της διαδικασίας υπολογισμού δίνεται στην εικόνα 2.2 παρακάτω.

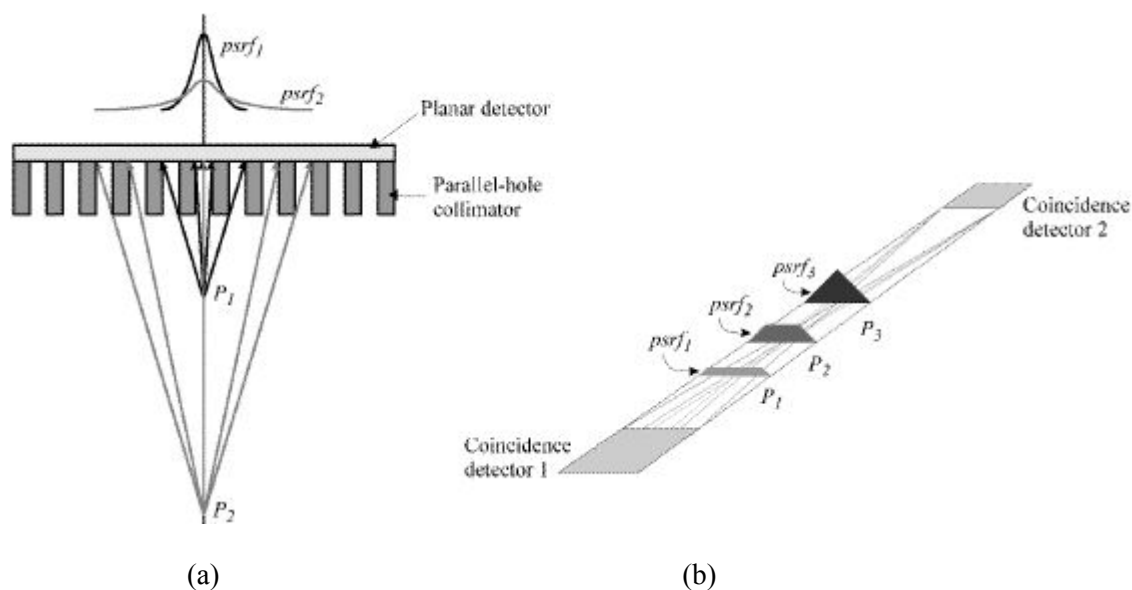


Εικόνα 2.2. Ανίχνευση συμπτώσεων σε μια κάμερα PET.

Ένα συμβάν σύμπτωσης ανατίθεται σε μια γραμμή σύμπτωσης (line of response – LOR) η οποία ενώνει τους δύο αντίστοιχους ανιχνευτές. Με αυτόν τον τρόπο, η πληροφορία θέσης ανακτάται από την ανιχνευόμενη ακτινοβολία χωρίς την ανάγκη χρήσης μιας συσκευής παραλληλοποίησης της δέσμης. Η παραπάνω τεχνική αναφέρεται και ως **ηλεκτρονική παραλληλοποίηση (electronic collimation)**. Η ηλεκτρονική παραλληλοποίηση έχει δύο κυρίως πλεονεκτήματα σε σχέση με την φυσική παραλληλοποίηση. Αυτά είναι η βελτιωμένη ευαισθησία και η βελτιωμένη κανονικότητα της συνάρτησης απόκρισης της σημειακής πηγής (point source response function – psrf).

Σε περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται μια συσκευή παραλληλοποίησης, η πληροφορία για την κατεύθυνση των φωτονίων ανακτάται με την παρεμπόδιση των φωτονίων τα οποία δεν είναι κανονικά ή σχεδόν κανονικά προς την πρόσοψη της συσκευής παραλληλοποίησης, ώστε να μην πέφτουν στον ανιχνευτή. Στην ηλεκτρονική παραλληλοποίηση, αυτά τα φωτόνια μπορεί να ανιχνευθούν και να χρησιμοποιηθούν ως σήμα. Αυτός ο συνδυασμός των παραπάνω τεχνικών προκαλεί ένα σημαντικό κέρδος στην αύξηση της ευαισθησίας (τυπικά κατά 10 φορές σε ένα PET 2D συγκρινόμενο με το SPECT). Αυτή η αύξηση στην ευαισθησία του συστήματος σημαίνει ότι η τυπική εφικτή ανάλυση εικόνας στο PET είναι περίπου 5-10mm, ενώ στο SPECT περίπου 15-20mm.

Στο SPECT, το πλήρες πλάτος στο μισό μέγιστο (Full Width at Half Maximum – FWHM) της psrf συνάρτησης, αυξάνεται καθώς αυξάνεται η απόσταση της πηγής από τον παραλληλοποιητή της δέσμης (εικόνα 2.3.(a)). Αυτό οδηγεί σε μεταβλητή ανάλυση στην ανακατασκευασμένη εικόνα. Στο PET, ένα συμβάν σύμπτωσης μπορεί να ανιχνευθεί εφόσον η κατεύθυνση των φωτονίων εξαύλωσης αναγκαστικά βρίσκεται κατά μήκος μιας οπτικής ευθείας η οποία ενώνει τις προσόψεις των δύο ανιχνευτών. Αν τα φωτόνια της εξαύλωσης είναι αυστηρά αντιπαράλληλα, τότε θα προκύψει μια συνάρτηση psrf η οποία θα έχει ένα εύρος τιμών όπως αναφέρεται στην εικόνα 2.3.(b). Αυτός ο περιορισμός γίνεται λιγότερο αυστηρός εξαιτίας της μικρής αβεβαιότητας που υπάρχει όσον αφορά την κατεύθυνση των φωτονίων εξαύλωσης, και πρακτικά η psrf αλλάζει μόνο ελάχιστα στο κεντρικό τρίτο κομμάτι του οπτικού πεδίου (Phelps et al 1986). Σαν αποτέλεσμα παρατηρείται μεγαλύτερη ομοιομορφία στην ανάλυση των εικόνων PET από την περίπτωση των εικόνων SPECT.



Εικόνα 2.3. Απόκλιση της συνάρτησης απόκρισης της σημειακής πηγής (psrf) σε σχέση με την θέση **P** στο PET και στο SPECT. Στο SPECT (a) το μέτρο του FWHM της psrf αυξάνεται καθώς αυξάνει η απόσταση της πηγής από την συσκευή παραλληλοποίησης της δέσμης. Στο PET (b) το μέτρο του FWHM της psrf έχει ένα εύρος τιμών από 1 πλάτος του ανιχνευτή στην άκρη του οπτικού πεδίου (FOV) έως περίπου ½ πλάτος ανιχνευτή στο κέντρο του οπτικού πεδίου (FOV).

2.2.4. Αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με τον ανθρώπινο ιστό και διόρθωση της εξασθένισης της ακτίνας γ.

Οι πιο σημαντικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες υπόκεινται τα φωτόνια που προέρχονται από εξαύλωση ποζιτρονίων, μέσα στους ανθρώπινους ιστούς, είναι η σκέδαση λόγω φαινομένου **Compton** και η φωτοηλεκτρική απορρόφηση.

Στην σκέδαση **Compton** ένα φωτόνιο αλληλεπιδρά με ένα ηλεκτρόνιο μέσα στο υλικό απορρόφησης. Κατά αυτήν την διαδικασία η κινητική ενέργεια του ηλεκτρονίου αυξάνεται και μεταβάλλεται η διεύθυνση του φωτονίου. Η ενέργεια του φωτονίου μετά από αυτήν την αλληλεπίδραση δίνεται από την εξίσωση 2.1 (Evans, 1955):

$$E' = \frac{E}{1 + (E / m_0 c^2)(1 - \cos \theta)} \quad (2.1.)$$

, όπου E είναι η ενέργεια του αρχικού φωτονίου, E' η ενέργεια του σκεδασμένου φωτονίου, $m_0 c^2$ είναι η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου και θ είναι η γωνία σκέδασης. Από την εξίσωση 2.1 συνεπάγεται ότι αρκετά σημαντικές παρεκτροπές μπορεί να συμβούν με πολύ μικρή απώλεια ενέργειας – για παράδειγμα, για φωτόνια ενέργειας 511keV, ένα συμβάν αλληλεπίδρασης κατά Compton κατά το οποίο χάνεται το 10% της ενέργειας του φωτονίου, θα έχει ως αποτέλεσμα μια απόκλιση από την αρχική πορεία κατά 25 μοίρες.

Κατά το φαινόμενο της φωτοηλεκτρικής απορρόφησης, ένα φωτόνιο απορροφάται από ένα άτομο και σε αυτή την διαδικασία ένα ηλεκτρόνιο εκτοξεύεται από την εξωτερική του ακτίνα. Η πιθανότητα μιας φωτοηλεκτρικής απορρόφησης αυξάνεται ραγδαία καθώς αυξάνεται ο ατομικός αριθμός του ατόμου που είναι υποψήφιο να κάνει την απορρόφηση, και μειώνεται δραματικά όσο αυξάνεται η ενέργεια του φωτονίου (Evans, 1995). Στο νερό, η πιθανότητα της φωτοηλεκτρικής απορρόφησης μειώνεται περίπου κατά την τρίτη δύναμη της ενέργειας του φωτονίου και είναι αμελητέο σε ενέργειες των 511keV (Johns and Cunningham 1983).

Η συνολική πιθανότητα που έχει ένα φωτόνιο, με συγκεκριμένο επίπεδο ενέργειας, να υποστεί κάποιου είδους αλληλεπίδραση με την ύλη, καθώς ταξιδεύει σε μια μονάδα απόστασης μέσω μιας συγκεκριμένης ουσίας, λέγεται **συντελεστής γραμμικής εξασθένισης** (m) της ουσίας αυτής. Εάν I , είναι η αρχική ένταση μιας παράλληλης δέσμης μονοενεργειακών φωτονίων, τότε η ένταση $I(x)$ σε μια απόσταση x διαμέσου κάποιου υλικού εξασθένισης δίνεται από την εξίσωση 2.2 (Evans 1955):

$$I(x) = I_0 e^{-\int_0^x \mu(x) dx} \quad (2)$$

, δεδομένου ότι τα σκεδαζόμενα φωτόνια απομακρύνονται από την δέσμη. Αυτή η σχέση έχει πολύ σημαντικές επιπτώσεις στο PET. Αν υποθεθεί ότι υπάρχει ένας μικρός όγκος v σε ένα αντικείμενο εξασθένησης, το οποίο βρίσκεται τοποθετημένο σε μια απόσταση x' κατά μήκος μιας ακτίνας σύμπτωσης (LOR) η οποία ενώνει δύο ανιχνευτές στο οπτικό πεδίο μιας PET κάμερας (εικόνα 2.4). Έστω ότι ο όγκος αυτός v περιλαμβάνει κάποια ουσία εκπομπής ποζιτρονίων, έτσι ώστε να υπάρχει μια ροή φωτονίων ενέργειας 511keV κατά μήκος της γραμμής σύμπτωσης η οποία συνδέει τους ανιχνευτές 1 και 2. Εάν ο συντελεστής γραμμικής εξασθένησης στο σημείο x κατά μήκος της ακτίνας σύμπτωσης είναι $\mu(x)$, και a είναι η απόσταση μεταξύ των ανιχνευτών 1 και 2, μπορούν να υπολογιστούν τα παρακάτω μεγέθη:

Η πιθανότητα ενός φωτονίου να φτάσει στον ανιχνευτή 1 από τον όγκο v είναι:

$$P_1 = e^{-\int_0^{x'} \mu(x) dx}$$

Η πιθανότητα ενός φωτονίου να φτάσει στον ανιχνευτή 2 από τον όγκο v είναι:

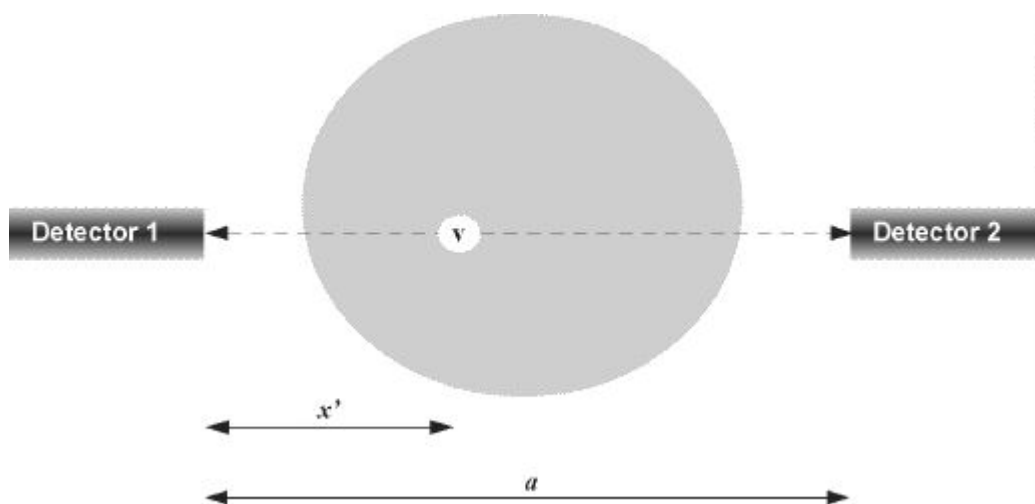
$$P_2 = e^{-\int_{x'}^a \mu(x) dx}$$

Οι παραπάνω πιθανότητες θεωρούνται ανεξάρτητα ενδεχόμενα η μια της άλλης. Άρα, προκειμένου να καταγραφεί ένα φαινόμενο σύμπτωσης πρέπει και τα δύο φωτόνια να φτάσουν στους ανιχνευτές. Η πιθανότητα της σύμπτωσης P_c , είναι το γινόμενο των P_1 και P_2 :

$$P_c = P_1 P_2 = e^{-\int_0^a \mu(x) dx} \quad (3)$$

Άρα, η ποσότητα $(1-P_c)$, η οποία είναι ο παράγοντας εξασθένησης των φωτονίων τα οποία ταξιδεύουν κατά μήκος της γραμμής σύμπτωσης από τον όγκο v , είναι η ίδια για οποιαδήποτε θέση κατά μήκος της γραμμής σύμπτωσης. Μετρώντας το σήμα των συμπτώσεων καθώς μια πηγή εκπομπής ποζιτρονίων μετατοπίζεται γύρω από το αντικείμενο μέσα στο οπτικό πεδίο, είναι δυνατόν να εξαχθούν οι συντελεστές εξασθένησης για κάθε γραμμή σύμπτωσης. Θεωρητικά, αυτή η τεχνική καθιστά εφικτές τις ποσοτικές μετρήσεις της κατανομής του ισотоπού. Στις τεχνικές SPECT, όπου οι συντελεστές εξασθένησης αυξάνονται με την αύξηση της απόστασης από τους ανιχνευτές, δεν υπάρχει απλός τρόπος για την διόρθωση της εξασθένησης των φωτονίων.

Για τα φωτόνια ενέργειας 511keV στους ανθρώπινους ιστούς, η **ζώνη μισής τιμής** (η απόσταση δηλαδή που πρέπει να διανύσει μια δέσμη φωτονίων πριν να έχει αλληλεπιδράσει το 50% αυτών) είναι περίπου 7cm. Οι συντελεστές εξασθένησης στις μελέτες σε ανθρώπους μπορεί να φτάσουν έως και το 50 για γραμμές σύμπτωσης οι οποίες περνούν από μεγάλες πυκνές περιοχές, όπως για παράδειγμα στις περιπτώσεις που διαπερνούν τους ώμους κάθετα με το πλευρικό επίπεδο.



Εικόνα 2.4. Ανίχνευση συμπτώσεων σε ένα αντικείμενο εξασθένησης.

2.2.5. Κατηγορίες των συμβάντων σύμπτωσης.

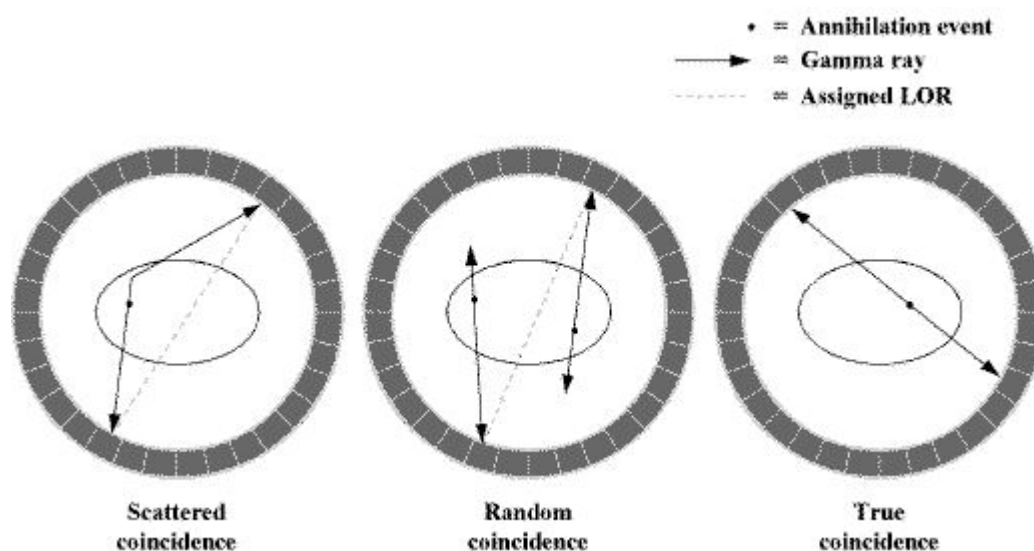
Τα συμβάντα σύμπτωσης στο PET χωρίζονται σε 4 κατηγορίες: πραγματικά (**true**s), σκεδασμένα (**scattered**), τυχαία (**random**s) και πολλαπλά (multiple). Οι πρώτες τρεις κατηγορίες φαίνονται στο σχήμα 2.5.

Τα πραγματικά συμβάντα σύμπτωσης συμβαίνουν όταν και τα δύο φωτόνια που προκύπτουν από ένα συμβάν εξαύλωσης, ανιχνεύονται από δύο ανιχνευτές σε συμφωνία, επιπλέον κανένα από τα δύο φωτόνια δεν έχει υποστεί κανενός είδους αλληλεπίδρασης προ της ανίχνευσης, και κανένα άλλο συμβάν δεν ανιχνεύεται μέσα στο χρονικό παράθυρο της σύμπτωσης.

Μια σύμπτωση σκέδασης είναι η περίπτωση κατά την οποία τουλάχιστον ένα από τα ανιχνευόμενα φωτόνια έχει υποστεί τουλάχιστον ένα Compton συμβάν αλληλεπίδρασης πριν από την ανίχνευσή του. Αφού, όπως διευκρινίστηκε παραπάνω, η κατεύθυνση του φωτονίου έχει αλλάξει κατά την διάρκεια της διαδικασίας σκεδασμού Compton, είναι πολύ πιθανόν το συμβάν σύμπτωσης το οποίο θα προκύψει να αντιστοιχιστεί σε λάθος γραμμή σύμπτωσης. Οι συμπτώσεις σκέδασης προσθέτουν ένα υπόβαθρο (**background**) στην κατανομή των πραγματικών συμπτώσεων, το οποίο μεταβάλλεται λίγο σε σχέση με την θέση, ελαττώνει την αντίθεση και προκαλεί την υπερεκτίμηση των συγκεντρώσεων του ισotόπου. Επίσης προσθέτουν στατιστικό θόρυβο στο σήμα. Ο αριθμός των φαινομένων σκέδασης τα οποία ανιχνεύονται εξαρτάται από τον όγκο και τα χαρακτηριστικά εξασθένησης του αντικειμένου το οποίο απεικονίζεται, και από την γεωμετρία της κάμερας.

Οι τυχαίες συμπτώσεις συμβαίνουν όταν δύο φωτόνια τα οποία δεν προέρχονται από το ίδιο συμβάν εξαύλωσης προσπίπτουν ταυτόχρονα στους ανιχνευτές μέσα στα όρια του χρονικού παραθύρου σύμπτωσης του συστήματος. Ο αριθμός των τυχαίων συμπτώσεων σε μια δεδομένη γραμμή σύμπτωσης

σχετίζεται στενά στον ρυθμό των μονών συμβάντων τα οποία μετρώνται από τους ανιχνευτές οι οποίοι έχουν συνδεθεί σε αυτή την γραμμή σύμπτωσης. Ο ρυθμός των τυχαίων συμπτώσεων αυξάνεται σχεδόν με το τετράγωνο της ενεργότητας στο οπτικό πεδίο. Όπως και με τα συμβάντα σκέδασης, και ο αριθμός των τυχαίων συμβάντων επίσης εξαρτάται από τον όγκο και από τα χαρακτηριστικά εξασθένισης του αντικειμένου το οποίο είναι προς απεικόνιση. Η κατανομή των τυχαίων συμπτώσεων είναι περίπου ομοιόμορφη κατά μήκους του πεδίου οράσεως, και προκαλεί υπερεκτίμηση της συγκέντρωσης ισωτόπων εάν δεν διορθωθεί. Οι τυχαίες συμπτώσεις επίσης προσθέτουν στατιστικό θόρυβο στα δεδομένα.



Εικόνα 2.5. Οι κατηγορίες των συμπτώσεων στο PET.

Μια απλή σχέση η οποία συνδέει τον αριθμό των τυχαίων συμπτώσεων, οι οποίες αντιστοιχούν σε μια γραμμή σύμπτωσης, με τον αριθμό των μονών συμβάντων τα οποία συμπίπτουν στους σχετικούς ανιχνευτές, μπορεί να προκύψει ως εξής:

Έστω ότι t είναι ο χρόνος κατά τον οποίο αποφασίζεται το είδος της σύμπτωσης από το σύστημα, έτσι ώστε οποιαδήποτε γεγονότα ανιχνεύονται με χρονική διαφορά μικρότερη από τον χρόνο t να θεωρούνται ως σύμπτωση (αναλυτικότερα αυτή η διαδικασία στην ενότητα 2.5.4). Έστω ότι r_1 είναι ο ρυθμός των μονών συμβάντων (**singles rate**) στο κανάλι 1 του ανιχνευτή. Τότε, σε ένα δευτερόλεπτο, το συνολικό χρονικό παράθυρο μέσα στο οποίο θα καταγράφονται συμπτώσεις θα είναι $2tr_1$.

$$R_{12} = 2tr_1r_2 \quad (4)$$

Η παραπάνω σχέση είναι ορθή εάν θεωρηθεί ότι ο singles rate είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον ρυθμό των συμβάντων σύμπτωσης (**coincidence events**), και ότι οι singles rates είναι μικροί συγκρινόμενοι με τον αντίστροφο του χρόνου απόφασης των συμπτώσεων t , έτσι ώστε τα φαινόμενα που προκύπτουν από τον νεκρό χρόνο να μπορούν να αγνοηθούν.

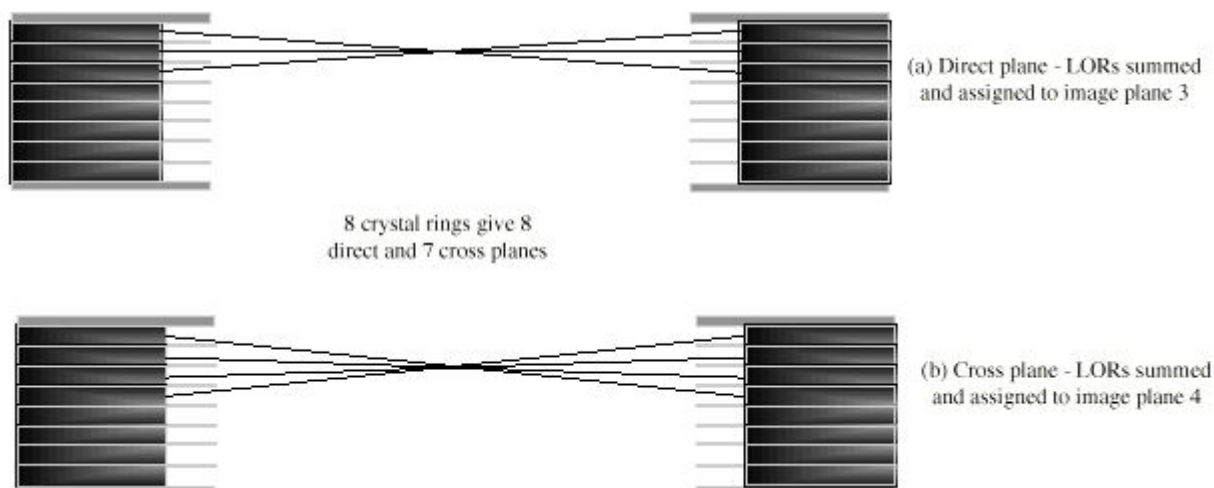
Πολλαπλές συμπτώσεις συμβαίνουν όταν περισσότερα από δύο φωτόνια εντοπίζονται σε διαφορετικούς ανιχνευτές εντός του χρόνου απόφασης των συμπτώσεων. Σε αυτή την περίπτωση, δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί η γραμμή σύμπτωσης στην οποία το συμβάν θα

πρέπει να αντιστοιχιστεί, και το συμβάν απορρίπτεται. Πολλαπλές συμπτώσεις μπορούν επίσης να προκαλέσουν λάθη κακής τοποθέτησης των συμβάντων (αναλυτικότερα στην ενότητα 2.5.6).

2.3. Τρόποι λειτουργίας 2D και 3D.

2.3.1. Βασικές Αρχές Λειτουργίας

Οι περισσότερες κάμερες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την τεχνολογία των “block” ανιχνευτών μπορούν να λειτουργήσουν σε κατάσταση “2D” ή “3D”. Στην κατάσταση λειτουργίας 2D λεπτά στρώματα μολύβδου ή βολφραμίου διαχωρίζουν κάθε κρυσταλλικό δακτύλιο και οι συμπτώσεις καταγράφονται μόνο μεταξύ ανιχνευτών οι οποίοι βρίσκονται στον ίδιο δακτύλιο ή σε πολύ κοντινούς δακτυλίους. Οι συμπτώσεις μεταξύ ανιχνευτών σε πολύ κοντινούς δακτυλίους αθροίζονται (εικόνα 2.6) ή συνδυάζονται για να παράγουν στην συνέχεια ένα σύνολο δεδομένων το οποίο αποτελείται από $2P+1$ διεπίπεδα σύνολα των κανονικών γραμμών σύμπτωσης προς τον άξονα της κάμερας, όπου P είναι ο αριθμός των ανιχνευτικών δακτυλίων. Ένα τέτοιο σύνολο δεδομένων μπορεί να ανακατασκευαστεί σε εικόνα, χρησιμοποιώντας τις συνήθεις τομογραφικές τεχνικές (αναλυτικότερα στην ενότητα 2.4).



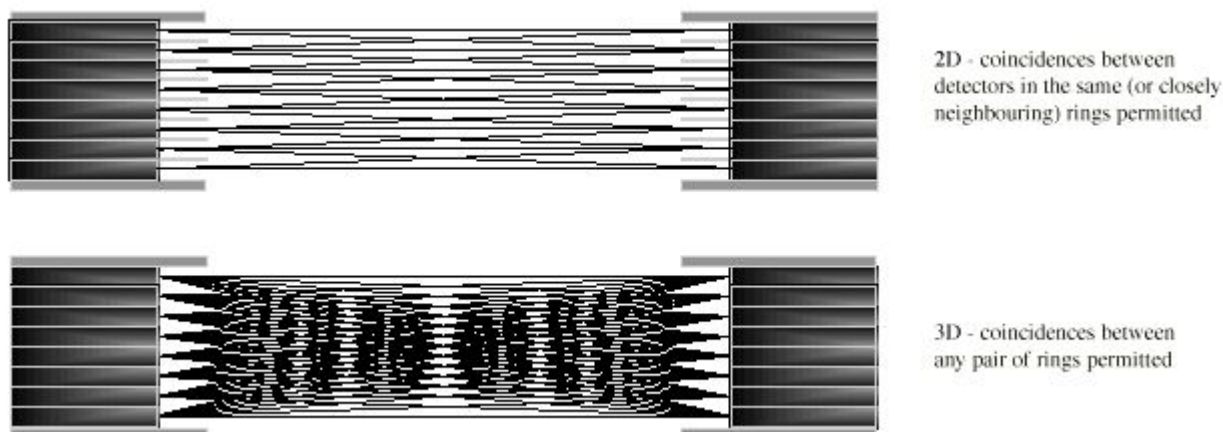
Εικόνα 2.6. Αξονική τομή της όψης ενός PET πολλών δακτυλίων (δεν πρόκειται για κλίμακα) το οποίο λειτουργεί σε κατάσταση 2D, όπου προβάλλονται οι κατευθείαν και οι μεταξύ επιπέδων συνδέσεις. Στην κατευθείαν σύνδεση (πάνω), τα δεδομένα των αντίστοιχων γραμμών σύμπτωσης με διαφορά δακτυλίου 0 και +/-2 αθροίζονται, ενώ στην περίπτωση του συνδυασμού επιπέδων (κάτω), οι αντίστοιχες γραμμές σύμπτωσης με διαφορά δακτυλίου +/-1 και +/-3 αθροίζονται. Περισσότερες ή λιγότερες ακτίνες σύμπτωσης (LORs) μπορεί να αθροίζονται ανάλογα με την γεωμετρία της κάμερας και τις απαιτήσεις της απεικόνισης.

Στην λειτουργία 3D τα λεπτά φύλλα μολύβδου και βολφραμίου απομακρύνονται, και τα συμβάντα σύμπτωσης καταγράφονται μεταξύ ανιχνευτών σε οποιονδήποτε συνδυασμό δακτυλίων (εικόνα 2.7). Η τεχνική σύνδεσης, η οποία περιγράφηκε παραπάνω μπορεί να εφαρμοστεί κατευθείαν σε αυτό το σύνολο δεδομένων τριών διαστάσεων (Daube-Witherspoon and Muehllehner 1987), όμως αυτό οδηγεί σε σημαντική παραμόρφωση της εικόνας, η οποία αυξάνεται στα άκρα του οπτικού πεδίου. Συνήθως όμως χρησιμοποιούνται περισσότερο υπολογιστικά ευαίσθητες τεχνικές ανακατασκευής εικόνων 3D. Το

υπολογιστικό φορτίο αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό των δακτυλίων των κρυστάλλων τα οποία χρησιμοποιούνται. Σε περιπτώσεις όπου οι κάμερες αντιστοιχούν σε μεγάλους αριθμούς δακτυλίων μπορεί οι κάμερες να χρησιμοποιήσουν κάποιο βαθμό συνδυασμού μεταξύ των γειτονικών γραμμών σύμπτωσης προκειμένου να μειωθεί ο όγκος του συνόλου των δεδομένων σε περισσότερο επεξεργάσιμα τμήματα (Brix et al 1997) – αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως πολτοποίηση (‘mashing’).

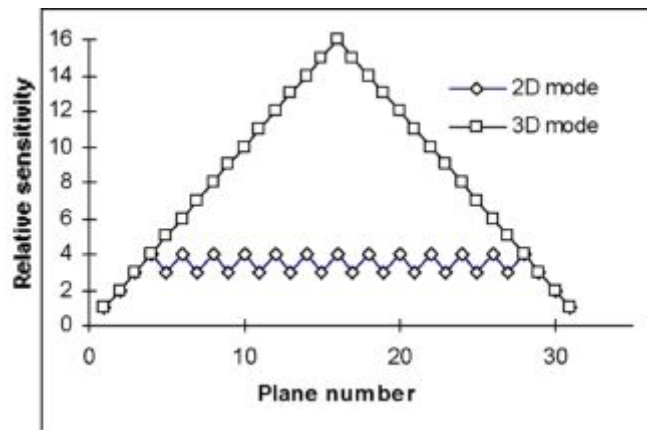
2.3.2. Ευαισθησία στα πραγματικά γεγονότα σύμπτωσης.

Η απομάκρυνση των προστατευτικών φύλλων επιτρέπει την χρήση ενός αρκετά μεγαλύτερου αριθμού μετρούμενων γραμμών σύμπτωσης (εικόνα 2.7). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση της ευαισθησίας στα πραγματικά συμβάντα σύμπτωσης (Cherry et al. 1991). Η αύξηση στον αριθμό των γραμμών σύμπτωσης εξαρτάται από τον αριθμό των δακτυλιδιών των κρυστάλλων και τον βαθμό συνδυασμού ο οποίος χρησιμοποιείται στην λειτουργία 2D. Ο συνδυασμός των δεδομένων στην λειτουργία 2D έχει ως αποτέλεσμα σε μια διακύμανση της ευαισθησίας κατά μήκος του άξονα του οπτικού πεδίου. Στην 3D λειτουργία υπάρχει πολύ μεγαλύτερη διακύμανση της ευαισθησίας (εικόνα 8), η οποία κορυφώνεται στο κέντρο του αξονικού οπτικού πεδίου.



Εικόνα 7. Αξονική τομή της όψης μιας κάμερας PET σε 2D και 3D λειτουργία, η οποία δείχνει πώς μπορεί να αυξηθεί ο αριθμός των γραμμών σύμπτωσης όταν αφαιρεθούν τα προστατευτικά φύλλα. Σε μια κάμερα με 16 δακτυλίους όπου η μέγιστη διαφορά δακτυλίων σε λειτουργία 2D μπορεί να είναι ± 3 , οι γραμμές σύμπτωσης αυξάνονται σε λειτουργία 3D λίγο περισσότερες από 2,5 φορές σε σχέση με τον αριθμό τους σε 2D λειτουργία.

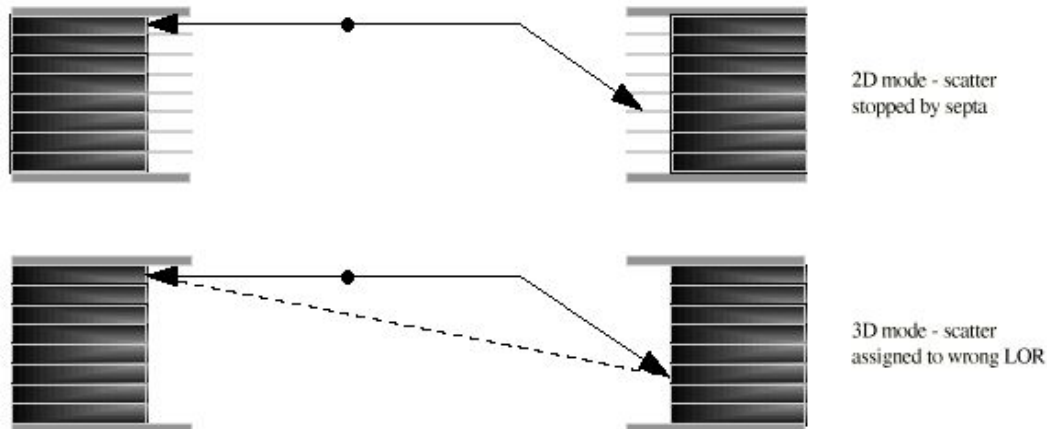
Τα ίδια τα προστατευτικά φύλλα εμπεριέχουν μια εκτιμώμενη και σταθερή γωνία στο οπτικό πεδίο της κάμερας, και σαν αποτέλεσμα έχουν μια σημαντική επίδραση επισκίασης στους ανιχνευτές. Η επίδραση του φαινομένου της επισκίασης από τα προστατευτικά φύλλα μπορεί να φτάσει και το 50% και αυτός είναι άλλος ένας λόγος για τον οποίο η 3D λειτουργία προτιμάται από την 2D λειτουργία. Η αύξηση της ευαισθησίας στις πραγματικές συμπτώσεις είναι ο κύριος λόγος για την αφαίρεση των προστατευτικών αυτών φύλλων, αν και η αύξηση του κόστους για την κατασκευή των καμερών με προστατευτικά φύλλα είναι άλλος ένας επίσης παράγοντας.



Εικόνα 2.8. Προβλεπόμενη ευαισθησία από τον αριθμό των γραμμών σύμπτωσης οι οποίες χρησιμοποιούνται στην 2D και στην 3D λειτουργία. Η ευαισθησία σχεδιάζεται σαν μια συνάρτηση του αριθμού των επιπέδων της εικόνας για μια κάμερα 16-δακτυλίων όπου η μέγιστη διαφορά μεταξύ των δακτυλίων σε 2D λειτουργία είναι ± 3 . Στην άκρη του αξονικού οπτικού πεδίου και οι δύο λειτουργίες 2D και 3D έχουν την ίδια προβλεπόμενη ευαισθησία αλλά στο κέντρο του οπτικού πεδίου η ευαισθησία της 3D είναι σημαντικά μεγαλύτερη.

2.3.3. Ευαισθησία στα σκεδασμένα γεγονότα.

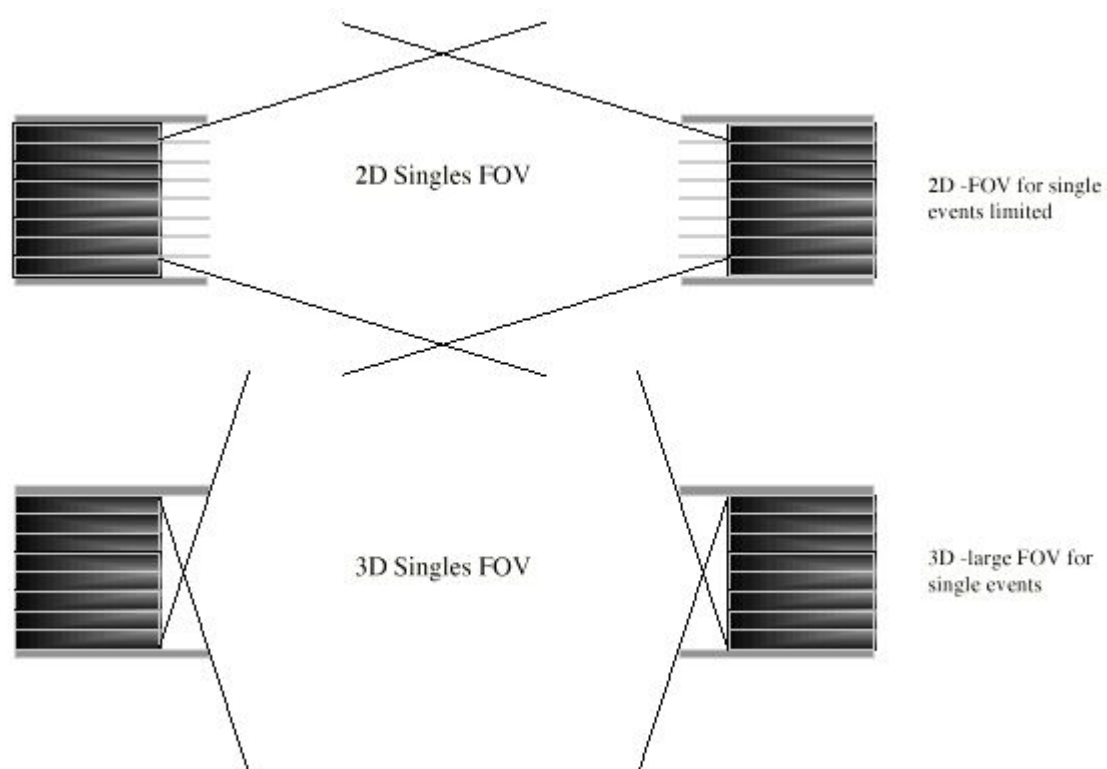
Με την παρουσία των προστατευτικών φύλλων, μόνο τα φωτόνια τα οποία έχουν σκεδαστεί στο πεδίο κάθε ανιχνευτικού δακτυλίου έχουν μια μετρήσιμη πιθανότητα ανίχνευσης. Όταν απομακρύνονται τα προστατευτικά αυτά φύλλα, είναι πιθανόν να ανιχνευτούν φωτόνια με αρκετά μεγαλύτερο εύρος σκεδασμένων γωνιών (εικόνα 2.9). Σαν αποτέλεσμα, η ευαισθησία σε σκεδασμένα γεγονότα στην λειτουργία 3D αυξάνεται σημαντικά (Cherry et al. 1991).



Εικόνα 2.9. Επίδραση της αφαίρεσης των προστατευτικών φύλλων στην ευαισθησία σε σκεδασμένες συμπτώσεις.

2.3.4. Ευαισθησία σε τυχαία γεγονότα.

Όταν τα προστατευτικά φύλλα απομακρύνονται, το οπτικό πεδίο για τα μονά γεγονότα αυξάνεται (εικόνα 2.10). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση στον αριθμό των τυχαίων συμπτώσεων οι οποίες ανιχνεύονται, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για απεικονίσεις κοντά σε όργανα τα οποία μπορεί να περιέχουν σημαντικά ποσά ενεργότητας, όπως τον εγκέφαλο, την καρδιά ή την ουροδόχο κύστη.



Εικόνα 2.10. Επίδραση της απομάκρυνσης των προστατευτικών φύλλων στην ευαισθησία σε μονά γεγονότα.

2.3.5. Επίδραση της γεωμετρίας της κάμερας.

Η γεωμετρία της κάμερας επίσης έχει πολύ σημαντική επίδραση στην απόδοση, ιδιαίτερα στην λειτουργία 3D, όπου εάν αυξηθεί το αξονικό οπτικό πεδίο ή η γωνία αποδοχής της κάμερας δεν αυξάνεται μόνο η ευαισθησία στα γεγονότα πραγματικής σύμπτωσης, αλλά επίσης αυξάνεται η ευαισθησία στα τυχαία και στα σκεδασμένα γεγονότα. Παρόλο που η ευαισθησία στα τυχαία γεγονότα μπορεί να μειωθεί με την αύξηση των ακτινικών ορίων των προστατευτικών καλυμμάτων (Sprinks et al. 1998), το πρόβλημα αυτό παραμένει σε απεικονίσεις ολόκληρου σώματος και για κάμερες οι οποίες χρησιμοποιούν επίπεδους ανιχνευτές μεγάλων τμημάτων.

Τα περισσότερο συχνά χρησιμοποιούμενα συστήματα μεγάλων τμημάτων περιλαμβάνουν δύο αντιδιαμετρικές Anger κάμερες (περισσότερα στην ενότητα 2.5.2) και είναι γνωστοί ως απεικονιστές διπλής κεφαλής (dual-headed coincidence imagers, DHCI). Τέτοια συστήματα σχεδιάζονται προκειμένου να χρησιμοποιηθούν και ως SPECT και ως PET κάμερες. Μια από τις απαιτήσεις για το SPECT είναι ότι οι ανιχνευτές πρέπει να είναι κοντά στον ασθενή – κάτι που δυστυχώς αυξάνει την γωνία αποδοχής για μονά γεγονότα όταν λειτουργεί σαν PET. Κάποιοι κατασκευαστές προσπαθούν να λύσουν αυτό το πρόβλημα με την χρήση μεγάλων τμημάτων αξονικών ευθυγραμμιστών, μια ρύθμιση η οποία περιγράφεται ως “2.5D”.

2.4 Ανακατασκευή Εικόνας

2.4.1. Εισαγωγή

Αφού εφαρμοστούν όλες οι διορθώσεις στα δεδομένα τα οποία αποκτώνται σε μια PET κάμερα (π.χ. για τα σκεδασμένα, τυχαία δεδομένα και τις επιδράσεις της εξασθένισης), ο αριθμός των μετρήσεων, οι οποίες αντιστοιχούν σε μια γραμμή σύμπτωσης η οποία ενώνει ένα κρυσταλλικό ζεύγος, είναι ανάλογη με το γραμμικό ολοκλήρωμα της ενεργότητας κατά μήκος της γραμμής σύμπτωσης. Παράλληλα σύνολα τέτοιων γραμμικών ολοκληρωμάτων είναι γνωστά ως προβολές. Η ανακατασκευή εικόνας από προβολές είναι ένα πρόβλημα στο οποίο έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά τα τελευταία 30 χρόνια, και υπάρχουν πολλές επαναληπτικές και αναλυτικές μέθοδοι. Για την ανακατασκευή 2D, ο πιο συχνός αλγόριθμος ο οποίος χρησιμοποιείται είναι η αναλυτική μέθοδος της φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής – Filtered Back Projection (**FBP**). Ο FBP είναι ευθύς ως προς την υλοποίηση αλλά έχει την ιδιότητα της ενίσχυσης του θορύβου στο σήμα (περισσότερα δίνονται στην ενότητα 2.4.3).

Τελευταία, αρκετό ενδιαφέρον έχει παρουσιαστεί σε μεθόδους επαναληπτικής ανακατασκευής, όπως τον αλγόριθμο Ταξινομημένων Υποσυνόλων – Μεγιστοποίησης Πρόβλεψης (Ordered Subsets-Expectation Maximisation “**OSEM**”), “Hudson and Larkin 1994”, ο οποίος έχει διαφορετικές ιδιότητες θορύβου από τον FBP. Για την 3D ανακατασκευή, η μέθοδος της Επαναπροβολής και Φιλτραρισμένης Οπισθοπροβολής ή Reprojection and Filtered Back-Projection (**3D-RP**) των Kinahan and Rogers (1990) είναι η πλέον δημοφιλής, μερικώς λόγω του σημαντικού υπολογιστικού φορτίου των νεότερων 3D επαναληπτικών μεθόδων ανακατασκευής. Ο 3D-RP είναι ο ίδιος υπολογιστικά ακριβός, και αυτό έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη προσεγγιστικών 3D αλγορίθμων ανακατασκευής. Από τους παραπάνω, ο Συνδυαστικός Fourier (Defrise et al 1997), ο οποίος ανάγει το 3D πρόβλημα σε μια ακολουθία 2D προβλημάτων χωρίς σημαντική παραμόρφωση της εικόνας και συμβάλλει στην σημαντική μείωση του υπολογιστικού φορτίου, προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Στην παρούσα ενότητα, θα παρουσιαστεί περιληπτικά ο 2D και 3D FBP και θα περιγραφούν τα βασικά στοιχεία του 3D-RP.

2.4.2. Συμβολισμοί και μαθηματικά θεωρήματα τα οποία χρησιμοποιούνται.

Στις περιγραφές που θα ακολουθήσουν θα χρησιμοποιηθεί ο παρακάτω συμβολισμός:

	Χωρικές Μεταβλητές			Μεταβλητές Fourier		
	Διάνυσμα	Καρτεσιανές Συντεταγμένες	Πολικές Συντεταγμένες	Διάνυσμα	Καρτεσιανές Μεταβλητές	Πολικές Συντεταγμένες
1 D	-	x	-	-	k	-
2 D	$\underline{x}$	x, y	r, q	$\underline{k}$	k_x, k_y	r_k, q_k
3	$\underline{x}$	x, y, z	r, q, j	$\underline{k}$	k_x, k_y, k_z	r_k, q_k, j_k

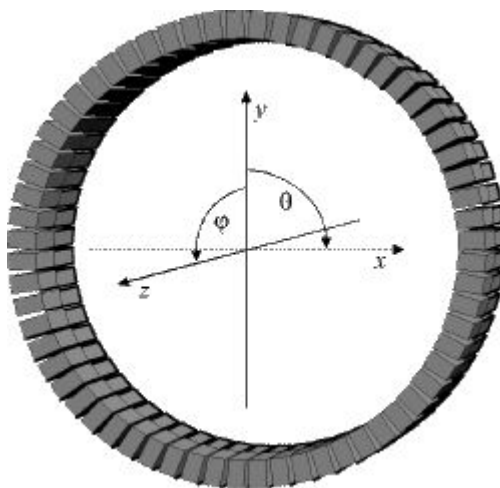
D					
---	--	--	--	--	--

Πίνακας 3. Συμβολισμός για τις χωρικές και Fourier μεταβλητές.

$\mathfrak{F}(\)$ Μετασχηματισμός Fourier $\mathfrak{F}^{-1}(\)$ Αντίστροφος Μετασχηματισμός Fourier

$b(\)$ Οπισθοπροβολή $*$ Τελεστής Συνέλιξης

Οι χωρικές συντεταγμένες για μια κάμερα PET πλήρους δακτυλιδιού απεικονίζονται στην εικόνα 2.11.



Εικόνα 2.11. Τρισδιάστατο σύστημα συντεταγμένων για μια κάμερα PET πλήρους δακτυλίου.

Πολλά μαθηματικά θεωρήματα θα χρησιμοποιηθούν παρακάτω χωρίς απόδειξη. Αυτά τα θεωρήματα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Μετασχηματισμός Fourier:

$$f(x) = \mathfrak{F}^{-1}(\mathfrak{F}(f(x)))$$

Θεώρημα αθροίσματος Fourier:

$$\mathfrak{F}(f(x) + g(x)) = F(k) + G(k)$$

$$\mathfrak{F}(f(x)) = F(k) \text{ and } \mathfrak{F}(g(x)) = G(k)$$

Θεώρημα Συνέλιξης:

$$\mathfrak{F}(f(x) * g(x)) = F(k) \cdot G(k)$$

και

$$\mathfrak{F}(f(x) \cdot g(x)) = F(k) * G(k)$$

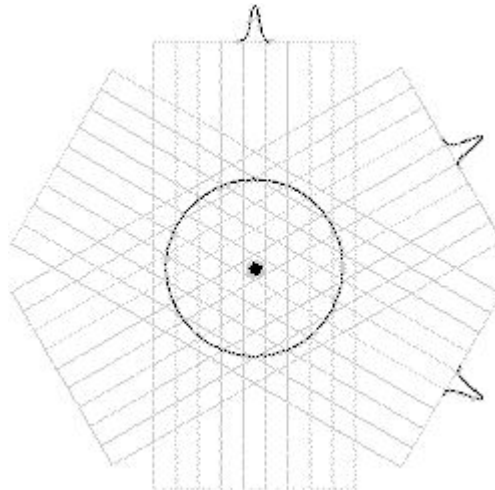
Θεώρημα δειγματοληψίας του Shannon:

Εάν μια συχνότητα έχει δειγματοληπτηθεί με μια απόσταση δειγματοληψίας d τότε μπορεί να ανακατασκευαστεί πλήρως από τα δείγματά της (εκτός από τα αρμονικά συστατικά τα οποία είναι μηδενικής τιμής στα σημεία δειγματοληψίας) εάν ο μετασχηματισμός Fourier της έχει μη μηδενικά συστατικά σε συχνότητες μετά από μια συγκεκριμένη τιμή k_c όπου $k_c = (1/2d)$.

Η κρίσιμη συχνότητα $k_c=(1/2d)$ είναι γνωστή ως συχνότητα Nyquist. Μια πιο λεπτομερής προσέγγιση του παραπάνω υλικού μπορεί να βρεθεί για παράδειγμα, Bracewell (1986).

2.4.3. Αναλυτικός Σχηματισμός εικόνας στο 2D PET.

Στο 2D PET, τα δεδομένα από τις γραμμές σύμπτωσης διατάσσονται σε ομάδες των μονοδιάστατων παράλληλων προβολών. Για μια κατανομή σημειακής πηγής, αυτό εμφανίζει μια σειρά από προφίλ έντασης όπως απεικονίζεται στην εικόνα 2.12.



Εικόνα 2.12. Οι προβολές οι οποίες δημιουργούνται από μια μονή σημειακή κεντρική πηγή (απεικονίζονται 3 προβολές).

Μια εκτίμηση της αρχικής κατανομής της πηγής μπορεί να αποκτηθεί από μια τεχνική η οποία λέγεται οπισθοπροβολή (back-projection). Σε αυτή την διαδικασία, το πλάτος κάθε τιμής σε μια προβολή προστίθεται σε κάθε σημείο στον χώρο της εικόνας αντίστοιχα με την σχετική γραμμή ολοκλήρωσης στον χώρο του αντικειμένου. Οπισθοπροβολές για μια μονή σημειακή πηγή φαίνονται στην εικόνα 2.13. Όταν χρησιμοποιείται ένας μικρός αριθμός προβολών, η εικόνα που προκύπτει περιέχει αστεροειδή αντικείμενα. Όταν το όριο των γωνιών προβολής τείνει στο άπειρο, αυτή η διαδικασία είναι ισοδύναμη με την συνέλιξη της κατανομής της αρχικής πηγής με την συνάρτηση $f(r,q)=|r|^{-1}$.

Μια γενικευμένη κατανομή πηγής μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από μια σειρά σημειακών πηγών μεταβλητής έντασης, κάθε μια εκ των οποίων μετά την οπισθοπροβολή, συνελίσσεται με το $|r|^{-1}$. Καθώς η συνέλιξη είναι διανεμητική κατά την πρόσθεση, η σχέση μεταξύ της συνάρτησης πυκνότητας και της οπισθοπροβολής $b(r,q)$ μπορεί να διατυπωθεί ως:

$$b(r, \theta) = \rho(r, \theta) * |r|^{-1}$$

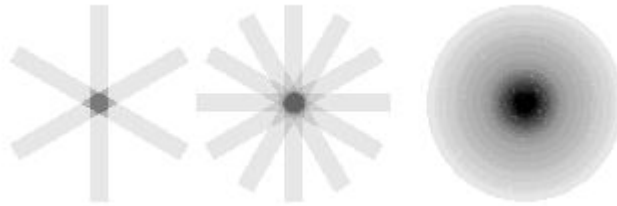
όπου $\rho(r,q)$ είναι η γενικευμένη κατανομή της πηγής. Εφαρμογή του θεωρήματος της συνέλιξης δίνει:

$$\mathfrak{B}(b(r, \theta)) = \mathfrak{B}(\rho(r, \theta)) \cdot \mathfrak{B}(|r|^{-1})$$

Τώρα, ο μετασχηματισμός Fourier του $|r|^{-1}$ είναι $|r_k|^{-1}$ οπότε:

$$\rho(r, \theta) = \mathfrak{B}^{-1}(\mathfrak{B}(b(r, \theta)) \cdot |r_k|^{-1})$$

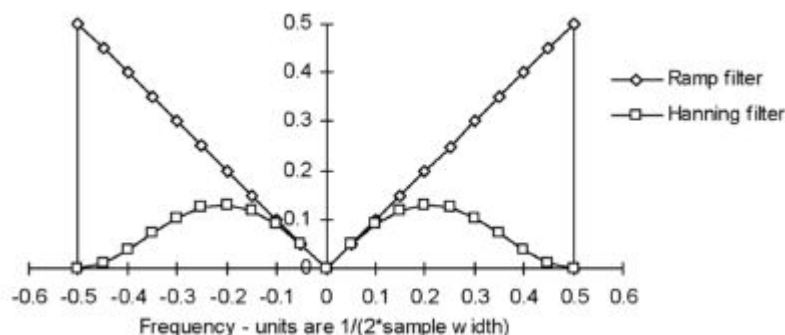
άρα ανακτήθηκε η συνάρτηση γενικευμένης κατανομής της πηγής. Πρακτικά, η κατανομή της πηγής δειγματοληπτείται με δείγματα πεπερασμένου πλάτους, άρα προκειμένου να ισχύει το θεώρημα δειγματοληψίας του Shannon είναι απαραίτητο να απαλειφθεί ο μετασχηματισμός Fourier της οπισθοπροβολής στην συχνότητα Nyquist. Αυτό επιτυγχάνεται με τον πολλαπλασιασμό της οπισθοπροβολής με μια συνάρτηση πύλης, κατάλληλου πλάτους. Στον πραγματικό χώρο η παραπάνω διαδικασία ισοδυναμεί με συνέλιξη με την συνάρτηση sinc (συνάρτηση δειγματοληψίας). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την υποεκτίμηση για τα αντικείμενα της εικόνας (όπου οι τιμές της εικόνας υποεκτιμώνται ή ακόμα είναι και αρνητικές), ιδιαίτερα σε περιοχές κοντά σε αιχμηρές ακμές στην κατανομή της πηγής.



Εικόνα 2.13. Οπισθοπροβολή μιας σημειακής πηγής. Με πεπερασμένο αριθμό γωνιών οπισθοπροβολής, εμφανίζονται “αστεροειδή” αντικείμενα.

Η φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή είναι μια μαθηματικά ισοδύναμη διαδικασία με αυτήν που παρουσιάστηκε παραπάνω. Οι μετασχηματισμοί Fourier αρχικά υπολογίζονται και έπειτα πολλαπλασιάζονται με την 1D μορφή της $|r_k|$ συνάρτησης αποκοπής (το φίλτρο ράμπας). Ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier του αποτελέσματος υπολογίζεται στην συνέχεια και οπισθοπροβάλλεται προκειμένου να δημιουργήσει την εικόνα.

Η χρήση του φίλτρου ράμπας ενισχύει τα συστατικά υψηλής συχνότητας στην οπισθοπροβολή. Δυστυχώς ο στατιστικός θόρυβος στα δεδομένα εμφανίζεται στον χώρο του μετασχηματισμού Fourier σαν υψηλής συχνότητας στοιχεία. Έτσι η διαδικασία του FBP ενισχύει τον θόρυβο στην εικόνα. Προκειμένου να μειωθεί αυτή η επίδραση, μια ευρεία γκάμα τροποποιήσεων του φίλτρου ράμπας μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Μάλλον η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη από αυτές είναι το φίλτρο Hanning (εικόνα 2.14). Τέτοια φίλτρα είναι ισοδύναμα με κάποιες μορφές ομαλοποίησης στον χώρο της εικόνας.

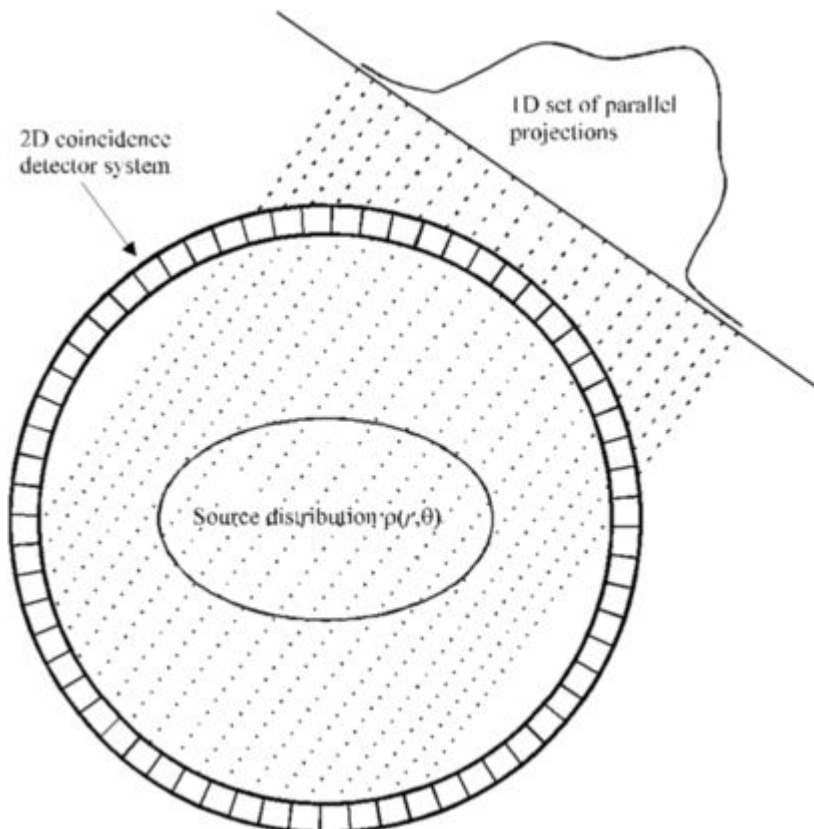


Εικόνα 2.14. Τα φίλτρα ράμπας και Hanning.

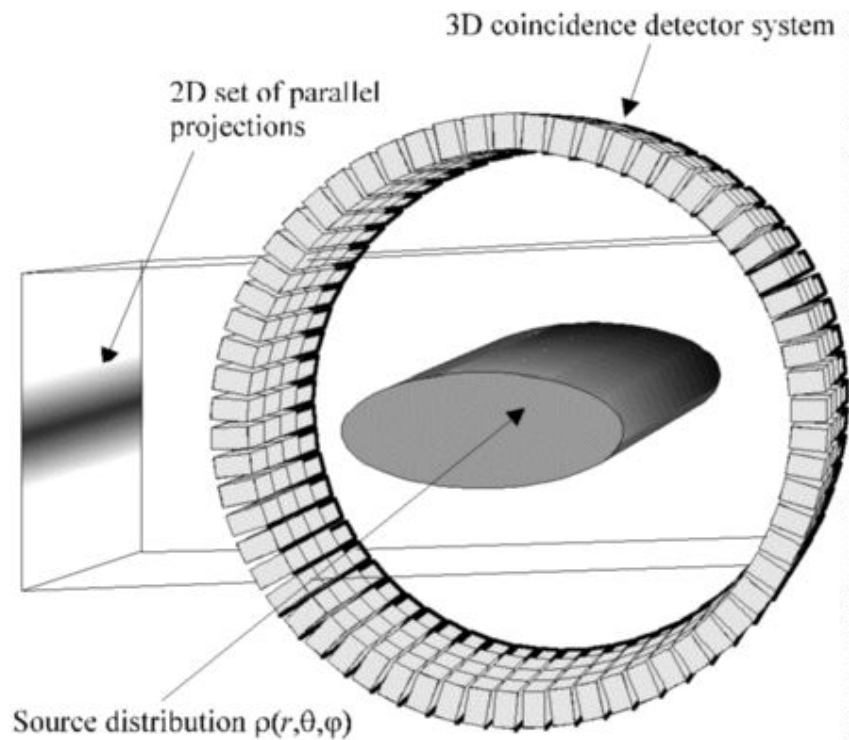
Μια πιο λεπτομερής μαθηματική προσέγγιση της αναλυτικής 2D τομογραφικής ανακατασκευής δίνεται από τους Brooks and Di Chiro (1976).

2.4.4. Φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή σε 3D και 3D-RP.

Στις τρεις διαστάσεις, τα δεδομένα από τις γραμμές σύμπτωσης μπορούν να αναδιαταχθούν σε 2D σύνολα παράλληλων προβολών (εικόνα 2.15(b)). Η FBP γενικεύεται σε 3D κατευθείαν εάν οι προβολές μπορούν να αποκτηθούν για όλα τα j και όλα τα q . Δυστυχώς, στις πραγματικές κάμερες, οι προβολές δεν μπορούν εύκολα να αποκτηθούν επί του πλήρους εύρους των j , και ένα διαφορετικό φίλτρο πρέπει βρεθεί και να χρησιμοποιηθεί για το στάδιο της αποσυνέλιξης (Colsher, 1980).

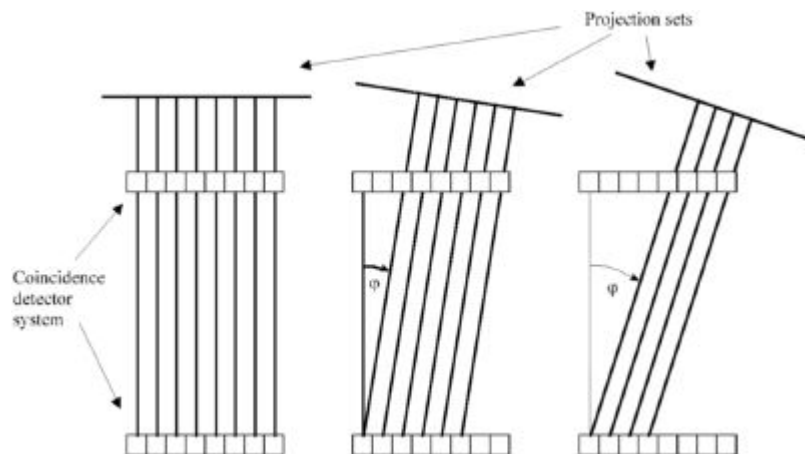


Εικόνα 2.15(a). Παράλληλες προβολές σε 2D. Παρατηρείται ότι οι γραμμές σύμπτωσης συγκλίνουν καθώς προσεγγίζουν την άκρη του οπτικού πεδίου. Για να διορθωθεί αυτό, τα δεδομένα πρέπει να επαναδειγματοληπτηθούν (διορθωθούν ως προς τα τόξα) πριν από την ανακατασκευή.



Εικόνα 2.15(b). Παράλληλες προβολές σε 3D.

Άλλο ένα πρόβλημα είναι ότι το μειωμένο αξονικό εύρος της κάμερας περικόπτει κάποιες από τις 2D προβολές, και ο βαθμός αυτής της περικοπής εξαρτάται από την θέση (εικόνα 2.16). Συμπερασματικά λοιπόν, δεν υπάρχει ένα μοναδικό φίλτρο το οποίο να είναι κατάλληλο για κάθε σύνολο προβολών. Ο αλγόριθμος 3D-RP αποφεύγει αυτό το πρόβλημα με την εκτέλεση πρώτα 2D ανακατασκευής σε υποσύνολο των 3D προβολών. Η εικόνα του όγκου που προκύπτει επαναπροβάλλεται στην συνέχεια προκειμένου να αποκτηθούν εκτιμήσεις των περικομμένων προβολών και ένας 3D FBP εκτελείται στην συνέχεια στα συνδυαζόμενα πραγματικά και συντεθειμένα δεδομένα.



Εικόνα 2.16. Αξονική τομή διαγράμματος μια PET κάμερας σε λειτουργία 3D, η οποία απεικονίζει το εύρος των συνόλων προβολής ως συνάρτηση της γωνίας j . Καθώς η γωνία j αυξάνεται, το μετρήσιμο εύρος των συνόλων προβολής μειώνεται, απαιτώντας έτσι την αλλαγή του φίλτρου ανακατασκευής με την θέση. Για την αποφυγή αυτού, μια αρχική 2D ανακατασκευή εκτελείται στο σύνολο προβολών για $j=0$, και αποκτώνται εκτιμήσεις των υπολειπόντων κομματιών των περικομμένων προβολών με την επαναπροβολή διαμέσου του εικονιζόμενου όγκου.

2.5. Ανιχνευτικά Συστήματα στο PET.

2.5.1. Εισαγωγή

Τα συστήματα ανίχνευσης είναι ένα βασικό συστατικό ενός απεικονιστικού συστήματος, και μια κατανόηση των ιδιοτήτων τους είναι σημαντική για την εγκατάσταση κατάλληλων λειτουργικών κριτηρίων ή σχεδιαστικών σχημάτων για την απόκτηση ποσοτικών πληροφοριών. Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται συστήματα ανίχνευσης σπινθηρισμού, τα οποία χρησιμοποιούνται στην πλειοψηφία των PET τομογράφων.

2.5.2. Σπινθηριστές και ανιχνευτές σπινθηρισμού.

Η διαδικασία σπινθηρισμού περιλαμβάνει την μετατροπή υψηλής ενέργειας φωτονίων σε ορατό φως μέσω αλληλεπίδρασης με ένα σπινθηριστικό υλικό, και αποτελείται από τα παρακάτω βήματα:

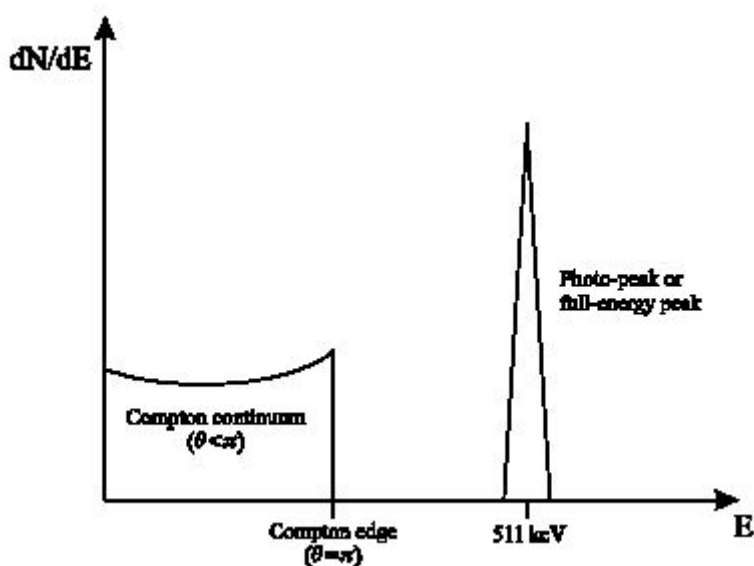
- 1) Ένα συμβάν πρόσπτωσης σε έναν σπινθηριστή προκαλεί ένα ενεργό ηλεκτρόνιο, είτε μέσω της σκέδασης Compton είτε με την φωτοηλεκτρονική απορρόφηση.
- 2) Καθώς το ηλεκτρόνιο περνάει μέσω του σπινθηριστή, χάνει ενέργεια και ενεργοποιεί άλλα ηλεκτρόνια στην πορεία.
- 3) Τα παραπάνω ενεργοποιημένα ηλεκτρόνια εξασθενούν και επανέρχονται στην θεμελιώδη κατάσταση, αποδίδοντας κατ' αυτόν τον τρόπο φως.

Σε έναν ανιχνευτή σπινθηρισμού, ο σπινθηριστής είναι οπτικά συζευγμένος σε έναν φωτοπολλαπλασιαστή (PMT) ο οποίος στην συνέχεια παράγει ένα ηλεκτρικό σήμα σαν αντίδραση στη φωτεινή πρόσπτωση στην επιφάνειά του. Υπάρχουν πολλές τροποποιήσεις σε αυτόν τον σχεδιασμό, οι οποίες χρησιμοποιούνται στο PET – για παράδειγμα, μια σειρά 2D κρυστάλλων μπορεί να συζευκτεί με 4 PMTs (ο μπλοκ ανιχνευτής, Casey and Nutt 1986), μια σειρά από PMTs μπορεί να συζευκτεί σε έναν μόνο πεδιακό κρύσταλλο (η Anger κάμερα, Anger 1958), ή μια σειρά από κρυστάλλους μπορεί να συζευκτεί σε έναν πολυκάναλο PMT (Cherry et al 1997).

Η σκέδαση Compton και η φωτοηλεκτρική απορρόφηση παράγουν ηλεκτρόνια με διαφορετικές κατανομές ενέργειας. Στην φωτοηλεκτρική απορρόφηση, όλη η ενέργεια του φωτονίου μεταφέρεται στο ηλεκτρόνιο, και η ενεργειακή κατανομή των φωτοηλεκτρονίων είναι απότομα αιχμηρή κοντά στην ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου. Στην σκέδαση Compton, τα αναπιδούμενα ηλεκτρόνια έχουν ένα εύρος ενέργειας, το οποίο εξαρτάται από την γωνία σκέδασης. Από την εξίσωση 2.1 μπορούμε να αποδείξουμε ότι η ενέργεια αυτών των ηλεκτρονίων θα είναι:

$$E_{\beta} = E - E' = E \left(\frac{(E/m_0 c^2)(1 - \cos \theta)}{1 + (E/m_0 c^2)(1 - \cos \theta)} \right)$$

όπου q είναι η γωνία σκέδασης του φωτονίου. E_β είναι η ενέργεια του ηλεκτρονίου, E είναι η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου και E_i είναι η ενέργεια του σκεδασμένου φωτονίου. Η E_β φτάνει σε ένα μέγιστο όταν $q=\pi$. Για φωτόνια ενέργειας 511 keV η τιμή αυτή είναι τα 340.7keV. Μια τυπική ενεργειακή κατανομή για ηλεκτρόνια τα οποία παίρνουν μέρος σε αλληλεπιδράσεις με 511 keV φωτόνια φαίνεται στην εικόνα 2.17. Όταν πραγματικοί ανιχνευτές σπινθηρισμού εκτίθενται σε μονοενεργειακά φωτόνια, η μετρούμενη ενέργεια δεν είναι αυτή των ηλεκτρονίων τα οποία δημιουργήθηκαν από την αρχική αλληλεπίδραση, αλλά μάλλον η συνολική ενέργεια η οποία εναποτίθεται από το φωτόνιο στον ανιχνευτή. Ο διαχωρισμός αυτός είναι σημαντικός επειδή τα φωτόνια τα οποία αρχικά αλληλεπιδρούν μέσω της σκέδασης Compton μπορεί στη συνέχεια να λάβουν μέρος σε αλληλεπιδράσεις μέσα στον σπινθηριστή. Σε έναν επαρκώς μεγάλο ανιχνευτή, τα περισσότερα σκεδασμένα κατά Compton φωτόνια θα εναποθέσουν τελικά ολόκληρη την ενέργειά τους, και τα περισσότερα συμβάντα θα καταγραφούν στην αιχμή της ενέργειας των φωτονίων. Υπό αυτές τις συνθήκες, αυτή η ιδιότητα της ενεργειακής κατανομής περιγράφεται καλύτερα με τον όρο “πλήρης ενεργειακή ακμή” (full-energy peak) παρά την “φωτο-ακμή” (photo-peak).

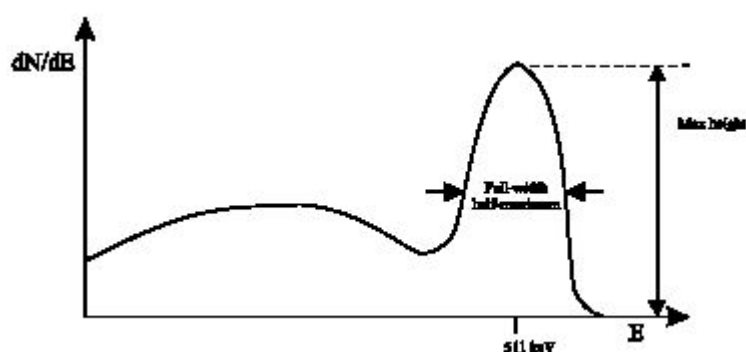


Εικόνα 2.17. Ιδιότητες μια τυπικής ενεργειακής κατανομής για ηλεκτρόνια τα οποία συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις με φωτόνια ενέργειας 511 keV.

Σε μικρούς ανιχνευτές, τα φωτόνια μπορεί να διαφύγουν μετά από την εναπόθεση μόνο ενός μικρού τμήματος της ενέργειάς τους στον κρύσταλλο, και η μετρούμενη ενεργειακή κατανομή θα είναι πλησιέστερη σε αυτή η οποία απεικονίζεται στο σχήμα 2.18. Πρακτικά, η ενεργειακή κατανομή είναι επίσης θολή λόγω της πεπερασμένης ενεργειακής διακριτότητας του ανιχνευτικού συστήματος, και λόγω του γεγονότος ότι η ενέργεια πρόσπτωσης δεν είναι μονοενεργειακή, καθώς ένα μέρος των φωτονίων θα έχουν υποστεί σκέδαση Compton πριν από την ανίχνευση. Θα υπάρχουν επίσης κάποια γεγονότα με ενέργεια μεγαλύτερη από την πλήρη-ενεργειακή ακμή, όπου οι αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με τον ανιχνευτή θα συμβαίνουν αρκετά κοντά χρονικά ώστε να μην μπορούν να αναλυθούν σε ξεχωριστά γεγονότα. Η ενεργειακή διακριτότητα του συστήματος ορίζεται ως η αναλογία του πλήρους πλάτους στο

μισό μέγιστο (FWHM) της ακμής πλήρους-ενέργειας και της τιμής της ενέργειας στην μέγιστη ακμή πλήρους ενέργειας.

Εάν ένα μεγάλο μέρος των προσπίπτοντων φωτονίων καταγραφηθεί στην ακμή της πλήρους ενέργειας και η ενεργειακή διακριτότητα του συστήματος ανίχνευσης είναι καλή, τότε είναι δυνατόν να διακριθούν σε σχέση με γεγονότα τα οποία προήλθαν από τη σκέδαση των φωτονίων μέσα στο αντικείμενο μέσω της απόρριψης εκείνων των φωτονίων με μετρούμενη χαμηλή ενέργεια. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το μέρος των συμβάντων στην ακμή της πλήρους ενέργειας αυξάνεται με την αύξηση του μεγέθους του ανιχνευτή. Ωστόσο, μεγάλοι ανιχνευτές μειώνουν την χωρική διακριτότητα του συστήματος. Ο αριθμός των συμβάντων στην ακμή πλήρους ενέργειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την αύξηση του τμήματος των φωτονίων τα οποία αλληλεπιδρούν μέσω της φωτοηλεκτρονικής απορρόφησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την επιλογή σπινθηριστών οι οποίοι έχουν μεγάλο ενεργό ατομικό αριθμό (ενεργό Z). Ο συντελεστής γραμμικής εξασθένησης επίσης αυξάνεται με την αύξηση του ενεργού ατομικού αριθμού Z , οπότε επιλέγοντας σπινθηριστές με μεγάλο ενεργό ατομικό αριθμό Z επίσης αυξάνεται η ευαισθησία. Η ενεργειακή διακριτότητα του συστήματος μπορεί να βελτιωθεί μέσω της βελτίωσης της στατιστικής ποιότητας του σήματος από τον PMT – κάτι που μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση του αριθμού των φωτονίων σπινθηρισμού στην επιφάνειά του.



Εικόνα 2.18. Ιδιότητες μιας τυπικής ενεργειακής κατανομής μετρώμενη από ένα σύστημα με ανιχνευτή σπινθηρισμού εκτεθειμένο σε φωτόνια ενέργειας 511 keV.

Συνοψίζοντας, τα ακόλουθα χαρακτηριστικά είναι επιθυμητά σε έναν σπινθηριστή:

- Ο σπινθηριστής θα πρέπει να έχει υψηλό αριθμό ενεργού Z .
- Ένα συμβάν ακτίνας γ θα πρέπει να παράγει έναν μεγάλο αριθμό από φωτόνια σπινθηρισμού.
- Ο σπινθηριστής θα πρέπει να έχει ο ίδιος χαμηλό συντελεστή αυτο-απορρόφησης για το φως σπινθηρισμού.
- Ο σπινθηριστής πρέπει να έχει δείκτη διάθλασης κοντά σε αυτόν του γυαλιού, προκειμένου να βελτιώσει την οπτική σύζευξη μεταξύ του σπινθηριστή και του PMT.

Οι ανιχνευτές PET πρέπει να λειτουργούν σε υψηλές συχνότητες μετρήσεων, οπότε είναι σημαντικό να είναι αρκετά μικρός ο χρόνος εξασθένησης των σπινθηριστών. Μικρότεροι χρόνοι εξασθένησης επίσης επιτρέπουν μικρότερους χρόνους σημάτων για ανίχνευση των συμπτώσεων. Ένα ανεπιθύμητο χαρακτηριστικό σε έναν σπινθηριστή είναι η παρουσία δευτερευόντων στοιχείων σπινθηρισμού με

μεγάλους χρόνους εξασθένισης, καθώς σε λειτουργία με υψηλές συχνότητες μετρήσεων αυτά μπορεί να προκαλέσουν την δημιουργία φωτός υποβάθρου.

Τελευταίες παρατηρήσεις για τις επιθυμητές ιδιότητες των σπινθηριστών είναι ότι θα πρέπει, ιδανικά, να είναι αρκετά ανθεκτικοί και εύκολοι στην κατασκευή τους.

Οι ιδιότητες μερικών σημαντικών σπινθηριστών απεικονίζονται στον πίνακα 2.4. Κάποιοι από αυτούς, π.χ NaI και LSO, απαιτούν τη νόθευσή τους με μια ενεργή ουσία προκειμένου να αποκτήσουν βέλτιστες ιδιότητες σπινθηρισμού. Το NaI έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στο SPECT και σε μικρότερο βαθμό στο PET, παρά το γεγονός ότι είναι και γυροσκοπικό και εύθραυστο. Ωστόσο, η επιλογή έως και πριν μερικά χρόνια για το PET ήταν το BGO, το οποίο έχει έναν υψηλό ενεργό ατομικό αριθμό Z, το οποίο δεν είναι γυροσκοπικό και δεν έχει δευτερεύοντα στοιχεία σπινθηρισμού μεγάλης διάρκειας ζωής. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια έχει γίνει πιο συχνή η χρήση του LSO (όπως αναλύθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο) του οποίου η χρήση είχε αρκετή επιτυχία από νωρίς (Cherry et al 1997), ιδιαίτερα μετά την απλούστευση της διαδικασίας παραγωγής του (καθώς ήταν αρχικά πιο δύσκολο να κατασκευαστεί σε σχέση με το BGO).

	NaI	BaF ₂	BGO	LSO	GSO
Effective atomic no. (Z)	51	54	74	66	59
Lin. atten. coef. (cm ⁻¹)	0.34	0.44	0.92	0.87	0.62
Index of refraction	1.85		2.15	1.82	1.85
Light yield [%NaI:TI]	100	5	15	75	41
Peak Wavelength (nm)	410	220	480	420	430
Decay const. (nS)	230	0.8	300	40	56
Fragile	Yes	Slight	No	No	No
Hygroscopic	Yes	No	No	No	No

Πίνακας 2.4. Παραδείγματα σπινθηριστών και οι κύριες ιδιότητές τους. Όπως έχει συντεθεί από τους Dahlbom et al (1997), Ficke et al (1996), Knoll (1989), Phelps et al (1986) και Bailey(1996).

2.5.3. Επεξεργασία Παλμού.

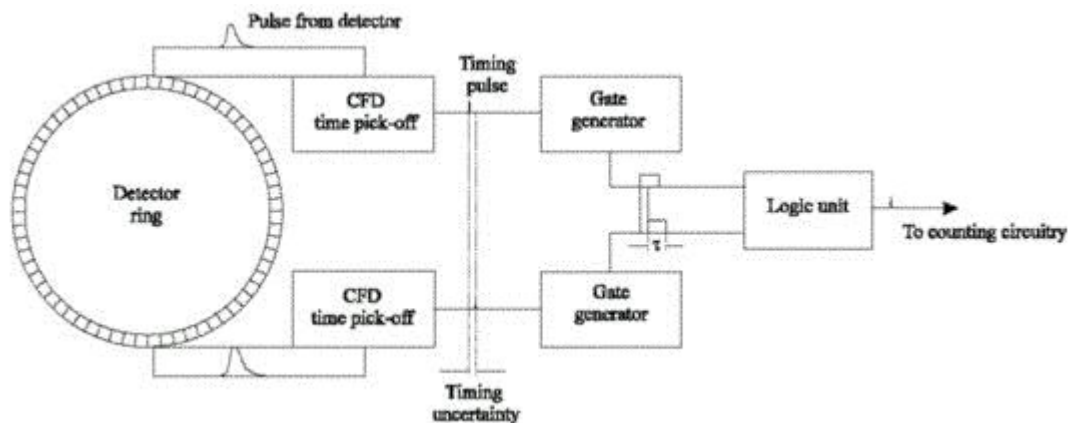
Όταν ένας ανιχνευτής σπινθηρισμού ανιχνεύει ένα φωτόνιο, ο ηλεκτρικός παλμός που δημιουργείται από τον PMT ή την συστοιχία PMT, χρησιμοποιείται για να δημιουργηθεί ένα σήμα συγχρονισμού. Αυτό γίνεται περνώντας τον παλμό μέσω ενός διαχωριστή σταθερού λόγου (**constant fraction discriminator CFD**), ο οποίος δημιουργεί έναν ψηφιακό παλμό όταν ένα σήμα φτάνει ένα σταθερό λόγο της κορυφής

του ύψους του παλμού. Αυτός ο παλμός χρησιμοποιείται στην συνέχεια στο ηλεκτρονικό κύκλωμα ανίχνευσης της σύμπτωσης.

Επιπλέον οι παλμοί από τους PMTs περνούν από έναν διαφορικό διαχωριστή για να τους κατατάξει ανάλογα με το ύψος του παλμού. Συνήθως υπάρχει ένας διαχωριστής χαμηλότερου ενεργειακού επιπέδου (**lower energy-level discriminator, LLD**), και ένας υψηλότερου ενεργειακού επιπέδου διαχωριστής (**upper energy-level discriminator, ULD**). Ο LLD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον διαχωρισμό σχετικά με τις σκεδάσεις, καθώς τα σκεδαζόμενα φωτόνια εξαύλωσης έχουν χαμηλότερη ενέργεια από αυτά τα οποία δεν έχουν υποστεί σκέδαση. Δεν μπορούν όμως να διαχωριστούν έτσι όλα τα σκεδασμένα φωτόνια, καθώς πολλά σκεδασμένα φωτόνια έχουν ενέργεια αρκετά κοντά στα 511keV και η ενεργειακή διακριτότητα ενός τυπικού συστήματος ανίχνευσης είναι ανεπαρκής για τον διαχωρισμό τους από τα μη σκεδασμένα φωτόνια. Επίσης, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 2.5.2 ένα σημαντικό ποσοστό των μη σκεδασμένων φωτονίων αλληλεπιδρούν με τον σπινθηριστή μέσω της διαδικασίας Compton, και πολλά από αυτά δεν εναποθέτουν όλη τους την ενέργεια στον κρύσταλλο. Γι αυτούς τους παραπάνω λόγους, μια υψηλή τιμή για τον LLD θα προκαλούσε την απόρριψη μεγάλου ποσοστού πραγματικών γεγονότων και υπάρχει έτσι μια εξισορρόπηση (**trade-off**) μεταξύ των σκεδασμένων και των πραγματικών συμπτώσεων. Βελτιστοποίηση της τιμής LLD παρουσιάζεται περισσότερο λεπτομερώς από τον Badawi et al (1996). Ο ULD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απόρριψη κάποιων συμβάντων όπου περισσότερα του ενός φωτόνια προσπίπτουν στον block-ανιχνευτή την ίδια χρονική στιγμή. Οι LLDs και οι ULDs έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τον διαχωρισμό των αποκτηθέντων δεδομένων σε διαφορετικά ενεργειακά παράθυρα για περαιτέρω ανάλυση (π.χ. Shao et al 1994, Grootoonk et al 1996).

2.5.4. Επεξεργασία Συμπτώσεων.

Αφού έχουν δημιουργηθεί τα σήματα χρονισμού από κάθε παλμό, περνούν στην συνέχεια στο ηλεκτρονικό κύκλωμα σύμπτωσης για επεξεργασία. Στην εικόνα 2.19 απεικονίζεται ένα σχηματικό διάγραμμα του κυκλώματος σύμπτωσης. Θα υπάρχει συνήθως μια χρονική διαφορά μεταξύ δύο παλμών χρονισμού οι οποίοι προέρχονται από ένα συμβάν σύμπτωσης λόγω της πεπερασμένης ανάλυσης στο πεδίο του χρόνου του ανιχνευτή και του συστήματος CFD. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτό το φαινόμενο, οι δύο αυτοί παλμοί περνούν μέσω μιας γεννήτριας πύλης (gate generator), η οποία δημιουργεί έναν ηλεκτρονικό παλμό διάρκειας t . Το t είναι γνωστό ως η **χρονική ανάλυση σύμπτωσης (coincidence resolving time)** του συστήματος. Αυτοί οι παλμοί σταθερού πλάτους διέρχονται στην συνέχεια από μια λογική μονάδα, η οποία δημιουργεί έναν παλμό εάν υπάρχει σήμα και στις δύο εισόδους της ταυτόχρονα. Οπότε, εάν ένας παλμός χρονισμού δημιουργείται στο ένα κανάλι σε χρόνο t , θα καταγραφεί μια σύμπτωση εάν υπάρχει ένας παλμός χρονισμού στο άλλο κανάλι μεταξύ του χρόνου $t-t$ και $t+t$. Η τιμή του t πρέπει να επιλεγεί με μεγάλη προσοχή. Εάν το t είναι πολύ μικρό συγκρινόμενο με την χρονική διακριτότητα του συστήματος, θα χαθούν πραγματικές συμπτώσεις. Εάν είναι πολύ μεγάλο, περισσότερες τυχαίες συμπτώσεις θα μετρηθούν χωρίς σημαντική αύξηση στον αριθμό των πραγματικών συμπτώσεων. Για ένα τυπικό σύστημα BGO block-ανιχνευτή το t είναι περίπου 12 nsec – αρκετά μικρότερο από τον χρόνο εξασθένισης του BGO, το οποίο είναι περίπου 300nsec.



Εικόνα 2.19. Σχηματικό διάγραμμα το οποίο απεικονίζει την επεξεργασία των συμπτώσεων σε μια κάμερα PET.

Εάν το t είναι αρκετά μικρό, τότε φαινόμενα όπως ο χρόνος πτήσης μπορεί να γίνουν σημαντικά. Αυτά τα φαινόμενα συμβαίνουν όταν ο χρόνος ο οποίος απαιτείται για το ένα φωτόνιο από ένα συμβάν εξαύλωσης να φτάσει στους ανιχνευτές είναι αρκετά μεγαλύτερος από τον χρόνο που απαιτείται για το άλλο φωτόνιο. Για μια κάμερα με διάμετρο δαχτυλιδιού 1m και ενεργό οπτικό πεδίο 60cm, η μέγιστη χρονική διαφορά για να φτάσουν τα φωτόνια τους ανιχνευτές είναι περίπου 2.7nsec. Κάποιες προσπάθειες έχουν γίνει προκειμένου να κατασκευαστούν απεικονιστικά συστήματα PET τα οποία να χρησιμοποιούν την πληροφορία του χρόνου πτήσης προκειμένου να βελτιώσουν την χωρική ανάλυση και τον σηματοθορυβικό λόγο (Ter Pogossian et al 1981). Αυτού του είδους τα συστήματα απαιτούν ιδιαίτερα γρήγορους σπινθηριστές όπως το BaF₂, το οποίο έχει πολύ γρήγορη τιμή χρόνου εξασθένισης των 0.8nsec.

2.5.5. Νεκρός χρόνος (Dead-time).

Όλα τα ανιχνευτικά συστήματα έχουν όρια στον ρυθμό με τον οποίο τα συμβάντα μπορούν να επεξεργαστούν. Για παράδειγμα, εάν οι φωτεινοί παλμοί από ξεχωριστές αλληλεπιδράσεις των φωτονίων επικαλύπτονται σε σημαντικό βαθμό, μόνο ένας από αυτούς τους παλμούς θα καταμετρηθεί από τους PMTs. Αυτό είναι γνωστό ως παλμική επικάλυψη (**pulse pile-up**). Τα χρησιμοποιούμενα ηλεκτρονικά επίσης έχουν έναν πεπερασμένο μέγιστο ρυθμό με τον οποίο μπορούν να επεξεργάζονται τα δεδομένα, με έναν τυπικό ρυθμό επεξεργασίας για τα ηλεκτρονικά επεξεργασίας των παλμών περίπου 1MHz. Τα παραπάνω δεδομένα οδηγούν στην απώλεια κάποιων συμβάντων. Καθώς η πυρηνική εξασθένιση είναι μια τυχαία διαδικασία, θα υπάρχει πάντοτε μια πεπερασμένη πιθανότητα κατά την οποία κάποια συμβάντα θα συμβαίνουν πάρα πολύ κοντά το ένα στο άλλο ώστε να γίνεται αδύνατος ο διαχωρισμός τους ακόμα και σε πολύ χαμηλούς μέσους όρους ρυθμών μέτρησης. Σε υψηλούς ρυθμούς μέτρησης τέτοιες απώλειες μπορεί να γίνουν πολύ σημαντικές. Αυτές οι απώλειες λέγονται απώλειες νεκρού χρόνου (**dead-time losses**).

Πρακτικά, οι απώλειες νεκρού χρόνου τείνουν να επηρεάζονται από φαινόμενα επικάλυψης μέσα στους κρυστάλλους σπινθηρισμού. Για αυτόν τον λόγο, κάμερες με μεγαλύτερους αριθμούς ανιχνευτών

διακριτών σπινθηρισμών (όπως αυτές οι οποίες βασίζονται στην τεχνολογία των block detector, οι οποίοι μπορεί να είναι αρκετές εκατοντάδες) μπορούν να λειτουργούν σε υψηλότερους ρυθμούς μετρήσεων σε σχέση με αυτούς που έχουν λιγότερους (όπως τα συστήματα DHCI τα οποία έχουν μόνο δύο ανιχνευτές μεγάλης περιοχής).

2.5.6. Block detectors.

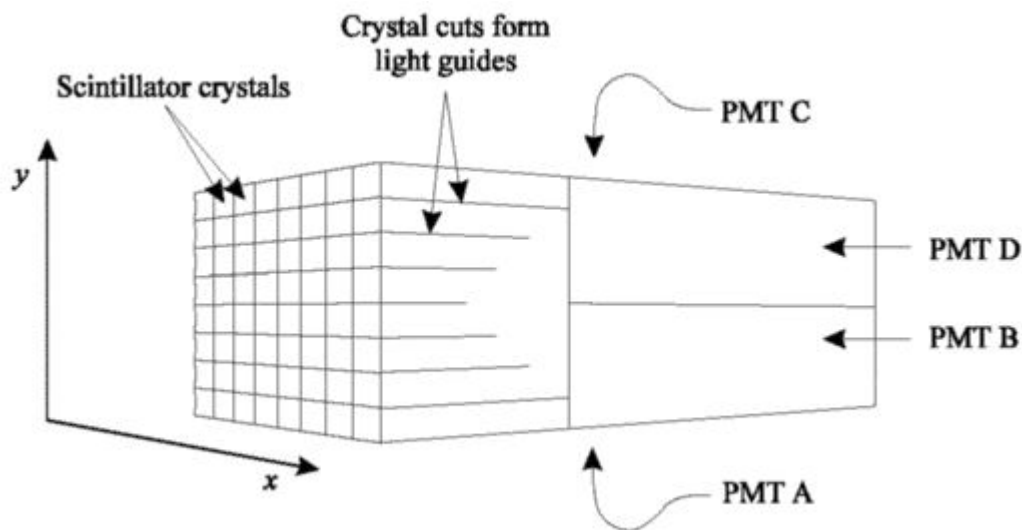
Σε έναν block ανιχνευτή, μια 2D συστοιχία κρυστάλλων προσδένεται σε 4 PMTs (εικόνα 2.20) μέσω ενός οδηγού φωτός. Συνήθως μια συστοιχία θα διακόπτεται από έναν μονό κρύσταλλο και οι τομές συμπληρώνονται με υλικό ανάκλασης φωτός. Όταν ένα φωτόνιο προσπίπτει σε έναν από τους κρυστάλλους, το προκύπτων φως μοιράζεται και στους 4 PMTs. Πληροφορίες για την θέση του κρυστάλλου ανίχνευσης μπορούν να αποκτηθούν από τις εξόδους των PMTs μέσω του υπολογισμού των παρακάτω αναλογιών και συγκρίνοντάς τις με προκαθορισμένες τιμές:

$$R_x = \frac{A + B}{A + B + C + D} \quad (2.12)$$

$$R_y = \frac{A + C}{A + B + C + D} \quad (2.13)$$

, όπου A,B,C και D είναι οι τμηματικές ποσότητες του φωτός το οποίο έχει ανιχνευτεί από κάθε PMT (Casey, 1992). Ο αλγόριθμος εντοπισμού θέσης είναι επιρρεπής σε στατιστικά σφάλματα, το πλάτος των οποίων εξαρτάται από τον αριθμό των φωτονίων σπινθηρισμού τα οποία ανιχνεύονται από τους PMTs.

Σε υψηλούς ρυθμούς μετρήσεων, οι φωτεινοί παλμοί από δύο ή περισσότερες αλληλεπιδράσεις φωτονίων μπορεί να επικαλύπτονται όπως περιγράφηκε στην ενότητα 2.5.5 παραπάνω. Εάν τα φωτόνια προσπέσουν σε διαφορετικούς κρυστάλλους, ο προκύπτων παλμός μπορεί λανθασμένα να αντιστοιχιστεί σε έναν κρύσταλλο ο οποίος βρίσκεται μεταξύ τους. Λάθος τοποθέτηση των συμβάντων μπορεί να συμβεί επίσης όταν φωτόνια τα οποία προσπίπτουν σε έναν κρύσταλλο διεισδύουν σε έναν άλλο πριν την αλληλεπίδραση, ή όταν τα φωτόνια σκεδάζονται σε έναν κρύσταλλο και επομένως αλληλεπιδρούν με άλλο. Οι τελευταίες δύο κατηγορίες κακής τοποθέτησης είναι κοινές σε πολλών ειδών απεικονιστικά συστήματα.



Εικόνα 2.20. Ένας block ανιχνευτής

2.5.7. Ρυθμίσεις κάμερας στο PET.

Ένα προαπαιτούμενο για εικόνες υψηλής ανάλυσης στο PET είναι ο ακριβής ραδιοεντοπισμός των ανιχνευόμενων φωτονίων εξαύλωσης. Αυτό μπορεί να γίνει με την χρήση μικρών ανιχνευτών. Οι πρώτες κάμερες PET χρησιμοποιούσαν μικρούς ξεχωριστούς κρυστάλλους σπινθηρισμού συνδεδεμένους με μονούς PMTs τοποθετημένους σε ένα δακτυλίδι. Ο κύριος περιοριστικός παράγοντας στο μέγεθος του ανιχνευτή σπινθηρισμού είναι ο PMT, και χρησιμοποιώντας αυτή την ρύθμιση είναι εξαιρετικά δύσκολη η κατασκευή κάμερας με αξονικό βάθος μεγαλύτερο από ένα ή δύο δακτυλίους ανιχνευτών. Αυτός ο περιορισμός οδήγησε στην ανάπτυξη του block ανιχνευτή που περιγράφηκε νωρίτερα. Κάμερες με έως και 48 γειτονικούς δακτυλίους στοιχείων κρυσταλλικών ανιχνευτών και ένα αξονικό οπτικό πεδίο ~24cm έχουν κατασκευαστεί χρησιμοποιώντας την τεχνολογία του block ανιχνευτή (Jones et al 1996). Πιο οικονομικές κάμερες, σε σχέση με αυτές πλήρους δακτυλίου, έχουν κατασκευαστεί οι οποίες αποτελούνται από έναν μερικό δακτύλιο από block ανιχνευτές, ο οποίος περιστρέφεται γύρω από το οπτικό πεδίο (Bailey et al 1997). Μια λύση στο πρόβλημα του στοιβάγματος των ανιχνευτών είναι η χρήση μικρών κρυστάλλων με υψηλή απόδοση φωτός (κατασκευασμένοι από LSO) συζευγμένους με οπτικές ίνες, οι οποίες οδηγούν το φως σε έναν πολυκαναλικό PMT σε κάποια απόσταση (Cherry et al 1997). Μια άλλη προσέγγιση είναι η χρήση ζευγών ανιχνευτών ευρέως πεδίου. Για να επιτευχθεί αποδεκτή χωρική ανάλυση με τους ανιχνευτές ευρέως πεδίου απαιτείται μια υψηλή έξοδος φωτός σπινθηρισμού, και ο NaI είναι η συνηθέστερη επιλογή σπινθηριστή σε αυτά τα συστήματα. Αυτά τα συστήματα είναι αρκετά πιο οικονομικά στην κατασκευή τους σε σχέση με τις κάμερες PET πλήρους δακτυλίου, αν και μειονεκτούν λόγω πολλών εγγενών προβλημάτων απόδοσης (Jarrit and Acton 1996). Μια περισσότερο αποτελεσματική παραλλαγή αυτής της λύσης είναι η χρήση 6 ανιχνευτών ευρέως πεδίου, διατεταγμένους σε εξάγωνο (Muehllehner and Karp, 1986).

2.6. Διορθώσεις στο ποσοτικό PET σε λειτουργία 2D και 3D.

2.6.1. Εισαγωγή

Το PET προσφέρει την δυνατότητα διεξαγωγής ποσοτικών μετρήσεων των συγκεντρώσεων του ραδιοϊχνηθέτη *in vivo*. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετά θέματα τα οποία πρέπει να αναφερθούν προκειμένου να γίνει κατανοητή αυτή η δυνατότητα. Αυτά τα θέματα αναφέρονται σε αυτή την ενότητα, και εισάγονται κάποιοι από τους πιο πολύπλοκους παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με την 3D λειτουργία.

2.6.2. Διόρθωση της εξασθένισης (*attenuation correction*).

Στο 2D PET, οι παράγοντες στη διόρθωση της εξασθένισης συνήθως μετρώνται με την διευκρίνιση του οπτικού πεδίου με κυκλικές ή περιστρεφόμενες ράβδους με το αντικείμενο μέσα στο οπτικό πεδίο. Πηγές οι οποίες περιέχουν αρκετά μεγάλες ποσότητες ενεργότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιταχυνθεί η διαδικασία, και οι σκεδάσεις μπορούν να μειωθούν με μια τεχνική η οποία λέγεται “ραβδοειδής παραθυρισμός” (**rod windowing**), κατά την οποία μόνο γραμμές σύμπτωσης οι οποίες περνούν μέσω της ραβδοειδούς πηγής χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της εκπομπής (Thompson et al 1986). Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να γίνει αυτό χωρίς την μέτρηση μέσω της χρήσης υπολογιζόμενης διόρθωσης της εξασθένισης (Siegel and Dahlbom 1992), ή να την βελτιώσουν με την ανακατασκευή των δεδομένων εξασθένισης και της κατάτμησής τους σε περιοχές με παρόμοιους γραμμικούς συντελεστές εξασθένισης. Αυτή η κατατμημένη εικόνα μπορεί στη συνέχεια να επαναπροβληθεί προκειμένου να εξαχθούν οι συντελεστές διόρθωσης της εξασθένισης για κάθε γραμμή σύμπτωσης (π.χ. Xu et al 1996).

Με την απόσυρση των προστατευτικών φύλλων, το πρόβλημα γίνεται ακόμα πιο περίπλοκο. Εάν χρησιμοποιηθούν πολύ ενεργές πηγές εκπομπής χωρίς τα προστατευτικά φύλλα, οι ανιχνευτές κοντά στην πηγή θα έχουν απαράδεκτα μεγάλα επίπεδα νεκρού χρόνου. Το πλήθος των σκεδασμένων φωτονίων επίσης αυξάνεται σημαντικά, επηρεάζοντας έτσι τις μετρούμενες τιμές των συντελεστών εξασθένισης. Για τις κάμερες με φύλλα προστασίας, τα φύλλα μπορεί να εκτείνονται μέσα στο οπτικό πεδίο πριν να γίνουν οι μετρήσεις της εξασθένισης. Για κάμερες χωρίς φύλλα προστασίας, αυτό δεν είναι δυνατή επιλογή. Ακόμα και τώρα γίνεται πολύ έρευνα στον τομέα των μετρήσεων της εξασθένισης σε 3D λειτουργία. Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος είναι αυτή της “διόρθωσης της εξασθένισης μέσω των μονών συμβάντων” (**singles attenuation correction**), όπου μια ευθυγραμμισμένη πηγή φωτονίων με ενέργεια παρόμοια με αυτή των φωτονίων εξαΰλωσης χρησιμοποιείται με έναν τρόπο ανάλογο με την λήψη μιας ακτίνας X στην CT τομογραφία (Karp et al 1995). Η κατάτμηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειωθούν τα σφάλματα που οφείλονται στη σκέδαση και στην διακύμανση της γραμμικής εξασθένισης που σχετίζονται με την ενέργεια των φωτονίων.

2.6.3. Διόρθωση για τις τυχαίες συμπτώσεις.

Προκειμένου να αποκτηθούν ποσοτικά δεδομένα στο PET είναι απαραίτητο να γίνει μια εκτίμηση και αφαίρεση των τυχαίων συμπτώσεων από τα μετρούμενα δεδομένα σε κάθε γραμμή σύμπτωσης προκειμένου να αποδοθεί το σύνολο των πραγματικών και των σκεδασμένων συμπτώσεων. Όπως

παρουσιάστηκε και στην ενότητα 2.2.5, ο ρυθμός των τυχαίων συμπτώσεων σε μια συγκεκριμένη γραμμή σύμπτωσης δίνεται από την σχέση:

$$R_{ij} = 2t r_i r_j \quad (2.14)$$

όπου R_{ij} είναι ο ρυθμός των τυχαίων συμπτώσεων στην γραμμή σύμπτωσης η οποία ορίζεται από τα κανάλια i και j , r_i είναι ο ρυθμός των μονών συμβάντων στο κανάλι i , r_j είναι ο ρυθμός των μονών συμβάντων στο κανάλι j και t είναι ο χρόνος απόφασης για την σύμπτωση. Οπότε αν τα r_i και r_j μπορούν να μετρηθούν και ο χρόνος t είναι γνωστός, τότε ο R_{ij} μπορεί να υπολογιστεί για κάθε γραμμή σύμπτωσης (π.χ. Cooke et al 1984). Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα, ότι σε μια συγκεκριμένη λήψη δεδομένων ο ρυθμός των μονών συμβάντων είναι γενικά πολύ μεγαλύτερος από τον ρυθμό των συμπτώσεων, έτσι ώστε η στατιστική ποιότητα της εκτίμησης του R_{ij} να τείνει να είναι καλή. Μια πιο συχνά εφαρμοσμένη μέθοδος για την εκτίμηση των τυχαίων συμπτώσεων σε μια συγκεκριμένη γραμμή σύμπτωσης είναι η μέθοδος της υστέρησης στο κανάλι σύμπτωσης. Σε αυτή την περίπτωση, τα σήματα χρονισμού από τον ένα ανιχνευτή καθυστερούνται κατά ένα χρονικό διάστημα αρκετά μεγαλύτερο από τον χρόνο απόφασης του κυκλώματος για σύμπτωση. Οπότε δεν θα υπάρχουν πραγματικές συμπτώσεις στο παράθυρο χρονικής υστέρησης (αν και είναι δυνατόν για ένα συμβάν από μια πραγματική σύμπτωση να διαχωριστεί από τον αντίστοιχό του και να συνδυαστεί με ένα άλλο από άλλο συμβάν εξαϋλώσης), και ο αριθμός των συμπτώσεων ο οποίος βρίσκεται είναι μια καλή εκτίμηση του αριθμού των τυχαίων συμπτώσεων του σήματος αναφοράς. Η εκτίμηση από το κανάλι χρονικής υστέρησης μπορεί να αφαιρεθεί από το σήμα αναφοράς κατά την επεξεργασία (**on line**), ή να αποθηκευτεί σαν ένα ξεχωριστό ημιτονόγραμμα (**sinogram**) για επεξεργασία μετέπειτα. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι το κανάλι υστέρησης έχει πανομοιότυπες ιδιότητες νεκρού χρόνου με αυτές του καναλιού αναφοράς. Το μειονέκτημα είναι ότι η στατιστική ποιότητα της εκτίμησης των τυχαίων συμβάντων είναι πιο χαμηλή, καθώς το R_{ij} είναι μια κατά πολύ μικρότερη ποσότητα από τα r_i και r_j . Μια μέθοδος για την βελτίωση των χαρακτηριστικών του θορύβου των εκτιμήσεων των τυχαίων συμπτώσεων τα οποία αποκτώνται με αυτόν τον τρόπο περιγράφηκε από τους Casey and Hoffman (1986), και χαρακτηρίστηκε για το 3D PET από τους Badawi et al 1999b.

2.6.4. Διόρθωση των σκεδάσεων.

Όπως παρουσιάστηκε στην ενότητα 2.3.3, η ευαισθησία στα συμβάντα σκέδασης είναι μεγαλύτερη στη λειτουργία 3D σε σχέση με την 2D. Στην λειτουργία 2D, πολλοί εργαζόμενοι αγνοούν την σκέδαση συνολικά. Ωστόσο, στην λειτουργία 3D το μέγεθος της σκέδασης στο σήμα μπορεί να γίνει υπερβολικά μεγάλο (Cherry et al 1991, Badawi et al 1996), και απαιτούνται μέθοδοι ακριβής διόρθωσης της σκέδασης. Πολλές μέθοδοι έχουν προταθεί για την διόρθωση της σκέδασης στην λειτουργία 3D. Αυτές περιλαμβάνουν τεχνικές αφαίρεσης της σκέδασης μέσω συνέλιξης (π.χ Bailey and Meikle 1994, Bentourkia et al 1995), μοντελοποιήσεις με τεχνικές Monte-Carlo (π.χ. Levin et al 1995, Gate), τεχνικές απευθείας μετρήσεων (Cherry et al, 1993) και μέθοδοι με πολλαπλά ενεργειακά παράθυρα (π.χ. Shao et

al 1994, Grootoonk et al 1996). Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι αυτές της “Gaussian fit” (π.χ. Stearns, 1995, Cherry and Huang 1995) και αλγόριθμοι διόρθωσης της σκέδασης βασισμένοι σε μοντελοποιήσεις (Ollinger 1996, Watson et al 1996).

Η μέθοδος του ταιριάσματος κατά Gauss αποτελείται από την αντιστοίχιση ενός Γκαουσιανού προφίλ στις ουρές σκέδασης οι οποίες βρίσκονται στις αιχμές κάθε προβολής. Αυτή η τεχνική λειτουργεί ικανοποιητικά στην σάρωση του εγκεφάλου, όπου η μέση τιμή της ενεργότητας και της σκέδασης είναι περίπου ανομοιόμορφα κατανεμημένη και συγκεντρώνεται στο κέντρο του οπτικού πεδίου, έχοντας ως αποτέλεσμα μια απλή αργή μεταβολή στην κατανομή της σκέδασης. Αποτυγχάνει ωστόσο στον κορμό, καθώς οι ουρές σκέδασης οι οποίες είναι διαθέσιμες προς αντιστοίχιση είναι κατά πολύ μικρότερες (κυρίως λόγω του ότι ο κορμός καταλαμβάνει ένα μεγάλο κομμάτι του οπτικού πεδίου) και η κατανομή της σκέδασης περιλαμβάνει περισσότερη δομή.

Οι αλγόριθμοι οι οποίοι βασίζονται στην μοντελοποίηση για την διόρθωση της σκέδασης χρησιμοποιούν χάρτες εξασθένησης από μια σάρωση μεταφοράς μαζί με τα δεδομένα εκπομπής και ένα μοντέλο της γεωμετρίας του συστήματος σάρωσης και των ανιχνευτών για να υπολογίσουν το ποσοστό των φωτονίων το οποίο προσπίπτει σε κάθε ανιχνευτή, χρησιμοποιώντας τον τύπο Klein-Nishina. Ο τύπος Klein-Nishina δίνει την διαφορική σκέδαση μέσω διαφορετικών τομέων ds/dW σαν μια συνάρτηση της γωνίας σκέδασης q ως εξής:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{Zr_0^2}{2} \left(1 + \left(\frac{E}{m_0c^2} \right) (1 - \cos \theta) \right)^{-2} \left(1 + \cos^2 \theta \right) \left(1 + \frac{\left(\frac{E}{m_0c^2} \right)^2 (1 - \cos \theta)^2}{(1 + \cos^2 \theta) \left(1 + \left(\frac{E}{m_0c^2} \right) (1 - \cos \theta) \right)} \right) \quad (2.1.15)$$

, όπου E είναι η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου, m_0c^2 είναι η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου, r_0 είναι η κλασσική ατομική ακτίνα και Z είναι ο ατομικός αριθμός του σκεδαζόμενου ατόμου. Καθώς τα αρχικά δεδομένα εκπομπής περιέχουν σκέδαση, η μέθοδος διόρθωσης πρέπει να εφαρμοστεί επαναληπτικά. Στην περίπτωση όπου όλη η ένταση της ραδιοενεργούς πηγής περιέχεται στο οπτικό πεδίο, αυτές οι μέθοδοι είναι πάρα πολύ ακριβείς. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ενεργότητα έξω από το οπτικό πεδίο, οι μέθοδοι αυτές αρχίζουν να αποτυγχάνουν. Σε σαρώσεις ολόκληρου σώματος, μπορεί κάποιες φορές να γίνει δυνατόν να αποκτηθούν δεδομένα εκπομπής και εξασθένησης για τις περισσότερες περιοχές οι οποίες συνεισφέρουν στην σκέδαση, βελτιώνοντας έτσι την ακρίβεια στην εκτίμηση της σκέδασης, αλλά γενικά αυτή δεν είναι μια πρακτική επιλογή.

Λόγω των περιορισμών οι οποίοι περιγράφηκαν παραπάνω, η διόρθωση της σκέδασης στο 3D PET παραμένει έως και σήμερα ένα πεδίο έντονης έρευνας.

2.6.5. Κανονικοποίηση των ανιχνευτών.

Οι τεχνικές ανακατασκευής οι οποίες βασίζονται σε Fourier προϋποθέτουν ότι όλες οι γραμμές σύμπτωσης έχουν την ίδια ευαισθησία. Δυστυχώς για πειραματικά δεδομένα δεν ισχύει κάτι τέτοιο. Για παράδειγμα, η ευαισθησία μιας συγκεκριμένης γραμμής σύμπτωσης επηρεάζεται αρκετά από την γωνία κατά την οποία η γραμμή αυτή ενώνει τους δύο ανιχνευτές στις άκρες. Αυτό σημαίνει ότι η ευαισθησία

της σχετικής γραμμής σύμπτωσης επηρεάζεται και από την γεωμετρία της κάμερας και από την θέση της γραμμής σύμπτωσης. Εκτός από τέτοιες επιρροές της γεωμετρίας, οι ίδιοι οι block ανιχνευτές ποικίλλουν στην αποδοτικότητα, καθώς τα κέρδη των PMTs δεν είναι ακριβώς τα ίδια (και μπορεί να μεταβάλλονται με τον χρόνο), και οι κρύσταλλοι σπινθηρισμού δεν είναι πανομοιότυποι. Η διαδικασία διόρθωσης αυτών των φαινομένων αναφέρεται ως κανονικοποίηση, και οι ξεχωριστοί συντελεστές διόρθωσης για κάθε γραμμή σύμπτωσης αναφέρονται ως συντελεστές κανονικοποίησης (NCs).

Ο πιο απευθείας τρόπος για την απόκτηση ενός πλήρους συνόλου NCs είναι η εκτέλεση μιας σάρωσης κατά την οποία οποιαδήποτε δυνατή γραμμή σύμπτωσης διευκρινίζεται από την ίδια πηγή σύμπτωσης. Οι NCs είναι τότε ανάλογοι με τον αντίστροφο των μετρήσεων οι οποίες καταγράφονται σε οποιαδήποτε γραμμή σύμπτωσης. Αυτή η προσέγγιση, η οποία είναι γνωστή σαν *απευθείας κανονικοποίηση (direct normalisation)*, έχει δυστυχώς αρκετά μειονεκτήματα. Οι συμπτώσεις σκέδασης απαιτούν μια διαφορετική κανονικοποίηση από τις πραγματικές (Ollinger 1995), και η απευθείας κανονικοποίηση δεν αποφέρει αυτούς τους διαφορετικούς παράγοντες. Στην λειτουργία 3D, μικρά ποσά ραδιενεργής δραστηριότητας πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την μείωση των επιδράσεων φαινομένων νεκρού χρόνου (Liow and Strother 1995), και αυτό σημαίνει ότι ο χρόνος ο οποίος απαιτείται για να αποκτηθούν αρκετές μετρήσεις για να επιτευχθεί λογική στατιστική ακρίβεια σε κάθε γραμμή σύμπτωσης είναι πολύ μεγάλος (δεκάδες ώρες). Καθώς οι NCs μπορούν να αλλάζουν με τον χρόνο και πρέπει να μετρώνται σαν μέρος ενός επαναλαμβανόμενου ποιοτικού ελέγχου, τίθεται έτσι ένα σοβαρό πρακτικό πρόβλημα.

Τα δύο παραπάνω προβλήματα μπορούν να αντιμετωπιστούν σε συμβατικές κάμερες PET με τη χρήση μιας μεθόδου μείωσης της διακύμανσης (π.χ. Hoffman et al 1989). Οι NCs μοντελοποιούνται σαν το προϊόν των εσωτερικών αποδόσεων των κρυστάλλων και ενός μικρού αριθμού γεωμετρικών παραγόντων οι οποίοι έχουν σημασία, όπως για παράδειγμα, για την διακύμανση της αποδοτικότητας του κρυστάλλου σε σχέση με την γωνία πρόσπτωσης του φωτονίου. Οι NCs δεν είναι όλοι ανεξάρτητοι, καθώς οποιαδήποτε δοθείσα αποδοτικότητα κρυστάλλου επηρεάζει πολλούς NCs, και αν οι γεωμετρικοί παράγοντες είναι επακριβώς γνωστοί, ο αριθμός των αγνώστων μειώνεται από τον αριθμό των γραμμών σύμπτωσης στον αριθμό των κρυστάλλων. Υπάρχει μια σχέση ανταλλαγής (trade-off) μεταξύ των συστηματικών σφαλμάτων και της στατιστικής ακρίβειας η οποία εξαρτάται στην πολυπλοκότητα του μοντέλου, ωστόσο, για ένα σύστημα για παράδειγμα ECAT 951R σε λειτουργία 3D υπάρχουν περίπου 1.25 εκατομμύρια γραμμές σύμπτωσης και μόλις 8192 ανιχνευτές, οπότε η δυνατότητα για μείωση της διακύμανσης είναι πολύ μεγάλη (Badawi et al 1998).

Παρόλο που η τεχνική κανονικοποίησης των επιμέρους στοιχείων είναι πολλά υποσχόμενη, παραμένει ένα δυναμικό πεδίο έρευνας στο πεδίο της μελέτης του 3D PET, και αρκετοί συγγραφείς έχουν αναφέρει την παρουσία μόνιμων αντικειμένων σε εικόνες οι οποίες έχουν ανακατασκευαστεί από τις κανονικοποιημένες λήψεις ομοιόμορφων κυλινδρικών ομοιωμάτων (π.χ. Bailey et al 1996, Oakes et al 1998, Badawi and Marsen, 1999a).

2.6.6. Διόρθωση Νεκρού Χρόνου.

Στις λειτουργίες 2D και 3D, θα υπάρχουν απώλειες εξαιτίας του νεκρού χρόνου των ανιχνευτών και του συστήματος. Για την απόκτηση ποσοτικών αποτελεσμάτων, τα ληφθέντα δεδομένα θα πρέπει να διορθωθούν για αυτές τις απώλειες. Αυτό συνήθως γίνεται με την μοντελοποίηση του νεκρού χρόνου σαν έναν συνδυασμό παράλληλων και μη στοιχείων και αποκτώντας παραμέτρους για το μοντέλο με πειραματικούς τρόπους οι οποίοι περιλαμβάνουν τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μιας πηγής που εξασθενεί (π.χ. Casey et al 1995).

Όπως παρουσιάστηκε στην ενότητα 2.5.6., ένα χαρακτηριστικό των συστημάτων με block ανιχνευτές είναι αυτό της κακής τοποθέτησης σε υψηλούς ρυθμούς μέτρησης λόγω της επικάλυψης των παλμών. Στη λειτουργία 2D, η κακή τοποθέτηση λόγω της επικάλυψης των παλμών έχει αποδειχθεί ότι είναι ασήμαντη εκτός αν πρόκειται για πολύ υψηλές συγκεντρώσεις ενεργότητας (Germano and Hoffman, 1990). Στη λειτουργία 3D, η επικάλυψη μπορεί να οδηγήσει σε αντικείμενα υψηλών συχνοτήτων και ποσοτικά σφάλματα εάν οι μετρήσεις κανονικοποίησης διεξαχθούν σε σημαντικά διαφορετικούς ρυθμούς μέτρησης από τις μετρήσεις εκπομπής. Μια μέθοδος διόρθωσης πρώτης τάξης για αυτή την επίδραση περιγράφεται λεπτομερώς από τους Badawi and Mersen (1999c).

3 Ακριβής μοντελοποίηση της Απόκρισης του ρυθμού μέτρησης σε διαφορετικούς σωματότυπους ασθενών.

3.1. Εισαγωγή

Επειδή η πυρηνική εκπομπή ποζιτρονίων είναι μια τυχαία διαδικασία η οποία ακολουθεί στατιστική κατανομή Poisson, το PET είναι μια στατιστική απεικονιστική τεχνική με αναπόφευκτο θόρυβο στα δεδομένα των πραγματικών συμπτώσεων και επομένως τις εικόνες που προκύπτουν από αυτά. Φαίνεται φυσικό να γίνεται προσπάθεια να μειωθεί ο θόρυβος αυτός με την χορήγηση στον ασθενή μεγαλύτερης δοσολογίας ραδιοφαρμάκου προκειμένου να αυξηθεί ο ρυθμός μέτρησης (**counting rate**). Ωστόσο, η στατιστική ποιότητα αυτών των δεδομένων των συμπτώσεων ανά μονάδα χρόνου σάρωσης, η οποία συνήθως χαρακτηρίζεται από τον ισοδύναμο θόρυβο του ρυθμού μέτρησης (**noise-equivalent counting rate - NECR**), δεν είναι μια απλή μονοτονική συνάρτηση της ενεργότητας στον ασθενή και συνήθως παρουσιάζει μια ακμή. Αυτό παρουσιάζεται και στην εικόνα 3.1, η οποία παρουσιάζει κάποια παραδείγματα του αναμενόμενου NECR σε σχέση με την χορηγούμενη δόση (D_{inj}) του ^{18}F -FDG για σάρωση ολόκληρου σώματος ασθενή. Η χορηγούμενη δόση είναι αναλογική με την ενεργότητα στον ασθενή. Η πτώση της απόδοσης σε υψηλότερες ενεργότητες οφείλεται κυρίως στην αύξηση των απωλειών και των τυχαίων συμπτώσεων.

Για να μειωθεί η σχετική διακύμανση των δεδομένων στις κλινικές σαρώσεις στο PET με την ρύθμιση της χορηγούμενης δόσης, απαιτείται η γνώση της καμπύλης απόκρισης του $\text{NECR}(D_{inj})$ του ασθενή. Δυστυχώς, αυτή η καμπύλη δεν είναι μια γενική συνάρτηση, ακόμα και για ένα συγκεκριμένο σύστημα σάρωσης, και ποικίλει σημαντικά ανάλογα με τους ασθενείς και με την θέση του σώματος, όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.1. Θα ήταν δύσκολο να μετρηθεί η $\text{NECR}(D_{inj})$ απευθείας από ανθρώπινα σώματα κυρίως επειδή δεν θα μπορούσαν να ανεχτούν τους μεγάλους χρόνους σάρωσης που απαιτούνται, τουλάχιστον για το ^{18}F -FDG (με χρόνο ημιζωής 110 λεπτά), και επειδή η ενεργότητα ανακατανέμεται μέσα στο σώμα σε σχέση με τον χρόνο. Οπότε, απαιτούνται κάποιοι έμμεσοι τρόποι καθορισμού της απόκρισης του ρυθμού μέτρησης.

Η ανάλυση της απόκρισης του NECR έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον χαρακτηρισμό της απόδοσης των τομογράφων PET για κλινικές σαρώσεις (3.2-3.5). Σε αυτές τις μελέτες, ο NECR σε σχέση με την ενεργότητα συνήθως καθορίζεται από προσομοιώσεις ή μετρήσεις σε ομοιώματα τα οποία λίγο πολύ είναι σαν το ανθρώπινο σώμα, και τα αποτελέσματα ανάγονται στους ανθρώπους. Μάλιστα, το πρότυπο της National Electrical Manufacturers Association (NEMA), NU 2-2001 (3.1) περιλαμβάνει μετρήσεις σε ένα κύλινδρο μήκους 70cm και διαμέτρου 20cm το οποίο υποστηρίζεται ότι παρέχει έναν λογικό χαρακτηρισμό για την απόδοση σε σαρώσεις ολόκληρου σώματος (3.6). Ωστόσο, η συνάρτηση απόκρισης του NECR στους ανθρώπους στην πραγματικότητα ποικίλει σημαντικά, και δεν είναι εφικτό να χαρακτηριστεί αυτή η ποικιλία με μόνο μια ή λίγες προσομοιώσεις ή μετρήσεις. Ούτε είναι εύκολο να γίνει κατανοητό πόσο αντιπροσωπευτική είναι μια μελέτη ομοιωμάτων για έναν πληθυσμό ασθενών ή πώς να συνδεθεί άμεσα μια τέτοια μελέτη σε οποιονδήποτε ασθενή. Οι Badawi et al (3.7) μερικώς

απευθύνεται σε αυτά τα θέματα με την εκτέλεση προσομοιώσεων σε ομοιώματα, βασισμένος σε 3 εικόνες πραγματικών ασθενών. Προσπαθώντας να συσχετίσουν τα ομοιώματα με κλινικές μελέτες, οι Smith και Karp (3.8) απέδειξαν μια συσχέτιση για τους ρυθμούς των πραγματικών και των καταγεγραμμένων συμβάντων, συναρτήσει του ρυθμού των μονών μετρήσεων μεταξύ των δεδομένων από τους ασθενείς και αυτών από τα προτυποποιημένα ομοιώματα, αλλά δεν αξιολόγησαν την επίδοση επί του NECR. Έπειτα, οι Lartizien et al (3.9) ανέπτυξαν μια μεθοδολογία για την αξιολόγηση των δεδομένων των ασθενών βασισμένη στον NECR. Η προσέγγιση των τελευταίων διαφέρει από την παρούσα σε τουλάχιστον 2 βασικά σημεία. Οι παραπάνω μοντελοποιούν την απόκριση των ασθενών βασισμένοι στις καμπύλες των ρυθμών μέτρησης για καταγεγραμμένες και αληθινές συμπτώσεις, παρά στις αληθινές και τυχαίες συμπτώσεις. Επιπλέον, και πιο σημαντικό στοιχείο, είναι ότι δεν προσπάθησαν να βαθμονομήσουν τις καμπύλες των ρυθμών μέτρησης σε ξεχωριστές σαρώσεις ασθενών αλλά αντί αυτού χρησιμοποίησαν τις μετρήσεις από ανθρωπόμορφα ομοιώματα για να εξάγουν σταθερά μοντέλα για τους ρυθμούς των πραγματικών και των καθυστερημένων συμπτώσεων σαν συναρτήσεις των ρυθμών των μονών γεγονότων, στηριζόμενοι στην ομοιότητα μεταξύ των ομοιωμάτων και των ασθενών, όπως έχουν κάνει και αρκετοί συγγραφείς παλαιότερα. Η εφαρμογή αυτών των αποτελεσμάτων σε πιο εκτενείς πληθυσμούς ασθενών δεν έχει ακόμα αποδειχτεί.

Έχει σημειωθεί παλαιότερα ότι οι αποκρίσεις του ρυθμού μέτρησης σε ανθρώπινα σώματα θα μπορούσε να εκτιμηθεί ακριβέστερα απλά με την κατάλληλη κλιμάκωση του ρυθμού των πραγματικών και των τυχαίων συμπτώσεων οι οποίες μετρώνται σε ομοιώματα στα αντίστοιχα σημεία λήψης δεδομένων από ξεχωριστές κλινικές σαρώσεις (3.10). Αυτή η υπόθεση βασικά λειτουργεί για τον ίδιο λόγο για τον οποίο είναι δυνατή η διόρθωση των δεδομένων από ασθενείς όσον αφορά τις απώλειες μέτρησης, δηλαδή αυτές τις απώλειες οι οποίες είναι μοναδικά καθορισμένες από κάποια μετρήσιμη παράμετρο, όπως τον ρυθμό μονών γεγονότων στους ανιχνευτές του σαρωτή και δεν εξαρτώνται κατά κάποιον άλλο τρόπο από το αντικείμενο το οποίο σαρώνεται. Με αυτή την προσέγγιση, θα ήταν δυνατή μια μέτρηση του NECR σαν μια συνάρτηση του ρυθμού των μονών γεγονότων ή της D_{inj} στον ασθενή. Ο ψευδο-NECR ο οποίος χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα ανάλυση δεν μετρήσε επακριβώς τις διακυμάνσεις στα μέρη των τυχαίων και των σκεδασμένων συμβάντων τα οποία συμβαίνουν εσωτερικά του ασθενή, ωστόσο, επειδή δεν υπήρχε ακόμη λογισμικό ανακατασκευής αυτών των δεδομένων από κλινικές σαρώσεις. Αυτές οι τιμές πλέον καταγράφονται σε πιο σύγχρονα συστήματα (3.11), κάνοντας δυνατή την εκτίμηση του πραγματικού NECR σε σχέση με τους ρυθμούς μέτρησης στους ασθενείς.

Η παρουσίαση αυτή δείχνει την χρήση της κλινικής μοντελοποίησης του ρυθμού μέτρησης μαζί με ακριβείς εκτιμήσεις των τυχαίων και των σκεδασμένων συμπτώσεων προκειμένου να προβλεφθεί καλύτερα η συνάρτηση απόκρισης του πραγματικού NECR για ξεχωριστές σαρώσεις σε μελέτες 2 ομάδων ασθενών. Η παρούσα τεχνική όχι μόνο επιτρέπει τον καθορισμό της D_{inj} η οποία θα ήταν και η βέλτιστη για εκείνη την σάρωση αλλά επίσης επιτρέπει την ουσιαστική αξιολόγηση της επίδρασης κάποιων από τις παραμέτρους των ασθενών, όπως το βάρος, στην επίδοση του συστήματος χωρίς την καταστροφική αβεβαιότητα της αυθαίρετης διακύμανσης του επιπέδου της ενεργότητας. Η ανάλυση κάποιων επιμέρους στοιχείων τα οποία συμβάλουν στον θόρυβο, μπορούν να βοηθήσει ώστε να

διαφωτιστούν κάποια πολύ γνωστά αλλά δυσνόητα φαινόμενα όπως η αναπόφευκτη μείωση της ποιότητας της εικόνας του PET με την αύξηση του βάρους του ασθενούς. Επίσης παρουσιάζεται η επίδραση διαφορετικών συστημάτων σάρωσης από 2 διαφορετικά PET/CT συστήματα, ένα με το τυπικό σύστημα LSO και ένα με LSO αλλά το οποίο έχει Pico-3D ψηφιακά ηλεκτρονικά συστήματα καταγραφής.

3.2. Υλικά και Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην παρούσα τεχνική.

3.2.1. Σηματοθρομβικός λόγος (SNR) στα δεδομένα PET.

Το μέτρο το οποίο χρησιμοποιείται στην παρούσα μεθοδολογία για την επιλογή της βέλτιστης D_{inj} είναι ο γενικός SNR του ρυθμού των πραγματικών συμπτώσεων (T) αθροισμένο σε όλες τις γραμμές σύμπτωσης (LORs) οι οποίες διαπερνούν τον ασθενή, και ο οποίος ορίζεται ως:

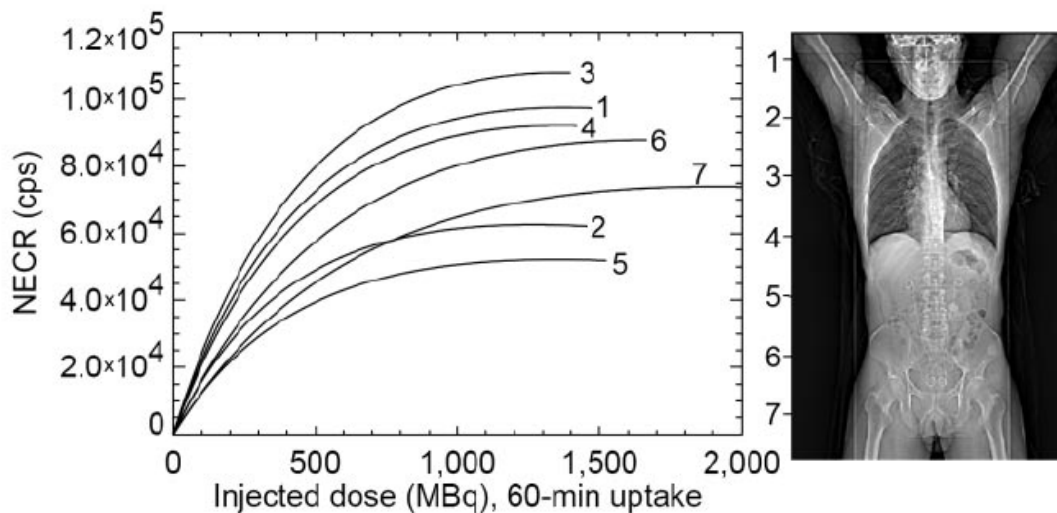
$$SNR_{data} = T / \sigma_T \quad (3.1)$$

όπου ο σ_T είναι η τυπική απόκλιση του T . $T=P-S-R$, όπου P είναι ο ρυθμός των καταγεγραμμένων συμβάντων, R είναι οι καθυστερημένες συμπτώσεις, ή αλλιώς ο ρυθμός των τυχαίων συμπτώσεων και S είναι ο ρυθμός των σκεδασμένων συμπτώσεων, όλα τα παραπάνω μεγέθη αθροισμένα στις εσωτερικές γραμμές σύμπτωσης. Υποθέτοντας ότι οι καταγεγραμμένες και οι τυχαίες συμπτώσεις ακολουθούν κατανομή Poisson και δεν είναι συσχετισμένα, ο SNR_{data} συνδέεται με τον $NECR$ (3.12) μέσω της σχέσης:

$$\begin{aligned} SNR_{data}^2 &= [T^2 / (P + kR)] \Delta t \\ &= [T^2 / (T + S + (k+1)R)] \Delta t = NECR \Delta t \end{aligned} \quad (3.2)$$

όπου Δt είναι η διάρκεια της απόκτησης των δεδομένων. Για συστήματα τα οποία βασίζονται σε LSO κρυστάλλους, υπάρχει μια μικρή συμβολή από εγγενή πραγματικές συμπτώσεις οι οποίες προέρχονται από την φυσική ραδιενέργεια του ^{176}Lu η οποία όμως αμελείται στην παρούσα μελέτη. Για την παρούσα μελέτη, οι σκεδάσεις υπολογίζονται με έναν τρόπο προσομοίωσης από προκαταρκτικές εικόνες (3.11). Παρόλο που το προκύπτον ημιτονόγραμμα των σκεδάσεων δεν είναι εντελώς αποθρομβοποιημένο, είναι πάντα πολύ πιο ομοιόμορφο από τα μετρούμενα δεδομένα, και στην παρούσα μελέτη αμελείται η συμβολή του στην διακύμανση των αληθινών συμπτώσεων. Ο συντελεστής k εξαρτάται από το πώς υπολογίζονται οι τυχαίες συμπτώσεις. Για πρακτικούς λόγους στα κλινικά συστήματα, ο k παίρνει τιμές από 0 έως 1. Θα ήταν πιο κοντά στο 0 εάν οι τυχαίες συμπτώσεις από τους ρυθμούς των μονών συμπτώσεων ή από ένα εξομαλυσμένο ημιτονόγραμμα καθυστέρησης και πιο κοντά στο 1 εάν το ημιτονόγραμμα καθυστέρησης χρησιμοποιούνταν χωρίς εξομάλυνση ή πόλωση. Επειδή η βέλτιστη δόση, όπως επίσης και η κορυφή του SNR_{data} μπορεί να εξαρτώνται πάρα πολύ από αυτόν τον παράγοντα, παρουσιάζονται παρακάτω τα αποτελέσματα για τις δύο αυτές ακραίες περιπτώσεις. Η περίπτωση $k=0$ θα αναφέρεται ως 1R και η $k=1$ θα αναφέρεται ως 2R. Τα T και R στην εξίσωση 3.2 αναμένονται ως μέσες τιμές, σε κλινικά αποτελέσματα, αυτά εκτιμώνται από τους μετρούμενους ρυθμούς των δειγμάτων.

Αν και ο NECR είναι ένα αποδεκτό μέτρο για την ακρίβεια μέτρησης των εσωτερικών δεδομένων του PET (3.1-3.6) έχει κάποιες ενδεχόμενες αδυναμίες. Το ημιτονόγραμμα των δεδομένων μπορεί να μην ακολουθεί ακριβώς κατανομή Poisson λόγω επιδράσεων όπως ο νεκρός χρόνος των ανιχνευτών (3.13), ζυγισμένη επανατοποθέτηση, ή παρεμβολή. Ένα στατιστικό μέτρο όπως ο NECR δεν λαμβάνει υπόψην του πιθανές εξαρτήσεις του ρυθμού μέτρησης από τα συστημικά σφάλματα του δείγματος λόγω χωρικών συσσωρευτικών φαινομένων (3.14). Ούτε μπορεί ο NECR να δώσει επαρκείς εξηγήσεις για την κανονικοποίηση, την διόρθωση της εξασθένισης ή της ανακατασκευής των δεδομένων. Ο τοπικός SNR της ανακατασκευασμένης εικόνας ο οποίος έχει ρόλο για αυτά τα μετέπειτα φαινόμενα μπορεί ωστόσο να προκύψει και έχει αποδειχθεί (3.12) ότι στην περίπτωση της ανακατασκευής δεδομένων Poisson με φίλτραρισμένη οπισθοπροβολή, η γενική απόκριση του NECR ακολουθεί επακριβώς τον τοπικό SNR των κλινικών εικόνων του PET σε σχέση με την D_{inj} , εκτός ίσως από τα γειτονικά σημεία περιοχών με πολύ μεγάλη συγκέντρωση ενεργότητας, όπως το σκώτι. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι υπάρχει αρκετά μεγάλη συσχέτιση μεταξύ του NECR και του θορύβου των εικόνων σε ομοιόμορφους κυλίνδρους για την περίπτωση της ανακατασκευής με ταξινομημένα υποσύνολα εκτίμησης του μεγίστου και με οπισθοπροβολή, χρησιμοποιώντας στατιστικές τεχνικές δειγματοληψίας (3.15). Άρα, παρά τους περιορισμούς του, ο NECR φαίνεται να είναι ένα χρήσιμο μέτρο για τον χαρακτηρισμό κύριων παραγόντων της εξάρτησης του ρυθμού μέτρησης του θορύβου της εικόνας για έναν ανεξάρτητο ασθενή. Δεν είναι ωστόσο ακόμα αρκετά εμφανές πώς ο NECR και ο SNR συσχετίζονται ποσοτικά μεταξύ διαφορετικών ασθενών, των οποίων οι παράμετροι, όπως το βάρος, μπορεί να διαφέρουν. Για παράδειγμα, βαρύτεροι ασθενείς γενικότερα έχουν μεγαλύτερο όγκο και επομένως, στον ίδιο NECR, θα μπορούσαν να εμφανίζουν χαμηλότερες πυκνότητες μέτρησης από αυτές που εμφανίζουν ελαφρύτεροι ασθενείς, σε περιοχές οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα της εικόνας. Αυτό το θέμα απαιτεί περαιτέρω μελέτη του τοπικού SNR, κάτι που δεν είναι σκοπός της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ του τοπικού SNR και της ποιότητας της εικόνας δεν είναι μοναδικά ορισμένη. Οπότε, με την παρούσα μεθοδολογία, δεν προτείνεται να γίνει συσχέτιση μεταξύ της D_{inj} και της ποιότητας της τελικής εικόνας, αλλά μόνο η συσχέτιση μεταξύ της D_{inj} και της ποιότητας των δεδομένων. Από την άλλη μεριά, η τεχνική μοντελοποίησης η οποία αναπτύσσεται στην παρούσα μελέτη δεν περιορίζεται στον NECR αλλά θα μπορούσε επίσης να εφαρμοστεί σε ένα πιο κατανοητό μέτρο της ποιότητας της εικόνας, εάν οριστεί ένα.



Εικόνα 3.1. Παραδείγματα της απόκρισης του NECR vs D_{inj} για 7 θέσεις εξέτασης σε κλινική εξέταση ολόκληρου σώματος ^{18}F -FDG, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα Pico-3D LSO PET/CT σύστημα. Κάθε σηματομεμένο σημείο κατά μήκος του αριστερού άκρου της προβολής της προβαλλόμενης εικόνας ακτίνων Χ δείχνει το κέντρο της θέσης εξέτασης στην οποία αντιστοιχεί κάθε δεικτιοδοτημένη καμπύλη απόκρισης.

3.2.2. Μοντελοποίηση του Ρυθμού Μέτρησης.

Για την εκτίμηση της εξάρτησης του SNR_{data} από την D_{inj} ενός ασθενή, απαιτείται η μοντελοποίηση των ρυθμών μέτρησης σαν συναρτήσεις της ενεργότητας στο σώμα ή κάποιας ποσότητας η οποία συνδέεται με αυτή. Παρότι οι ρυθμοί σύμπτωσης και οι ρυθμοί τυχαίων συμπτώσεων είναι αυτοί που άμεσα μετρώνται, οι θεμελιώδεις ρυθμοί για τους σκοπούς της μοντελοποίησης είναι αυτοί των αληθινών και των τυχαίων, λόγω της ξεκάθαρης λειτουργικής τους εξάρτησης από την ενεργότητα.

Εάν δεν υπήρχαν απώλειες μετρήσεων από το σύστημα και καμμία εγγενής δραστηριότητα στους ανιχνευτές, τότε ανεξάρτητα από την κατανομή του μέσου εκπομπής και εξασθένησης, ο ρυθμός των αληθινών $T(\alpha)$, θα μεταβαλόταν γραμμικά με το α , ενώ ο $R(\alpha)$ θα ήταν σχεδόν ανάλογος με το α^2 , όπου α είναι το πλάτος μιας σταθερής χωρικής κατανομής της ενεργότητας στον ασθενή. Σε αυτή την περίπτωση θα ήταν απλό να αντιστοιχιστούν τα T και τα R σε οποιοδήποτε επίπεδο ενεργότητας εάν ήταν γνωστά σε ένα μόνο σημείο του α . Πρακτικά, τα κλινικά συστήματα έχουν σημαντικές και αναπόφευκτες απώλειες μετρήσεων οι οποίες οφείλονται και στην επεξεργασία των παλμών στον ανιχνευτή (νεκρός χρόνος και συγχώνευση) και στην πολύπλεξη των καναλιών δεδομένων από τους ανιχνευτές στον επεξεργαστή συμπτώσεων. Αυτές οι απώλειες είναι μη γραμμικές συναρτήσεις της πρόσπτωσης του φωτονίου στους ανιχνευτές, των οποίων η σχέση με την υπάρχουσα ενεργότητα εξαρτάται από τις ρυθμίσεις της κατανομής της εκπομπής και της εξασθένησης. Οπότε, τα σχήματα των $T(\alpha)$ και $R(\alpha)$ εξαρτώνται από τα σχήματα τα οποία σαρώνονται, και μια απλή αντιστοίχιση βασισμένη στους ρυθμούς των T και R δεν είναι δυνατή. Είναι επομένως αναγκαίο να χαρακτηριστούν τα μοντέλα του ρυθμού μέτρησης με όρους

ενός παραμετροποιημένου συστήματος έτσι ώστε οι απώλειες του συστήματος να εξαρτώνται αποκλειστικά σε αυτές τις παραμέτρους και όχι στη δομή του υπό σάρωση αντικειμένου.

Η ροή του προσπίπτοντος φωτονίου δεν είναι άμεσα αντιληπτή, φυσικά, αλλά η έξοδος των ρυθμών των μονών γεγονότων στους ανιχνευτές μετρώνται και καταγράφονται σε πολλά συστήματα PET. Εάν οι απώλειες εξαρτώνται ουσιαστικά μόνο από τον αριθμό των προσπίπτοντων φωτονίων ανά δευτερόλεπτο και όχι στις ιδιότητές τους, όπως η γωνία πρόσπτωσής τους ή η κατανομή της ενέργειάς τους, τότε αυτοί οι ρυθμοί των μονών συμβάντων μπορεί να είναι αρκετοί για τον χαρακτηρισμό της απόκρισης του συστήματος. Αυτή είναι ουσιαστικά και η βάση της διόρθωσης των απωλειών μέτρησης σε πολλά PET συστήματα, τα οποία υπολογίζουν έναν συντελεστή απωλειών για οποιοδήποτε ζεύγος ανιχνευτών σαν μια συνάρτηση του ρυθμού των μονών συμβάντων και την προσπίπτουσα ροή, ή την παρούσα ενεργότητα, στην κλινική περιοχή ενδιαφέροντος. Τα παραπάνω ισχύουν σε περιπτώσεις όπου οι ανιχνευτές δεν είναι παράλληλοι (κάτι το οποίο συμβαίνει στα συστήματα τα οποία ελέγχθησαν στην παρούσα μελέτη). Παρόλο που κάποια συστήματα PET μπορεί να μην παρέχουν πληροφορίες για τους ρυθμούς των μονών συμβάντων, όλα τα κλινικά συστήματα παρέχουν κάποια μέσα πραγματοποίησης των διορθώσεων για τις απώλειες των μετρήσεων, βασισμένα σε μια μετρήσιμη ποσότητα η οποία θα πρέπει να είναι κατάλληλη για χρήση σαν παράμετρο σε μοντέλα ρυθμών μέτρησης. Για παράδειγμα, η χρήση του μετρούμενου ‘νεκρού χρόνου των ανιχνευτών’ για αυτό τον σκοπό έχει αναφερθεί (3.16).

Θεωρητικά, θα έπρεπε να αναπτυχθεί ένα μοντέλο του ρυθμού μέτρησης συναρτήσει όλων των ρυθμών μετρήσεων όλων των ανιχνευτών, αλλά για τα συστήματα τα οποία εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη δεν φάνηκε να είναι αναγκαίο. Αντ’ αυτού, χρησιμοποιήθηκε το ολοκληρώμα του ρυθμού μονών συμβάντων, s , αθροισμένο σε όλους τους ανιχνευτές. Η αιτιολόγηση, για τον χαρακτηρισμό των συναρτήσεων των απωλειών μέτρησης για τα ολοκληρώματα των ρυθμών μέτρησης των T και R με βάση τον ολοκληρωμένο ρυθμό μέτρησης των μονών συμβάντων, προέρχεται από την επικύρωση ενός μεγάλου εύρους μελετών ομοιωμάτων (3.10-3.12) και έχει εξηγηθεί σαν μια συνέπεια της μέτριας διακύμανσης στον ρυθμό των μονών συμβάντων μεταξύ των ανιχνευτών σε κλινικές σαρώσεις (3.12).

Από την σκοπιά της ενεργότητας, οι ολοκληρωμένοι ρυθμοί των αληθινών, τυχαίων και μονών συμβάντων μπορούν να εκφραστούν στη μορφή:

$$\begin{aligned} T(a) &= c_T a f_T[s(a)] \\ R(a) &= c_R (a + a_{\text{int}})^2 f_R[s(a)] \\ s(a) &= (c_s a + s_{\text{int}}) f_s[s(a)] \end{aligned} \quad (3.3)$$

όπου τα c_T , c_R και c_s είναι σταθερές εξαρτώμενες από το αντικείμενο, s_{int} είναι ο ανεξάρτητος αντικειμένου ρυθμός μονών συμβάντων (για συστήματα LSO), a είναι η ένταση της ενεργότητας, $a_{\text{int}} = s_{\text{int}}/c_s$ είναι το εξωτερικό ανάλογο της εσωτερικής ενεργότητας του ^{176}Lu , και f_T , f_R και f_s είναι κλάσματα του χρόνου ζωής, ανεξάρτητα του αντικειμένου, για τους ρυθμούς των πραγματικών (T), τυχαίων (R) και μονών (S) συμβάντων αντίστοιχα. Ορίζεται το $f_s(s_{\text{int}})$ ίσο με 1. Αμελούνται μικρές εγγενείς συνεισφορές στον ρυθμό των πραγματικών συμβάντων. Αν και θεωρητικά οι απώλειες για ένα ανεξάρτητο γεγονός δεν εξαρτώνται από το εάν το γεγονός αυτό τελικά συμβάλλει σε μια πραγματική ή τυχαία σύμπτωση, διαφορετικές ευαισθησίες για τις συνεισφορές στα T και R μπορούν να προκαλέσουν μικρές

διαφοροποιήσεις στις $f_T(s)$ και $f_R(s)$ όταν συμβάντα σύμπτωσης αθροίζονται σε πολλαπλά ζεύγη ανιχνευτών.

Το σύνολο των εξισώσεων 3.3 μπορεί να αντιστραφεί για να δώσει τα T, R και το a σαν συναρτήσεις των ρυθμών μονών συμβάντων (υποθέτοντας ότι η $s(a)$ είναι μονότονη συνάρτηση):

$$\begin{aligned} T(s) &= \frac{c_T}{c_s} \left[\frac{s}{f_s(s)} - s_{int} \right] f_T(s) \\ R(s) &= \frac{c_R}{c_s^2} \left[\frac{s}{f_s(s)} \right]^2 f_R(s) \\ a(s) &= \frac{1}{c_s} \left[\frac{s}{f_s(s)} - s_{int} \right]. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Οπότε οι $T(s)$, $R(s)$ και $a(s)$ μπορούν να εκφραστούν σαν συναρτήσεις του s ανεξάρτητες του αντικειμένου, πολλαπλασιασμένες με εξαρτώμενους από το αντικείμενο συντελεστές. Αυτές οι συναρτησιακές μορφές μπορούν να καθοριστούν από μετρήσεις ομοιωμάτων και μετά απλά να αντιστοιχιστούν σε δεδομένα ασθενών για να εξαχθούν οι καμπύλες απόκρισης του κλινικού ρυθμού μέτρησης σε σχέση με το s . Οι $T(a)$ και $R(a)$ μπορούν να υπολογιστούν με την αριθμητική μετατόπιση του $a(s)$ προκειμένου να υπολογιστεί το $s(a)$ και έπειτα με αντικατάσταση.

Θεωρητικά, ο ρυθμός των συμβάντων σκέδασης, S , θα έπρεπε να μοντελοποιηθεί ανεξάρτητα από τον T αφού το μέρος των σκεδάσεων των δεδομένων $S_f = S/(T+S)$ μπορεί να μεταβάλλεται με τον ρυθμό μέτρησης λόγω της ενεργειακής ή της χωρικής συσσώρευσης ή εξαιτίας άλλων επιδράσεων. Πρακτικά, ο S_f εμφανίζει μια αύξηση μόνο κατά λίγες ποσοστιαίες μονάδες καθώς αυξάνεται ο ρυθμός μέτρησης κατά το λειτουργικό εύρος των συστημάτων τα οποία επιλέχθηκαν για αυτή την μελέτη (3.17, 3.18) και έτσι αποφασίστηκε η παράλειψη της διακύμανσής της. Στην πραγματικότητα, επειδή ο άμεσος μετρήσιμος ρυθμός είναι $T+S$ (καταγεγραμμένα συμβάντα μειωμένα κατά τις καθυστερημένες συμπτώσεις) όπου το S πρέπει να εκτιμηθεί, στην πράξη μοντελοποιήθηκε το άθροισμα $T+S$ αντί το ίδιο το T σαν συνάρτηση του ρυθμού μέτρησης των μονών συμβάντων και έπειτα υπολογίστηκαν τα αληθινά από τη σχέση $T = (1 - S_f)(T+S)$.

Οι συναρτήσεις χρόνου ζωής των τυχαίων, πραγματικών και των μονών καταγραφών θα μπορούσαν να εκφραστούν σύμφωνα με τον βασικό ανιχνευτή και να χρησιμοποιηθούν πολυπλεξικές διαδικασίες προσέγγισης απωλειών και θεωρητικές μορφές για να μοντελοποιηθούν. Μια απλούστερη και αποδεκτά περισσότερο ακριβής προσέγγιση είναι να μοντελοποιηθούν οι $(T+S)(s)$, $R(s)$ και $a(s)$ απευθείας. Στην παρούσα μεθοδολογία ακολουθήθηκε αυτή η προσέγγιση και η αντιστοίχιση σε δεύτερης ή τρίτης τάξης πολυώνυμικές συναρτήσεις για την προσομοίωση των δεδομένων του ρυθμού μέτρησης για τον καθορισμό των συναρτήσεων του μοντέλου. Για αυτό το σκοπό, χρησιμοποιήθηκε το ομοίωμα NEMA NU 2-2001 70-cm μήκους, αλλά και άλλα συνήθη ομοιώματα επίσης θα αποδίδουν.

Στην περίπτωση ενός σταθερού ομοιώματος με μια καθορισμένη κατανομή ενεργότητας, οι $T(a)$ και $R(a)$ θα ήταν ισοδύναμες με τις συναρτήσεις του ρυθμού μέτρησης (counting rate), οι οποίες θα μετρώνται καθώς η ραδιενέργεια θα εξασθενούσε, αλλά όταν γίνεται μελέτη πάνω σε **κλινικές** καμπύλες του

ρυθμού μέτρησης στην πραγματικότητα θεωρούνται υποθετικές διακυμάνσεις στο πλάτος του a για μια καθορισμένη χωρική κατανομή μέσα στον ασθενή. Επειδή, ωστόσο, η πραγματική ενεργότητα μέσα στον ασθενή δεν είναι γνωστή, χαρακτηρίζεται η απόκριση με βάση την D_{inj} , η οποία θεωρείται ανάλογη με την ενεργότητα στον βαθμό όπου η λήψη και η απόκριση της ενεργότητας είναι σταθεροί συντελεστές. Οπότε, οι $T(D_{inj})$ και $R(D_{inj})$ αντιπροσωπεύουν αναμενόμενα αποτελέσματα για ένα σύνολο σαρώσεων ενός ασθενή, τα οποία διαφέρουν μόνο κατά την ποσότητα του ραδιοφαρμάκου το οποίο εγχύεται αρχικά. Για την αποφυγή εξωτερικής διακύμανσης εξαιτίας των διαφορετικών περιόδων απορρόφησης και σάρωσης, προκαθορίστηκε στην παρούσα μελέτη η D_{inj} του ^{18}F -FDG σε μια ισοδύναμη αποτελεσματική δόση, αυτή του D_{inj}^{60} , η οποία θα έδινε την ίδια αρχική συνολική ενεργότητα μέσα στον ασθενή μετά από απορρόφηση 60 λεπτών, σαν την πραγματική μέση ενεργότητα παρούσα κατά την διάρκεια της σάρωσης. Εάν t_{up} είναι η πραγματική περίοδος απορρόφησης στην έναρξη της καταγραφής, και τ είναι η μέση ζωή του ισότοπου ($\tau \ln 2 = t_{1/2}$, όπου $t_{1/2}$ είναι ο χρόνος ημιζωής του ισότοπου, και οι δύο χρόνοι σε λεπτά), τότε:

$$D_{inj}^{60} = D_{inj} \frac{\tau}{\Delta t} (1 - e^{-\Delta t/\tau}) e^{-(t_{up}-60)/\tau}. \quad (3.5)$$

Υπολογίζεται μια ξεχωριστή αποτελεσματική δόση για κάθε καταγραφή, ιδιαίτερα για κάθε θέση του σώματος σε μια σάρωση ολόκληρου σώματος. Η αποτελεσματική δόση δεν έχει ρόλο σε οποιαδήποτε ανακατανομή μπορεί να συμβεί στο διάστημα μεταξύ των πραγματικών και των προκαθορισμένων περιόδων απορρόφησης ή του πιθανού αποτελέσματος απέκκρισης μέρους της δόσης πριν από τη σάρωση. Αυτοί οι παράγοντες δεν είναι ζητήματα που αφορούν τον χαρακτηρισμό της απόκρισης του SNR_{data} για έναν ξεχωριστό ασθενή, εφόσον συσχετίζονται με χαρακτηριστικά ενδιαφέροντος όπως είναι το βάρος. Στα αποτελέσματα τα οποία παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη, δεν λαμβάνονται υπόψη τέτοιοι συσχετισμοί, ωστόσο δεν έγινε και έλεγχος για την ύπαρξή τους.

3.2.3. Εκτιμήσεις των Σκεδάσεων, Τυχαίων και Πραγματικών καταγραφών

Ο υπολογισμός του NECR απαιτεί ακριβείς εκτιμήσεις για τα πραγματικές, σκεδασμένες και τυχαίες καταγραφές οι οποίες βρίσκονται μέσα στον ασθενή – οι οποίες βρίσκονται πάνω στην γραμμές σύμπτωσης (LORs) οι οποίες διαπερνούν το σώμα. Για τον υπολογισμό των σκεδασμένων (scatter), χρησιμοποιείται μια υλοποίηση του αλγορίθμου μονής σκέδασης (3.11), η οποία εκτιμάει ακριβώς την μη ομαλή χωρική κατανομή της τόσο μέσα όσο και έξω από τον ασθενή. Σαν μέρος αυτού του αλγορίθμου, μια μάσκα ημιτονιογράμματος η οποία καθορίζει το εσωτερικό του ασθενή σχηματίζεται με την εφαρμογή ενός κατωφλίου τιμής 1.1 στον συντελεστή διόρθωσης της εξασθένησης του ημιτονιογράμματος. Αυτή η μάσκα (πραγματικά, η συμπληρωματική της) χρησιμοποιείται για τον καθορισμό μιας περιοχής για την προσαρμογή των εκτιμώμενων σκεδάσεων στα μετρούμενα δεδομένα εκπομπής, προκειμένου να ληφθεί υπόψη για την συμβολή της ενεργότητας εκτός του οπτικού πεδίου. Στη συνέχεια η μάσκα εφαρμόζεται στο τροποποιημένο ημιτονόγραμμα των σκεδάσεων για να προκύψει το S , στο ημιτονόγραμμα των καθαρών πραγματικών καταγραφών (όλες οι μετρήσεις μείον τις καθυστερημένες συμπτώσεις) για να

εκτιμηθεί το $T+S$, και στο ημιτονόγραμμα των τυχαίων καταγραφών για την εκτίμηση των R στον υπολογισμό του NECR. Όταν χρησιμοποιείται η άμεση αφαίρεση των τυχαίων, δεν αποκτάται ημιτονόγραμμα των τυχαίων, και θεωρείται μια ομοιόμορφη κατανομή των τυχαίων συμπτώσεων για το σκοπό της εκτίμησης του εσωτερικού μέρους των τυχαίων καταγραφών. Αυτή είναι η διαδικασία η οποία ακολουθείται στα κλινικά παραδείγματα που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια. Στην πραγματικότητα, ωστόσο, η κατανομή των τυχαίων συμπτώσεων στο ημιτονόγραμμα γενικά δεν είναι ομοιόμορφη και μπορεί να ποικίλλει κατά έναν παράγοντα 2 ή περισσότερο. Από την άλλη μεριά, σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής εμφανίζεται να καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος (65 – 70%) του ημιτονογράμματος. Οπότε, έχει αξιολογηθεί το πιθανό σφάλμα το οποίο υπάρχει μέσω της υπόθεσης της ομοιομορφίας, με την εκτίμηση των ημιτονογραμμάτων των τυχαίων συμπτώσεων, από τους μετρούμενους ρυθμούς των μονών συμπτώσεων για 10 από τις υπό μελέτη περιπτώσεις. Μέσω της εφαρμογής της εσωτερικής μάσκας του ασθενή σε αυτά τα εκτιμώμενα ανομοιόμορφα ημιτονογράμματα των τυχαίων συμπτώσεων, παρατηρείται λιγότερο από 2% απόκλιση στο κομμάτι των εκτιμώμενων τυχαίων συμπτώσεων, συγκρινόμενα με την υπόθεση του ομοιόμορφου ημιτονογράμματος, και λιγότερο από 1% σφάλμα στην εκτίμηση του NECR.

Συνήθως κάποιο τμήμα της παλέτας των νημάτων άνθρακα του πίνακα του ασθενή βρίσκεται στο οπτικό πεδίο. Η τεχνική κατωφλίωσης της διόρθωσης του συντελεστή εξασθένισης δεν μπορεί να διακρίνει αυτή την παλέτα από το σώμα του ασθενούς, έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα να συμπεριλαμβάνεται αυτό το κομμάτι του ημιτονογράμματος λανθασμένα στη μάσκα η οποία ορίζει το εσωτερικό του ασθενή. Αυτό προκαλεί μια υπερεκτίμηση των τυχαίων συμπτώσεων κατά 5%-10% γενικά, και των σκεδασμένων περίπου κατά το ήμισυ του παραπάνω σφάλματος. Συνεπώς, οι εκτιμήσεις αυτής της μεθόδου για τον κλινικό NECR είναι πιθανώς πολωμένες προς τα κάτω κατά 3%-5%.

3.3 Κλινικά Παραδείγματα.

Για την καλύτερη επεξήγηση της εφαρμογής, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για 2 πληθυσμούς ασθενών: η μια σαρώθηκε με το αρχικό LSO PET/CT σύστημα και η άλλη με το LSO PET/CT σύστημα το οποίο όμως διαθέτει Pico 3D ψηφιακά ηλεκτρονικά. Η ορολογία *Pico-3D* αναφέρεται σε μια νέα γενιά γρήγορων, ψηφιακών ηλεκτρονικών επεξεργασίας στο PET με βελτιωμένη χρονική και ενεργειακή ανάλυση και μειωμένο νεκρό χρόνο (3.19). Το νεότερο σύστημα μειώνει το παράθυρο χρονικής σύμπτωσης από 6 σε 4.5nsec, με μια ανάλογη μείωση στις τυχαίες συμπτώσεις, και βελτιώνει την ενεργειακή ανάλυση από το 23% στο 19% (FWHM στα 511keV), καθιστώντας έτσι δυνατό να αυξηθεί το κάτω όριο του διευκρινιστή από τα 350 στα 400keV, μειώνοντας έτσι τις σκεδαζόμενες συμπτώσεις. Η κορυφή του NECR η οποία μετρήθηκε σύμφωνα με το πρότυπο NEMA NU 2-2001 αυξήθηκε κατά έναν συντελεστή 2, δηλαδή σε περίπου 100,000 cps (counts per second), για το νεότερο μηχάνημα. Και τα δύο συστήματα χρησιμοποιούν 8x8 LSO block ανιχνευτές με κρυστάλλους 6.7 x 6.7 x 25 mm και είναι κατά τα υπόλοιπα στοιχεία ίδια. Κανένα από τα δύο συστήματα δεν χρησιμοποιεί διαστρωματική προστασία.

Δύο ομάδες από εξετάσεις με ^{18}F -FDG ολόκληρου σώματος συγκρίθηκαν. Σαρώθηκαν 32 ασθενείς (με 163 στάσεις σώματος) σε ένα σύστημα Pico-3D (University of Tennessee Medical Center and Cleveland Clinic Foundation). Το βάρος των ασθενών είχε εύρος από 37 έως 167 kg, με μέσο όρο τα 84 kg. 19 από τους ασθενείς ήταν άντρες και 13 γυναίκες. 4 μόλις ασθενείς σαρώθηκαν με τα χέρια κάτω και οι υπόλοιποι με τα χέρια σε ανάταση.

Σαρώθηκαν επίσης 29 ασθενείς (επίσης 163 στάσεις σώματος) στο σύστημα χωρίς Pico-3D (νοσοκομείο Royal Prince Alfred). Το βάρος των ασθενών ήταν από 40 έως 130 kg, με μέσο όρο τα 88kg. Από τους ασθενείς είκοσι ήταν άντρες και 9 γυναίκες. Από το σύνολο των ασθενών 20 εξετάστηκαν με τα χέρια κάτω και οι υπόλοιποι με τα χέρια πάνω.

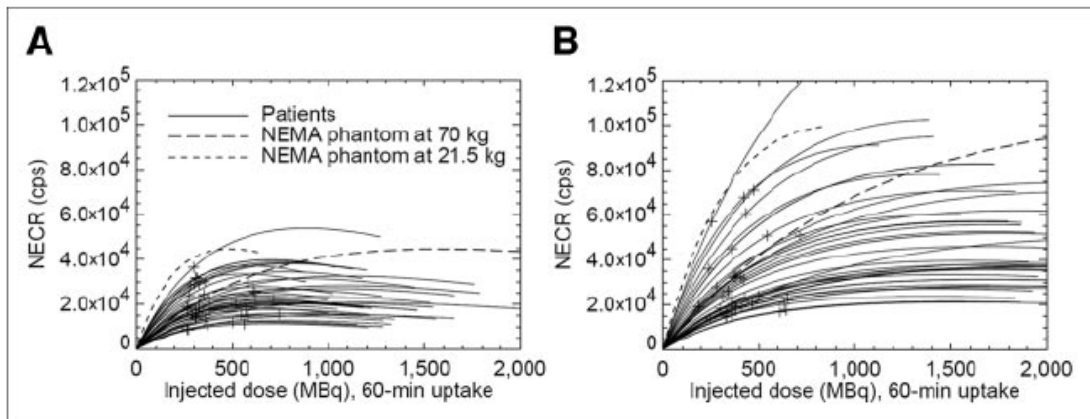
Οι σαρώσεις του κεφαλιού και του λαιμού και στους δύο πληθυσμούς δεν συμπεριλήφθηκαν επειδή ο NECR αυξάνεται σημαντικά σε αυτές τις σαρώσεις από ότι οπουδήποτε αλλού στο σώμα. Σε κάποιο βαθμό, η απεικόνιση του κεφαλιού και του λαιμού αποτελεί μια ξεχωριστή περίπτωση και γι' αυτό θα πρέπει να μελετηθεί σε μια διαφορετική μελέτη. Στα δύο συστήματα, τα μοντέλα του ρυθμού μέτρησης βασίστηκαν σε μετρήσεις οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο ομοίωμα NEMA NU 2-2001, 70-cm, το οποίο σχεδιάστηκε για να χρησιμοποιηθεί στον χαρακτηρισμό της επίδοσης των τομογράφων PET από την πτυχή της σάρωσης ολόκληρου σώματος (3.6). Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του σε αυτόν τον σκοπό, συμπεριλήφθηκαν οι μετρήσεις του ομοιώματος στην ανάλυση των δεδομένων των ασθενών σαν να ήταν το ομοίωμα ένας άνθρωπος 21.5 kg. Θεωρητικά, 1 σημείο σε κάθε καμπύλη του ρυθμού μέτρησης (όπως έχουμε για τους ασθενείς) θα ήταν αρκετό, αλλά συμπεριλήφθηκαν 20 σημεία για κάθε σύστημα, επεκτίνοντας το κλινικό εύρος της ενεργότητας (περίπου 25-500MBeq) για τον χαρακτηρισμό της ακρίβειας των μοντέλων, σε συμφωνία με την αντιστοίχιση των δεδομένων του ρυθμού μέτρησης. Επιπλέον ελήφθη υπόψη το πόσο καλά η απόκριση του NECR του ομοιώματος προσομοιώνει την απόκριση των ασθενών εάν η συγκέντρωση της ενεργότητας του ομοιώματος είναι απλά κλιμακοποιημένη μέσω του βάρους του ασθενή (το οποίο είναι σχεδόν αναλογικό με τον όγκο), μια τεχνική η οποία χρησιμοποιείται συχνά για να προκύψουν τεκμηριωμένα συμπεράσματα όσον αφορά την δοσολογία σε σαρώσεις ανθρώπων ολόκληρου σώματος.

Ανώνυμα στοιχεία ασθενών επιλέχθηκαν από κυρίως προηγούμενες επαναλαμβανόμενες κλινικές ογκολογικές εξετάσεις με ^{18}F -FDG και επίσης από προηγούμενες ερευνητικές μελέτες εγκεκριμένες από την θυγατρική Institutional Review Boards.

3.4. Αποτελέσματα αυτής της μεθοδολογίας.

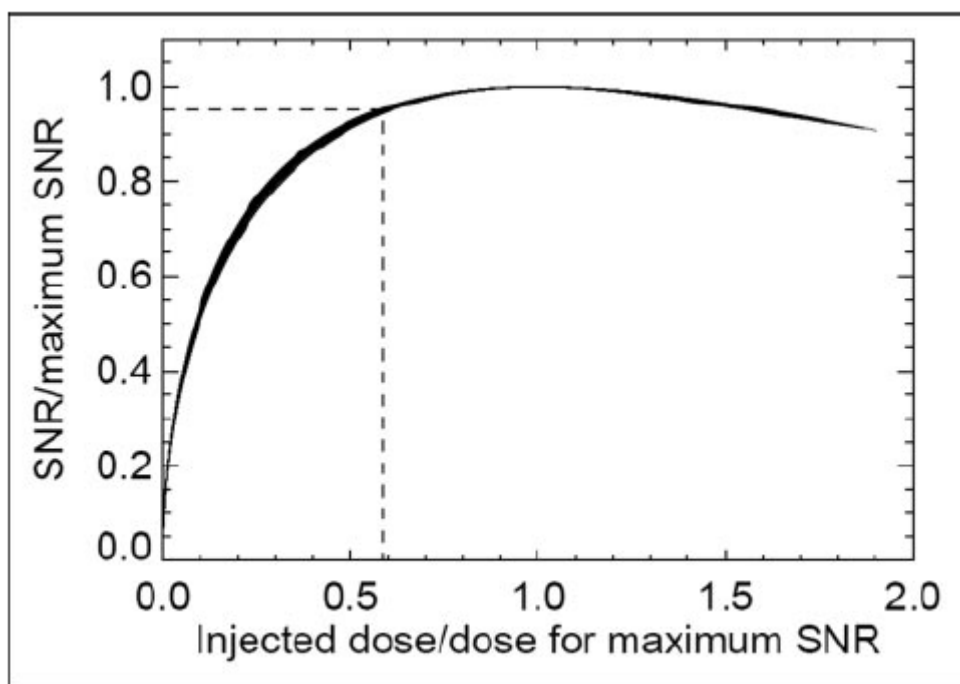
Στην εικόνα 3.2. απεικονίζονται τα διαγράμματα από $\text{NECR}(D_{\text{inj}}^{60})$ για ένα τυχαία επιλεγμένο δείγμα από 40 σαρώσεις του κάθε πληθυσμού, για την περίπτωση 1R. Επίσης για κάθε σύστημα φαίνονται 2 καμπύλες απόκρισης του NECR για το NEMA NU 2-2001, 70cm ομοίωμα. Για την πρώτη καμπύλη (αυτή που εμφανίζει μέγιστο σε μικρότερη δόση), η δόση υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την γνωστή παρούσα ενεργότητα στο ομοίωμα των 21.5kg, διορθωμένο κατά την εξασθένιση κατά έναν παράγοντα του 1.46 για ένα χρονικό διάστημα απορρόφησης 60 λεπτών. Για την δεύτερη, υπολογίστηκε μια αρκετά

αποτελεσματική D_{inj}^{60} από την διορθωμένης από την εξασθένιση συγκέντρωση ενεργότητας σε κάθε σημείο, πολλαπλασιάζοντάς το κατά 70L, τον υποτιθέμενο όγκο ενός μέσου ατόμου (70-kg), έχοντας σαν αποτέλεσμα πολύ μεγαλύτερες δόσεις, κατά έναν παράγοντα του 3.26 για την πρώτη καμπύλη.



Εικόνα 3.2. Διαγράμματα του εξειδικευμένου στον ασθενή NECR (περίπτωση 1R) vs D_{inj} για 40 κλινικές εξετάσεις: συμβατικό LSO PET/CT σύστημα (A) και Pico-3D LSO PET/CT σύστημα (B). Τα σύμβολα δείχνουν το πραγματικό σημείο σάρωσης. Οι διακεκομμένες καμπύλες αντιστοιχούν στο ομοίωμα NEMA NU 2-2001 70-cm.

Για την καλύτερη αξιολόγηση της διακύμανσης του σχήματος των συναρτήσεων απόκρισης του NECR μεταξύ των σαρώσεων, έγινε κλιμακοποίησή τους τόσο κατά την τεταγμένη όσο και κατά την τετμημένη συνιστώσα. Στο σχήμα 3.3 έχει σχεδιαστεί η σχέση των λόγων SNR/SNR_{max} versus D_{inj}^{60}/D_{max} για όλες τις 163 εξετάσεις του συμβατικού LSO PET/CT συστήματος, για την περίπτωση 1R. Η D_{max} είναι η τιμή της D_{inj}^{60} στην οποία τα SNR_{data} φτάνουν στο μέγιστό τους, SNR_{max} . Οι αντίστοιχες καμπύλες για τις Pico-3D και 2R περιπτώσεις (δεν απεικονίζονται) είναι ομοίως κοντά ομαδοποιημένα, αν και με ελαφρώς διαφορετικά σχήματα. Μια αξιοπρόσεκτη ιδιότητα αυτών των καμπύλων είναι τα πλατιά, επίπεδα μέγιστα. Τουλάχιστον για ισότοπα μεγάλης διάρκειας ζωής όπως το ^{18}F ($t_{1/2}=110$ min), περισσότερο αποτελεσματική χρήση της δόσης ξεκάθαρα επιτυγχάνεται με την απεικόνιση ασθενών σε δόσεις αρκετά χαμηλότερες από το μέγιστο των καμπύλων απόκρισης.



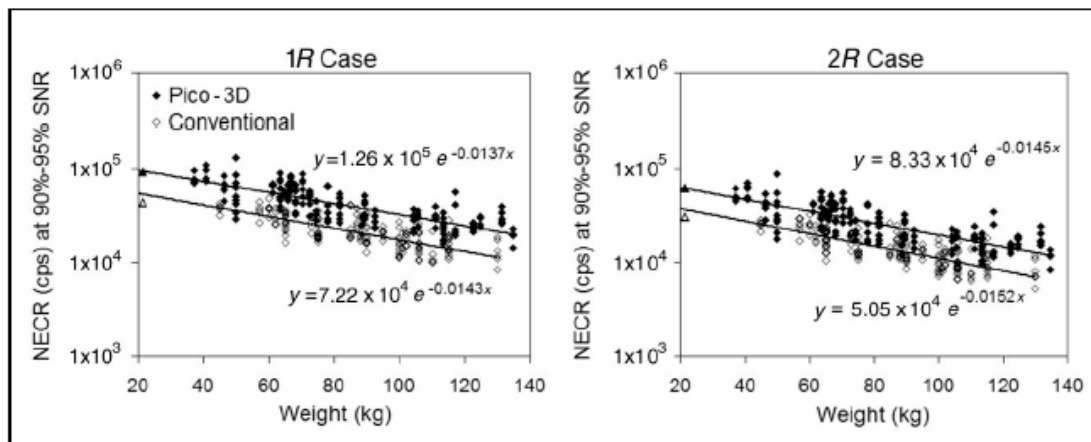
Εικόνα 3.3. Σχετικές καμπύλες απόκρισης για 163 εξετάσεις σε συμβατικό LSO PET/CT σύστημα, οι οποίες αποκτήθηκαν με την κλιμακοποίηση του SNR (περίπτωση 1R) και της D_{inj} από τις τιμές τους στην μέγιστη απόκριση.

Για παράδειγμα, μια μείωση της δόσης κατά 41% (στην περίπτωση 1R και κατά 44% στην περίπτωση 2R) της μέγιστης της, προκαλεί μόλις 5% πτώση στον SNR_{data} στο υπό μελέτη συμβατικό σύστημα. Οπότε επιλέχθηκε να αξιολογηθεί το συμβατικό σύστημα στο λειτουργικό σημείο του 95% του SNR_{max} για την ακόλουθη ανάλυση. Για το σύστημα Pico-3D, εξαιτίας των μεγαλύτερων απαιτήσεων του σε δόση, επιλέχθηκε το λειτουργικό σημείο του 90% του SNR_{max} , το οποίο επιτρέπει την μείωση της δόσης κατά 57% (για την περίπτωση 1R και 61% για την περίπτωση 2R).

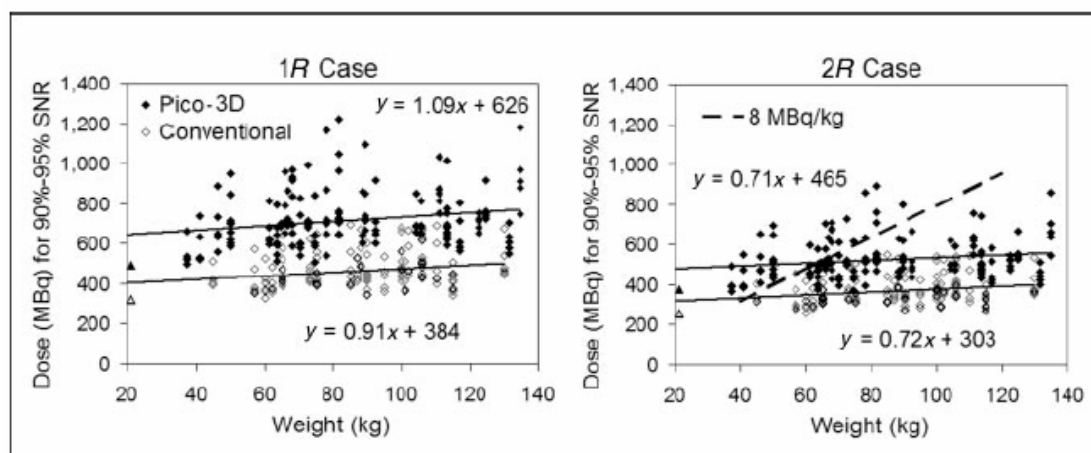
Για κάθε εξέταση ασθενή, καθορίζονται η βέλτιστη δόση (90%-95% του SNR_{max}) και ο NECR σε αυτή την δόση. Αυτός ο βέλτιστος NECR σχεδιάστηκε σε σχέση με το βάρος του ασθενή στην εικόνα 3.4 και για τις δύο περιπτώσεις 1R και 2R. Επίσης, σε αυτή αλλά και στις επόμενες εικόνες εμφανίζονται τα αποτελέσματα για το ομοίωμα NEMA, το οποίο αντιπροσωπεύεται από τα σημεία τα οποία σχεδιάστηκαν στα 21.5kg. Οι γραμμές τάσεις ωστόσο, υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας μόνο τα δεδομένα του ασθενή. Η βέλτιστη δόση (90%-95% του SNR_{max}) σχεδιάζεται σε σχέση με το βάρος του ασθενή στην εικόνα 3.5 και για τις δύο περιπτώσεις (1R και 2R).

Μια καλύτερη κατανόηση των γραμμών τάσης του NECR και της βέλτιστης δόσης σε σχέση με το βάρος, μπορεί να αποκτηθεί από την εξέταση ποικίλων στοιχείων των δεδομένων ξεχωριστά. Στην εικόνα 3.6(A), απεικονίζονται τα υπολογισμένα εσωτερικά τμήματα των σκεδάσεων για τους 2 πληθυσμούς των ασθενών σε σχέση με το βάρος. Στην εικόνα 3.6(B) φαίνεται η αντίστοιχη τάση για τα εσωτερικά τμήματα των τυχαίων συμβάντων, εκτιμώμενα σαν ένα τμήμα των συνολικών καθυστερούμενων συμπτώσεων οι οποίες αποκτώνται από τις γραμμές σύμπτωσης που διαπερνούν το σώμα του ασθενή. Η εικόνα 7 δείχνει τις γραμμές τάσεις για τους ξεχωριστούς ρυθμούς των αληθινών, τυχαίων και σκεδασμένων συμβάντων, αθροιζόμενα κατά τις εσωτερικές γραμμές σύμπτωσης (LORs), σε σχέση με

το βάρος. Αυτοί οι ρυθμοί αξιολογούνται στο βέλτιστο D_{inj}^{60} σημείο (περίπτωση 1R) για κάθε εξέταση ασθενή, μειώνοντας συνεπώς την καταστροφική επίδραση της αυθαίρετης διακύμανσης των επιπέδων ενεργότητας. Στην εικόνα 7D φαίνεται η αναλογία των τυχαίων και των πραγματικών συμπτώσεων.



Εικόνα 3.4. Διαγράμματα των εκτιμώμενων τιμών του NECR στο 90% και 95% του μέγιστου SNR, σε σχέση με το βάρος του ασθενή, για όλες τις εξετάσεις. Επίσης φαίνονται οι κατάλληλες γραμμές τάσης, κάθε εξίσωση συνδέεται με την πλησιέστερη γραμμή τάσης. Τα σημεία στα 21.5kg αντιπροσωπεύουν τα δεδομένα του ομοιώματος NEMA NU 2-2001 70-cm (τα οποία δεν περιλαμβάνονται στον υπολογισμό των απωλειών).



Εικόνα 3.5. Διαγράμματα της εκτιμώμενης βέλτιστης δόσης σε σχέση με το βάρος των ασθενών για όλες τις εξετάσεις, ρυθμισμένων σε απορρόφηση 60-λεπτών. Η δόση αξιολογείται στο 90% (Pico-3D) ή στο 95% (στο συμβατικό σύστημα) του μέγιστου SNR. Η διακεκομμένη γραμμή στο γράφημα για την περίπτωση 2R αντιστοιχεί στο πρωτόκολλο χορήγησης των 8MBq/mL.

3.5. Συζήτηση και προτάσεις για την παρούσα μεθοδολογία.

Μπορεί να φανεί από την εικόνα 2.3 ότι οι καμπύλες απόκρισης του ομοιώματος NEMA το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην πραγματικότητα δεν ταιριάζει πολύ καλά στην απόκριση ενός τυπικού ασθενή. Η τιμή του μέγιστου NECR η οποία αποκτήθηκε από το ομοίωμα είναι σημαντικά υψηλότερη από την

αντίστοιχη τιμή του μέσου ασθενή, και πιο σημαντικό, όταν έγινε η αναγωγή στα 70kg χρησιμοποιώντας την συγκέντρωση της ενεργότητας, η δόση στην οποία αυτή η μέγιστη τιμή αποκτάται είναι πολύ υψηλότερη για το ομοίωμα από ότι στους ασθενείς, ιδιαίτερα στην περίπτωση του συστήματος με Pico 3D. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συνέπεια με τις παρατηρήσεις των Badawi et al. (3.7) και προτείνουν ότι είναι λανθασμένο να ανάγεται αυτή η απόκριση του ομοιώματος σε ενήλικους ανθρώπους απλά με την κλιμακοποίηση της συγκέντρωσης της ενεργότητας.

Φαίνεται από το σχήμα 3.2 ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία ξεχωριστών καμπύλων απόκρισης για τους διαφορετικούς ασθενείς και τις διαφορετικές θέσεις εξέτασης. Ωστόσο, όταν κλιμακώνονται, όπως στο σχήμα 3.3, γίνεται εμφανές ότι οι αντίστοιχες καμπύλες απόκρισης σε έναν τύπο συστήματος είναι κοινής μορφής σε όλες τις εξετάσεις. Αυτό το συμπέρασμα δεν θεωρείται τόσο εκπληκτικό αν ληφθεί υπόψη ότι υπάρχουν μόνο 2 διαφορετικές τάσεις για τα βασικά δεδομένα, αλλά υποθέτει ότι οι σχετικές συνεισφορές των τυχαίων και των αληθινών συμβάντων δεν μεταβάλλονται σε μεγάλο βαθμό στο σύστημα του κλινικού ρυθμού μέτρησης. Η μορφή της απόκρισης για το συμβατικό αλλά και το Pico-3D σύστημα είναι παρόμοια, παρόλο που η τάση του SNR_{data} τείνει να ανυψώνεται σχετικά γρηγορότερα και να πέφτει πιο αργά μετά το μέγιστο, λόγω του μειωμένου νεκρού χρόνου του συστήματος. Για ισότοπα μικρότερου χρόνου ζωής, όπως το ^{82}Rb ($t_{1/2}=76.4s$), ^{15}O ($t_{1/2}=122s$) ή τον ^{11}C ($t_{1/2}=20\text{ min}$), η ευρύτερη περιοχή της σχεδόν βέλτιστης απόκρισης, είναι προς όφελος για την αύξηση του εσωτερικού NECR καθώς η ενεργότητα εξασθενεί, επειδή σχετικά υψηλές δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν με μικρές απώλειες στην ποιότητα των δεδομένων.

Τα αποτελέσματα του ομοιώματος στο σχήμα 3.4 φαίνονται σε συμφωνία με ότι θα αναμενόταν από έναν ασθενή 21.5kg. Η διασπορά είναι αμελητέα μεταξύ των 20 δειγματοληπτικών σημείων κατά μήκος των καμπύλων του ρυθμού μέτρησης, επιβεβαιώνοντας ότι έχει γίνει σωστή μοντελοποίηση των συναρτήσεων. Τα πολλαπλά σημεία σε έναν ασθενή με ένα δεδομένο βάρος αντιπροσωπεύουν τις διαφορετικές στάσεις εξέτασης για έναν μόνο ασθενή ή, σε κάποιες περιπτώσεις, τις διαφορετικές εξετάσεις για 2 ή περισσότερους ασθενείς οι οποίοι έχουν το ίδιο βάρος. Για τον πληθυσμό στο σύστημα με Pico-3D υπάρχουν 5 βάρη τα οποία αντιστοιχούν σε 2 ασθενείς το κάθε ένα (50, 60.3, 68, 82 και 113kg), ενώ για τον πληθυσμό στο συμβατικό σύστημα υπάρχουν 3 βάρη τα οποία αντιστοιχούν σε πολλαπλούς ασθενείς (65,75 και 100kg). Οπότε, ο βέλτιστος NECR μεταβάλλεται αρκετά σε σχέση με τη θέση στην εξεταστική τράπεζα όπως επίσης και μεταξύ διαφορετικών ασθενών οι οποίοι έχουν το ίδιο βάρος.

Παρά την διακύμανση εξαιτίας της θέσης του σώματος και άλλων παραγόντων, η εικόνα 3.4 κάνει εμφανές ότι **ο NECR μειώνεται δραματικά με την αύξηση του βάρους του ασθενή**. Κατά μέσο όρο, ο NECR μειώνεται κατά περίπου 1.4%-1.5% ανά επιπρόσθετο κιλό. Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας την εξίσωση από την γραμμή τάσης του συστήματος Pico-3D της περίπτωσης 1R από την εικόνα 3.4(A), ο $NECR(w)=1.26 \times 10^5 e^{-0.0137w}$, μια αύξηση του βάρους (w) από τα 60 στα 120kg θα σήμαινε μια μείωση κατά έναν παράγοντα 0.44 στον NECR, ή έναν συντελεστή μείωσης 0.66 στον μέσο SNR_{data} (υπενθυμίζεται ότι ο SNR_{data} είναι ανάλογος της τετραγωνικής ρίζας του NECR), για μια σταθερή χρονική διάρκεια εξέτασης. Οπότε, για ισοδύναμο SNR_{data} ένας ασθενής 120kg θα έπρεπε να εξεταστεί

κατά 2.3 φορές περισσότερο χρονικό διάστημα από ότι ένας ασθενής 60kg. Αυτή η παρατήρηση προβάλλει την ανάγκη για να γίνουν οι εξετάσεις χρονικά εξαρτώμενες από το βάρος του ασθενή στα κλινικά πρωτόκολλα, όπως έχουν προτείνει εξάλλου και άλλοι (3.20). Εξισώνοντας τον SNR_{data} μεταξύ 2 βαρών δεν σημαίνει αναγκαστικά ωστόσο ότι η ποιότητα της απεικόνισης θα είναι παρόμοια.

Παρατηρήθηκε στο σύστημα με τα Pico-3D ηλεκτρονικά ότι βελτιώνεται ο SNR_{data} κατά 35% (για την περίπτωση 1R και 32% για την 2R) για ένα άτομο 70kg όταν χρησιμοποιείται η βέλτιστη υπολογιζόμενη δόση D_{inj}^{60} . Υπενθυμίζεται ότι στην παρούσα μεθοδολογία υπολογίζονται τα Pico-3D αποτελέσματα στο 90% του μέγιστου SNR ενώ το συμβατικό σύστημα στο 95% του μέγιστου SNR. Για μια τυπική κλινική δόση των 370MBq, παρά την βέλτιστη υπολογιζόμενη δόση, η βελτίωση στον SNR_{data} με την χρήση Pico-3D ηλεκτρονικών σε ασθενή 70kg είναι επίσης σημαντική (17% στην περίπτωση 1R και 21% στην 2R). Συγκρίνοντας την 1R με την 2R περίπτωση στην βέλτιστη δόση για έναν ασθενή 70kg βρέθηκε ότι η επεξεργασία των τυχαίων συμπτώσεων στην περίπτωση 1R θα απέδιδε μια αύξηση στον SNR_{data} κατά 26% στο σύστημα με Pico-3D και 23% στο συμβατικό σύστημα. Σε μεγαλύτερα βάρη ασθενών, το πλεονέκτημα των ηλεκτρονικών Pico-3D ή 1R επεξεργασία είναι κάτι μεγαλύτερο εξαιτίας της αποτελεσματικότητάς τους στην μείωση των τυχαίων συμπτώσεων. Για παράδειγμα, στα 130kg, τα Pico-3D ηλεκτρονικά δίνουν μια αύξηση στον SNR_{data} κατά 37% (για την περίπτωση 1R) συγκρινόμενη με το συμβατικό σύστημα, ενώ η επεξεργασία 1R βελτιώνει τον SNR_{data} κατά 30% σε σχέση με την 2R (για Pico-3D ηλεκτρονικά).

Η διακύμανση της βέλτιστης δόσης, η οποία απεικονίζεται στην εικόνα 3.5, σε σχέση με την θέση του σώματος και άλλους παράγοντες είναι προφανώς πολύ μεγαλύτερη από την μέση διακύμανσή της σε σχέση με το βάρος του ασθενή. Στην πραγματικότητα, φαίνεται ότι η μέση βέλτιστη δόση αυξάνεται μόνο κατά μια μικρή ποσότητα (0.7-1.1 MBq/kg) με το βάρος, προτείνοντας έτσι ότι η χαμηλότερη ποιότητα της εικόνας σε πιο εύσωμους ασθενείς γενικά δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί μέσω της σημαντικής αύξησης της D_{inj} σε αναλογία με το βάρος του ασθενή. Αυτό το συμπέρασμα είναι σε αντίθεση με κάποιες πρόσφατες μελέτες στην ποιότητα της εικόνας (3.21-3.23). Χρησιμοποιώντας ένα ECAT ACCEL PET σύστημα με συμβατικά ηλεκτρονικά (Siemens Molecular Imaging) το οποίο έχει μια απόκριση του ρυθμού μέτρησης παρόμοιο, ωστόσο όχι πανομοιότυπο, με το σύστημα που εξετάστηκε στην παρούσα μεθοδολογία, οι Evaraert et al (3.21) βρήκαν ότι >8MBq του ^{18}F -FDG της D_{inj} ανά κιλό απαιτούνταν για να επιτύχουν καλή ποιότητα απεικόνισης σε έναν πληθυσμό ασθενών με βάρος 44-110kg. Οι Harpen et al. (3.22), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα LSO PET/CT με συμβατικά ηλεκτρονικά και ένα εύρος της D_{inj} των 7.77MBq του ^{18}F -FDG ανά κιλό, δεν βρήκαν καμία διακύμανση στην ανιχνευσιμότητα των αλλοιώσεων των οργάνων για ασθενής με βάρος από 41-102kg, με διάρκειες εξέτασης 2 λεπτά ή περισσότερο. Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα (3.23) ασθενών οι οποίοι ζύγιζαν 91-168kg, δεν βρέθηκε διακύμανση στην ανιχνευσιμότητα σε σχέση με το βάρος για εξετάσεις 5 λεπτών ή μεγαλύτερες, πάλι με 7.77MBq του ^{18}F -FDG της D_{inj} ανά κιλό (περιορισμένο στα 740MBq). Σε όλες αυτές τις μελέτες, η ονομαστική περίοδος απορρόφησης ήταν 60 λεπτά και η μέθοδος αφαίρεσης των τυχαίων συμπτώσεων ήταν η απευθείας αφαίρεσή (online subtraction) τους ή των ισοδυνάμων τους (η περίπτωση 2R). Η γραμμή τάσης της D_{inj}^{60} σε σχέση με το βάρος αντίστοιχα με τα 8MBq/kg έχει

σχεδιαστεί σαν μια διακεκομμένη γραμμή στην εικόνα 3.5(B). Αν και αυτό το πρωτόκολλο φαίνεται συμβατό με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τους ελαφρύτερους ασθενείς, πιστεύεται ότι βαρύτεροι ασθενείς θα είχαν μικρότερο όφελος κατά μέσο όρο από την αρκετά μεγαλύτερη D_{inj} η οποία προτείνεται με αυτό το πρωτόκολλο.

Παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη διακύμανση της βέλτιστης δόσης σε σχέση με τη θέση του σώματος. Παρά το ότι υπάρχει η πιθανότητα αυτή η προφανής διακύμανση να οφείλεται μερικώς σε τυχαίους παράγοντες, η απεικόνιση η οποία στοχεύει σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος θα μπορούσε να απαιτεί κάλλιστα μια διαφορετική δοσολογία από αυτή η οποία είναι βέλτιστη για μια εξέταση ολόκληρου του σώματος (whole body scan). Από την άλλη μια πιθανή στρατηγική για εξετάσεις ολόκληρου σώματος θα μπορούσε να είναι να χορηγούνται δόσεις πιο κοντά στην περισσότερη βέλτιστη για κάθε θέση, παρά δόσεις οι οποίες είναι πιο κοντά στον μέσο όρο των βέλτιστων δόσεων για όλες τις θέσεις.

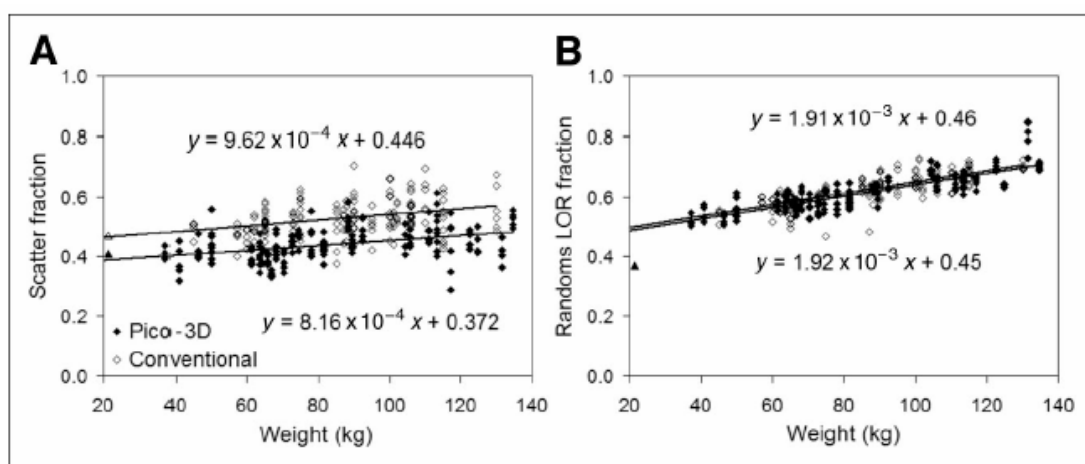
Η βέλτιστη δόση στο σύστημα με Pico-3D ηλεκτρονικά για όλα τα βάρη είναι 717MBq (για την περίπτωση 1R ή 524 για την 2R) σε σχέση με τα 464MBq (για την 1R περίπτωση ή 366MBq για την 2R) του συμβατικού συστήματος. Πάλι τονίζεται, ότι τα σημεία στα 21.5kg στην εικόνα 3.5 είναι από την μέτρηση στο ομοίωμα NEMA. Οι βέλτιστες δόσεις είναι γι' αυτό το ομοίωμα μάλλον λίγο χαμηλότερες από ότι θα συναγόταν από τα δεδομένα του ασθενή, αλλά από την άλλη η δόση του ομοιώματος δεν επιτρέπει την μερική απέκκριση όπως είναι σύνηθες στους ασθενείς. Ο Πίνακας 3.1 συνοψίζει τις διαφορές στην επίδοση μεταξύ του συμβατικού και του Pico-3D LSO PET/CT συστήματος όπως καθορίστηκαν από τις παρούσες κλινικές αναλύσεις.

Metric	Conventional		Pico-3D	
	1R	2R	1R	2R
Peak patient NECR (at 70 kg; kcps)	29.4	19.3	59.6	37.3
NECR at optimal dose (at 70 kg; kcps)	26.5	17.4	48.3	30.2
NECR at 370 MBq (at 70 kg; kcps)	24.7	17.6	33.9	25.9
Mean optimal dose (MBq)	464	366	717	524
Mean scatter fraction	0.53	0.53	0.44	0.44
Mean ratio of randoms to trues	1.87	1.54	1.50	1.14

Πίνακας 3.1. Σύγκριση των Αποτελεσμάτων της Κλινικής επίδοσης ενός συμβατικού και ενός με Pico-3D ηλεκτρονικά LSO PET/CT συστήματος.

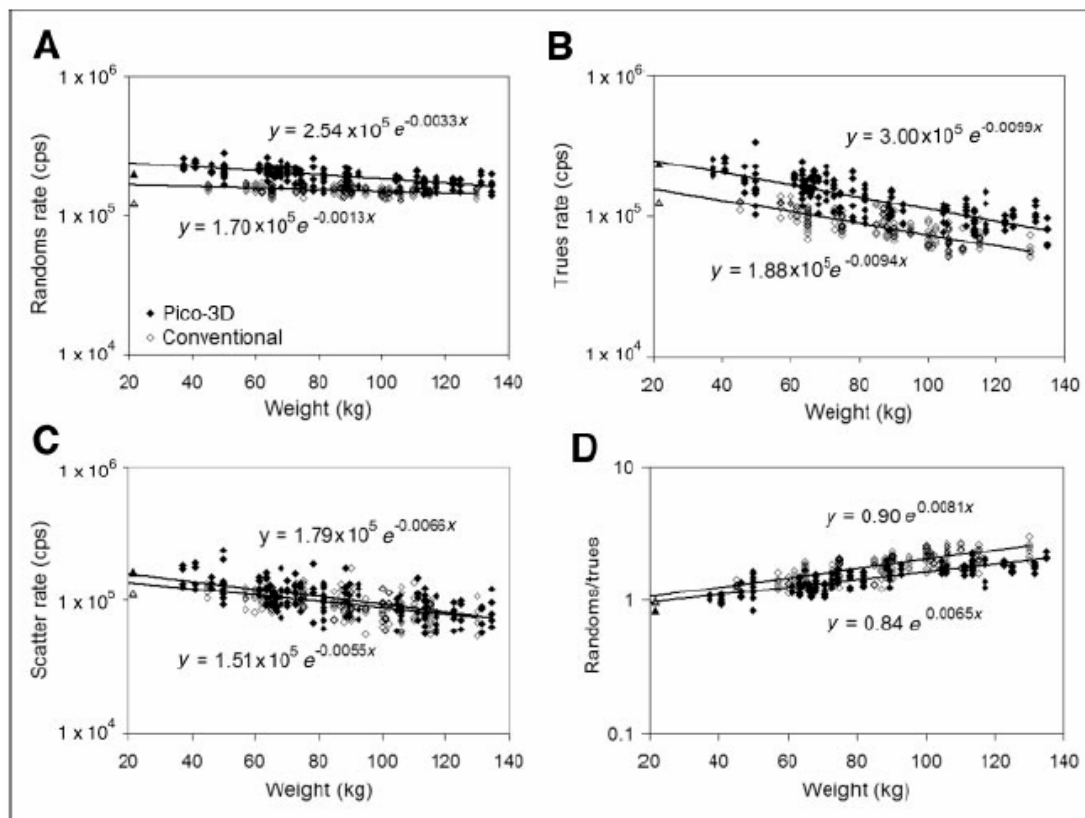
Ο μέσος όρος των σκεδάσεων που ανιχνεύτηκαν (εικόνα 3.6(A)) αυξήθηκε μόνο μέτρια (περίπου 20%) καθ' όλο το εύρος του βάρους των ασθενών οι οποίοι εξετάστηκαν (35-135kg). Η διακύμανση μεταξύ διαφορετικών θέσεων του σώματος είναι συγκρίσιμη ή και μεγαλύτερη από αυτή. Υπολογίζεται ότι οι

σκεδάσεις μπορεί να μετριάσθούν σε κάποιο βαθμό σε πιο εύσωμους ασθενείς, από την επίδραση της αυτό-προστασίας τους από τα ίδια τα σώματά τους, η οποία μπορεί να περιορίζει τις συνεισφορές από τις περιοχές εκτός του οπτικού πεδίου του συστήματος. Οπότε, ενώ η αύξηση του τμήματος των σκεδάσεων συμβάλλει στην μείωση του SNR καθώς αυξάνεται το βάρος, όπως έχει προταθεί και από άλλους μελετητές (3.20, 3.24), δεν παρατηρείται να είναι ο κυρίαρχος παράγοντας. Η κύρια αιτία για την οποία τα συμβατικά συστήματα δείχνουν ένα μεγαλύτερο τμήμα σκεδάσεων σε σχέση με αυτά που χρησιμοποιούν Pico-3D ηλεκτρονικά είναι ότι χρησιμοποιείται χαμηλότερη τιμή στον διευκρινιστή χαμηλού επιπέδου για να ικανοποιείται η συνθήκη του ενεργειακού παραθύρου: 350 keV σε σχέση με τα 400keV. Αρκετά ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι σκεδάσεις για το ομοίωμα NEMA είναι αρκετά σταθερές με τα δεδομένα των ασθενών ακόμα και αν έχουν υπολογιστεί με διαφορετικούς τρόπους: Το τμήμα των σκεδάσεων του NEMA υπολογίζεται από την αναγωγή ενός υποβάθρου κάτω από το προφίλ μιας γραμμικής πηγής, ενώ το τμήμα των σκεδάσεων σε έναν ασθενή υπολογίζεται μέσω προσομοίωσης.



Εικόνα 3.6. (Α) Εκτιμώμενο τμήμα των εσωτερικών σκεδάσεων για κάθε εξέταση σε σχέση με το βάρος του ασθενή. (Β) Τυχαία τμήματα στις γραμμές σύμπτωσης (LORs), δηλαδή μέρος των συνολικών καθυστερημένων συμπτώσεων εκτιμώμενες ότι βασίζονται σε γραμμές σύμπτωσης οι οποίες διαπερνούν τον ασθενή.

Το τμήμα των τυχαίων το οποίο απεικονίζεται στην εικόνα 3.6(B) έχει μια πιο σημαντική τάση προς το βάρος (36% αύξηση από τα 35 στα 135kg), όπως μπορεί να αναμενόταν λόγω του αυξανόμενου όγκου των ασθενών καθώς αυξάνεται το βάρος τους, αλλά η διασπορά εξαιτίας της θέσης του σώματος είναι μικρότερη από το κομμάτι των σκεδάσεων. Το ομοίωμα NEMA 70-cm έχει ένα χαμηλό μέρος τυχαίων, συγκρινόμενο με την γραμμή τάσης των ασθενών, λόγω της επιμήκους, λεπτής γεωμετρίας του. Σε αυτή την περίπτωση, η εξεταστική τράπεζα παραλείπεται από τον ορισμό του αντικειμένου για να γίνει ο καθορισμός των τυχαίων και των σκεδασμένων τμημάτων, αλλά αυτό διορθώνεται μερικώς από την καθορισμένη από το NEMA εισαγωγή ενός 2-cm ακτίνας, δακτυλίου συνδεδεμένο στον κύλινδρο.



Εικόνα 3.7. Εκτιμώμενοι εσωτερικοί τυχαίοι (Α), πραγματικοί (Β) και σκεδασμένοι (C) ρυθμοί στο 90% ή το 95% του SNR_{max} σημείο λειτουργίας για κάθε μελέτη (περίπτωση 1R), σχεδιασμένα σε σχέση με το βάρος. (D) Αναλογία των τυχαίων προς τα πραγματικά γεγονότα για κάθε μελέτη.

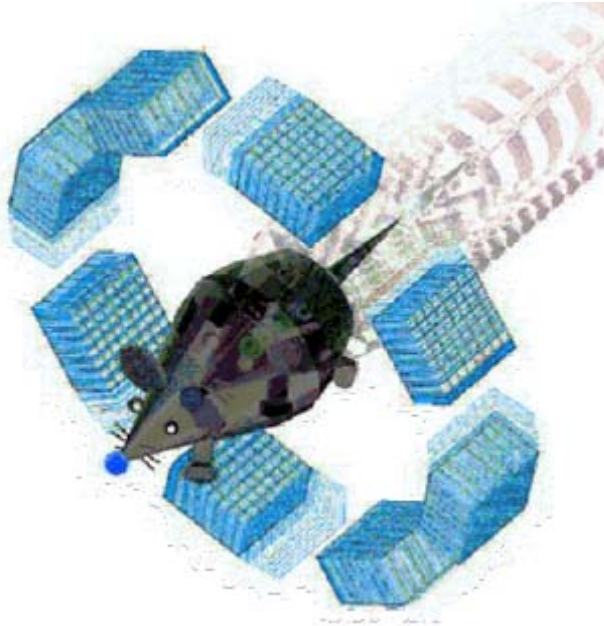
Οι ξεχωριστοί ρυθμοί των πραγματικών, τυχαίων και σκεδασμένων μετρήσεων απεικονίζονται στην εικόνα 7 και όλοι γενικά μειώνονται με το βάρος. Οι ρυθμοί των τυχαίων καταγραφών για το NEMA ομοίωμα είναι σημαντικά μικρότεροι από ότι ανάγεται σε έναν ασθενή 21.5kg, κυρίως εξαιτίας του χαμηλού μέρους των τυχαίων καταγραφών. Από την εικόνα 3.7(D) παρατηρείται ότι για την βέλτιστη λειτουργία ο λόγος R/T είναι σχεδόν πάντοτε μεγαλύτερος από 1. Παρόλο που το σύστημα με Pico-3D έχει καλύτερη αναλογία, και στα δύο συστήματα παρατηρείται μια σημαντική αύξηση του λόγου R/T με την αύξηση του βάρους. Κατά το εύρος του βάρους που εξετάστηκε, ο R/T λόγος αυξήθηκε κατά έναν παράγοντα περίπου 2.

Ένας βασικός παράγοντας στην πτώση του SNR_{data} με την αύξηση του βάρους φαίνεται να είναι η απώλεια στις πραγματικές συμπτώσεις, όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.7(B). Τα πραγματικά γεγονότα μειώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα τυχαία καθώς αυξάνεται το βάρος (στην πραγματικότητα, περισσότερο από έναν παράγοντα της τάξης του 2.5 σε όλο το εύρος), ομοίως σαν συνέπεια της αυξημένης εξασθένησης από μεγαλύτερα σώματα. Οι τυχαίες συμπτώσεις μπορεί να είναι λιγότερο ευαίσθητες σε αυτή την αύξηση της μάζας επειδή το απαιτούμενο μήκος της διαδρομής τους διαμέσου του σώματος είναι μικρότερο από αυτό των πραγματικών συμπτώσεων. Επιπλέον, το αυξανόμενο τμήμα των τυχαίων συμπτώσεων εξαιτίας της αύξησης του όγκου των βαρύτερων ασθενών αντισταθμίζει την επίδραση της μείωσης των μονών γεγονότων σε κάποιο βαθμό. Υπάρχει επίσης σημαντική συνεισφορά

στα μονά γεγονότα από την εσωτερική ραδιενέργεια στους ανιχνευτές LSO η οποία δεν μεταβάλλεται με το βάρος του ασθενή και τείνει να μετριάξει την διακύμανση των τυχαίων συμπτώσεων.

Μια ανάλυση της ευαισθησίας του NECR στην βέλτιστη δόση σε μικρές ανεξάρτητες μεταβολές στους ποικίλους ρυθμούς μέτρησης των διαφόρων συστατικών αποδεικνύει ότι αριθμητικά είναι πιο ευαίσθητος στις απώλειες των πραγματικών συμπτώσεων καθώς αυξάνεται το βάρος των ασθενών. Ωστόσο, οι αλλαγές στην σχεδίαση των συστημάτων ή των λειτουργικών τους παραμέτρων γενικά επηρεάζουν τους πραγματικούς, τυχαίους και σκεδασμένους ρυθμούς σε ένα συζευγμένο τρόπο, και η επίγνωση αυτών των ανταλλαγών απαιτείται για την βελτιστοποίηση της επίδοσης των συστημάτων.

4. GATE – Geant4 Application for Tomographic Emission



4.1 Εισαγωγή

4.1.1 Πλεονεκτήματα σε σύγκριση με εναλλακτικά πακέτα λογισμικού προσομοίωσης

Η τομογραφία εκπομπής και ειδικότερα η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) παρουσιάζει συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον στην μοντέρνα ιατρική τόσο για

θεραπευτικούς όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς. Παράλληλα υπάρχει η απαίτηση για υψηλότερη ποιότητα, ακρίβεια και ταχύτητα απεικόνισης. Συνεπώς καταγράφεται μια πολύ μεγάλη αύξηση των ερευνητικών προσπαθειών στον τομέα της πυρηνικής ιατρικής απεικόνισης. Οι προσομοιώσεις Monte Carlo έχουν αναδειχθεί πλέον σε απαραίτητο εργαλείο για την τρέχουσα και μελλοντική ανάπτυξη της τεχνολογίας της τομογραφίας εκπομπής, ιδιαίτερα μετά την πρόσφατη αύξηση της διαθεσιμότητας σε ισχυρά καταναμημένα υπολογιστικά συστήματα (clusters). Παραδείγματα τέτοιας ανάπτυξης αποτελούν ο σχεδιασμός νέων εξελιγμένων ιατρικών απεικονιστικών συστημάτων, η βελτιστοποίηση πρωτοκόλλων συλλογής δεδομένων (acquisition protocols) καθώς και η ανάπτυξη και αξιολόγηση αλγορίθμων ανακατασκευής και τεχνικών διόρθωσης εικόνας.

Σήμερα, όπως αναφέραμε και στο πρώτο κεφάλαιο, υπάρχουν αρκετά πακέτα λογισμικού προσομοίωσης Monte Carlo με διαφορετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα το καθένα και επικυρωμένα τόσο για PET όσο και για SPECT σε διάφορα επίπεδα αξιοπιστίας. Πακέτα προσομοίωσης γενικού σκοπού τα οποία χαρακτηρίζονται από μεγάλη ακρίβεια και ευελιξία είναι διαθέσιμα εδώ και αρκετό χρόνο. Πιο πρόσφατο τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το Geant4. Τα πακέτα αυτά διαθέτουν καλά επικυρωμένα φυσικά μοντέλα, επαρκή εργαλεία γεωμετρικής μοντελοποίησης και αποδοτικά βοηθητικά προγράμματα οπτικοποίησης (visualization utilities). Όμως απαιτείται μεγάλη προσπάθεια για να προσαρμοστούν στις απαιτήσεις των εφαρμογών PET και SPECT. Από την άλλη οι εξειδικευμένοι αλγόριθμοι (dedicated) Monte Carlo για PET και SPECT χαρακτηρίζονται από μια ποικιλία μειονεκτημάτων και περιορισμών όσον αφορά ζητήματα επικύρωσης, ακρίβειας και υποστήριξής τους.

Συνεπώς, παρόλο που υπάρχει δυνατότητα προσαρμογής του λογισμικού EGS4 σε εφαρμογές σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, δεν έχει αναπτυχθεί κανένα αξιόπιστο και ευέλικτο Monte Carlo

πρόγραμμα που να επιτρέπει την ρεαλιστική προσομοίωση της γεωμετρίας των ανιχνευτών σε εφαρμογές τομογραφίας εκπομπής. Το πακέτο SimSET, ένας από τους πιο ισχυρούς εξειδικευμένους αλγόριθμους για PET και SPECT που έχει την ικανότητα να μοντελοποιεί με ακρίβεια και αποτελεσματικότητα βασικές ανιχνευτικές διατάξεις (π.χ. δακτυλιοειδής και επίπεδους ανιχνευτές) θέτει περιορισμούς στο σχήμα u964 των διατάξεων που μπορεί να προσομοιώσει. Για παράδειγμα στο SimSET ένας ανιχνευτής-δακτύλιος δεν μπορεί να υποδιαιρεθεί σε ανεξάρτητους κρυστάλλους και επομένως τόσο τα κενά μεταξύ των κρυστάλλων όσο και η ομαδοποίηση τους σε blocks δεν μπορεί να μοντελοποιηθεί. Επιπλέον ούτε το SimSET ούτε οι προηγούμενοι αλγόριθμοι λαμβάνουν υπ' όψη την παράμετρο του χρόνου με σαφήνεια, γεγονός που περιορίζει την χρήση τους για χρονικά εξαρτημένες διαδικασίες όπως κινητική μελέτη ιχνηθετών και κίνηση εξεταστικής τράπεζας. Τέλος κανένας εξειδικευμένος αλγόριθμος δεν διαθέτει την δενδρική δομή του Geant4 που επιτρέπει ευκολία στην χρήση και μελλοντική επεκτασιμότητα και βελτίωση. Από όλα τα παραπάνω γίνεται σαφές πως ένα Monte Carlo εργαλείο ικανό να υποστηρίξει πολύπλοκες γεωμετρίες σάρωσης, ενώ παράλληλα διατηρεί τις ικανότητες μοντελοποίησης φυσικών διεργασιών των αλγορίθμων γενικού σκοπού είναι απαραίτητο.

Το GATE, η εφαρμογή του Geant4 στην τομογραφία εκπομπής όπως υποδηλώνουν και τα αρχικά της ονομασίας του, ενσωματώνει όλες τις βιβλιοθήκες του Geant4 σε μια δενδρική, ευέλικτη και εύκολη στην χρήση εργαλειοθήκη που είναι προσαρμοσμένοι ειδικά στον τομέα της Πυρηνικής Ιατρικής. Επιπλέον το GATE επιτρέπει την ακριβή περιγραφή χρονικά εξαρτημένων φυσικών φαινομένων όπως κίνηση πηγής ή ανιχνευτών και κινητική συμπεριφορά της πηγής. Αυτή η ικανότητα να συγχρονίζει χρονικά εξαρτημένα στοιχεία επιτρέποντας την συγκροτημένη περιγραφή της διαδικασίας συλλογής δεδομένων είναι μια από τις πιο πρωτοποριακές ιδιότητες του GATE.

4.1.2 Ιστορική αναδρομή

Η προέλευση του GATE εντοπίζεται σε ένα workshop τον Ιούλιο του 2001 στο Παρίσι στο οποίο είχαν συμμετάσχει αρκετές ερευνητικές ομάδες (research groups) με κοινό παρονομαστή το έντονο ενδιαφέρον τους για τις προσομοιώσεις Monte Carlo. Το κύριο θεματικό αντικείμενο του workshop ήταν το μέλλον των Monte Carlo προσομοιώσεων στην Πυρηνική Ιατρική. Συζητήθηκε το πλήθος των μειονεκτημάτων και των περιορισμών των μέχρι τότε αναπτυγμένων αλγορίθμων γενικού και ειδικού σκοπού. Από αυτές τις συζητήσεις έγινε σαφές πως θα ήταν χρήσιμο για όλους να αναπτυχθεί μια εργαλειοθήκη λογισμικού προσομοίωσης που να συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των δύο κόσμων. Με άλλα λόγια να δημιουργηθεί άμεσα μια πλατφόρμα Monte Carlo για τομογραφία εκπομπής η οποία θα έχει την δυνατότητα από την μια να μοντελοποιεί κινητικά χαρακτηριστικά πηγής, deadtime και κίνηση και από την άλλη να επωφελείται από την ευελιξία, προσαρμοστικότητα και ευρεία υποστήριξη των αλγορίθμων γενικού σκοπού. Επιπρόσθετα, η αντικειμενοστραφείς τεχνολογία φαινόταν να είναι η καλύτερη επιλογή για την ανάπτυξη των εργαλείων λογισμικού ειδικά για PET και SPECT αφού η χρήση της θα εξασφάλιζε μια ευέλικτη δομή που θα μπορούσε να επεκταθεί και να επαναχρησιμοποιηθεί εύκολα. Επομένως το αποτέλεσμα ήταν να αποφασιστεί το νέο πακέτο λογισμικού να αναπτυχθεί σε C++ από την Geant4 Collaboration και να προγραμματιστεί μια μακροπρόθεσμη διαδικασία υποστήριξης και συντήρησής του από πολλές ερευνητικές ομάδες. Η προσπάθεια αυτή ξεκίνησε από την Λοζάνη, αρχικά σαν βοήθεια για τον σχεδιασμό του πρωτότυπου ClearPET της ClearPET Collaboration. Οδηγίες για το βασισμένο σε Geant4 πλαίσιο προσομοίωσης εκδόθηκαν τον Δεκέμβριο του 2001. Ο προγραμματισμός σε κώδικα C++ ξεκίνησε στο Lausanne PET instrumentation group με την βοήθεια του Geant4 Low Energy Electromagnetic Physics working group, του Clermont-Ferrand corpuscular physics for life science group και του Medical Image and Signal Processing Group του Ghent University. Η στρατηγική ανάπτυξης του λογισμικού ορίστηκε σε ένα δεύτερο workshop που οργανώθηκε στην Λοζάνη τον Ιανουάριο του 2002. Στις 23 Μαΐου 2002, στην πρώτη συνάντηση του OpenGATE πραγματοποιήθηκε επίδειξη της πρώτης έκδοσης της πλατφόρμας του GATE. Τότε

οι ερευνητικές ομάδες της Λοζάνης, του Clermont–Ferrand και τοι Ghent αποφάσισαν να ιδρύσουν το OpenGATE Collaboration με στόχο την βελτίωση, επικύρωση, δοκιμή και εκπαιδευτική υποστήριξη του GATE εν’ όψη της προετοιμασίας για την δημόσια διάθεση του λογισμικού.

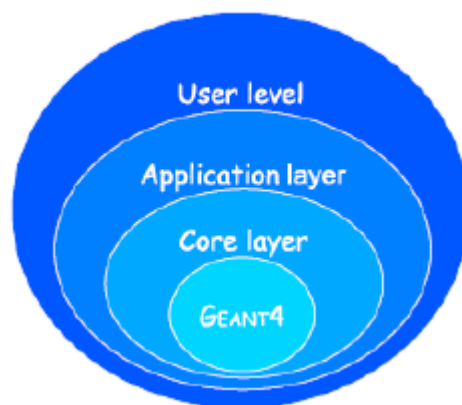
4.2 Επισκόπηση της αρχιτεκτονικής του GATE

Το GATE συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των καλά επικυρωμένων φυσικών μοντέλων του Geant4, της έξυπνης γεωμετρικής περιγραφής και των ισχυρών εργαλείων οπτικοποίησης με νέα χαρακτηριστικά ειδικά σχεδιασμένα για τομογραφία εκπομπής. Αποτελείται από αρκετές εκατοντάδες κλάσεων της C++.

Η αρχιτεκτονική του GATE ακολουθεί την φιλοσοφία της διαστρωμάτωσης. Οι μηχανισμοί που διαχειρίζονται τον χρόνο, την γεωμετρία και τις ραδιενεργές πηγές σχηματίζουν το στρώμα πυρήνα (core layer) που αποτελείται από κλάσεις της C++ κοντά στον πυρήνα του Geant4.

Πάνω από το στρώμα πυρήνα βρίσκεται το στρώμα εφαρμογών (application layer) του GATE το οποίο επιτρέπει την υλοποίηση των κλάσεων που ορίζει ο χρήστης στο στρώμα u967 χρήστη και οι οποίες προέρχονται από το στρώμα πυρήνα. Έτσι το στρώμα εφαρμογών αναλαμβάνει την κατασκευή ειδικών σχημάτων γεωμετρικών όγκων και/ή ειδικές λειτουργίες πάνω σε αυτούς όπως για παράδειγμα περιστροφές και μεταθέσεις. Αφού το στρώμα εφαρμογών υλοποιεί όλα τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του GATE, η χρήση του πακέτου προσομοίωσης δεν απαιτεί προγραμματισμό σε C++ : ένας ειδικός μηχανισμός ανάθεσης εντολών (scripting), όπου στην συνέχεια θα αναφέρεται ως γλώσσα μακροεντολών, και ο οποίος επεκτείνει τον διερμηνέα εντολών του Geant4, καθιστά δυνατό τον έλεγχο Monte Carlo προσομοιώσεων με πραγματικές ρεαλιστικές ρυθμίσεις.

Ένα από τα πιο πρωτοποριακά χαρακτηριστικά του GATE είναι η ικανότητα του να συγχρονίζει όλα τα χρονικά εξαρτημένα φαινόμενα αποσκοπώντας σε μια συνεκτική, λογική περιγραφή της διαδικασίας συλλογής των δεδομένων. Όσον αφορά την γεωμετρία, κάθε στοιχείο της γεωμετρίας μπορεί να τεθεί σε κίνηση μέσω μακροεντολών. Όλες οι κινήσεις των στοιχείων παραμένουν συγχρονισμένες με την εξέλιξη της ενεργότητας των πηγών. Για τον σκοπό αυτό, η διαδικασία συλλογής δεδομένων υποδιαιρείται σε ένα πλήθος χρονικών βημάτων κατά την διάρκεια των οποίων τα στοιχεία της γεωμετρίας μπορούν να θεωρηθούν ακίνητα. Χρόνοι αποδιέγερσης παράγονται μέσα σε αυτά τα χρονικά πλαίσια έτσι ώστε ο αριθμός των συμβάντων (events) να μειώνεται εκθετικά όχι μόνο από το ένα χρονικό πλαίσιο στο επόμενο αλλά και μέσα σε κάθε πλαίσιο σύμφωνα με τα κινητικά χαρακτηριστικά του κάθε ραδιοϊσότοπου. Η ιδιότητα αυτή επιτρέπει την μοντελοποίηση χρονικά εξαρτημένων διαδικασιών όπως ρυθμοί μετρήσεων (count rates), τυχαία συμβάντα σύμπτωσης (random coincidences) ή dead time ανιχνευτή για κάθε συμβάν.



Εικόνα 4.1 : Αρχιτεκτονική του GATE

Επιπλέον το ιστορικό αλληλεπιδράσεων του GATE μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πιστή αναπαράσταση της πραγματικής εξόδου του ανιχνευτή. Στο GATE η ηλεκτρονική απόκριση κάθε ανιχνευτή μπορεί να μοντελοποιηθεί σαν μια γραμμική αλυσίδα επεξεργασίας σήματος. Η αλυσίδα αυτή κατασκευάζεται από τον χρήστη με σκοπό την αναπαραγωγή στην προσομοίωση της παρεμβολής (cross-talk) μεταξύ ανιχνευτών και της ενεργειακής ανάλυσης (energy resolution).

4.3 Αρχιτεκτονική προσομοίωσης στο GATE

Κάθε προσομοίωση στο GATE χαρακτηρίζεται από μια διατεταγμένη u963 σειρά βημάτων που στο σύνολο τους συνθέτουν την αρχιτεκτονική προσομοίωσης που ακολουθεί το GATE.

Συγκεκριμένα ο χρήστης θα πρέπει να ακολουθήσει τα παρακάτω βήματα με την σειρά που παρατίθενται:

- 1) να ορίσει την γεωμετρία της ανιχνευτικής διάταξης
- 2) να ορίσει την γεωμετρία του phantom
- 3) να ρυθμίσει τις παραμέτρους των φυσικών διαδικασιών
- 4) να αρχικοποιήσει την προσομοίωση
- 5) να καθορίσει το σύστημα ανίχνευσης
- 6) να ορίσει την(τις) πηγή(πηγές)
- 7) να επιλέξει την μορφή των δεδομένων εξόδου
- 8) να ξεκινήσει την συλλογή δεδομένων

Τα βήματα 1 έως 4 αφορούν την αρχικοποίηση της προσομοίωσης (Λειτουργία αρχικοποίησης, PreInit> mode). Μετά την αρχικοποίηση ακολουθούν τα βήματα 5–8 (IDLE> mode) στα οποία η γεωμετρία δεν μπορεί πλέον να μεταβληθεί. Στις επόμενες παραγράφους θα αναφερθούμε συνοπτικά σε καθένα από τα βήματα αυτά.

4.3.1 Διεπαφή χρήστη: η γλώσσα μακροεντολών

Το GATE, όπως και το Geant4, είναι ένα πρόγραμμα, στο οποίο η διεπαφή χρήστη βασίζεται σε χρήση ειδικών προκαθορισμένων μακροεντολών. Για την εκτέλεση ενεργειών ο χρήστης θα πρέπει είτε να εισάγει εντολές με διαδραστικό τρόπο (interactive mode) είτε να κατασκευάσει ένα αρχείο μακροεντολών (macro file) που θα περιέχει ένα διατεταγμένο σύνολο εντολών. Κάθε εντολή καλεί και συγκεκριμένη συνάρτηση και ίσως απαιτεί μια ή περισσότερες παραμέτρους. Οι εντολές του GATE είναι οργανωμένες σε δένδρική δομή ανάλογα με την συνάρτηση την οποία αντιπροσωπεύουν. Για παράδειγμα, όλες οι εντολές που καθορίζουν την γεωμετρία της προσομοίωσης ξεκινούν με “/geometry/” και βρίσκονται κάτω από τον κλάδο “/geometry/” της δένδρικής δομής.

Όταν το GATE κληθεί σε περιβάλλον Linux και εκκινήσει, εμφανίζεται το prompt:

```
PreInit>
```

Στο στάδιο αυτό ο διερμηνέας εντολών του GATE είναι ενεργός και άρα όλες οι εντολές που εισάγονται θα ερμηνευθούν και θα εκτελεστούν σε πραγματικό χρόνο (on-line). Όλες οι συναρτήσεις του GATE μπορούν να προσπελαστούν με χρήση των γραμμών εντολών. Η γεωμετρία του συστήματος, η περιγραφή των ραδιενεργών πηγών, οι φυσικές αλληλεπιδράσεις που ορίζονται κτλ. Μπορούν να παραμετροποιηθούν με χρήση των γραμμών εντολών, οι οποίες με την σειρά τους μεταφράζονται στον πυρήνα του GATE από τον διερμηνέα εντολών. Με αυτόν τον τρόπο, η προσομοίωση ορίζεται ένα βήμα κάθε φορά και η ίδια η κατασκευή της γεωμετρίας και ο ορισμός της προσομοίωσης μπορούν να παρακολουθηθούν on-line. Εάν το αποτέλεσμα δεν είναι το επιθυμητό ο χρήστης έχει την δυνατότητα να επανεισάγει την σωστή εντολή on-line.

4.4 Εργαλεία οπτικοποίησης

Οι επιλογές οπτικοποίησης που διαθέτει το GATE έχουν την ίδια λειτουργικότητα με την αντίστοιχη του Geant4. Οι περισσότερες επιλογές στο Geant4 για την οπτικοποίηση της γεωμετρίας των ανιχνευτών, της τροχιάς των σωματιδίων και άλλων χαρακτηριστικών της προσομοίωσης είναι διαθέσιμα και στο GATE. Τα συστήματα γραφικών που μπορούν να επιλεγούν είναι τα ακόλουθα:

DAWNFILE, VRMLFILE (Έκδοση 1 και 2) καθώς και το OpenGL σε δυο καταστάσεις λειτουργίας (modes) την κατάσταση αποθήκευσης (stored mode) και την κατάσταση άμεσης λειτουργίας (immediate mode) .Σε κάθε περίπτωση το OpenGL απαιτείται ως εξωτερική βιβλιοθήκη.

Στην περίπτωση φόρτωσης ψηφιακών εικόνων η χρήση του OpenGL ImmediateX εργαλείου αποδείχθηκε πιο αποδοτική. Όσον αφορά την χρήση των βιβλιοθηκών του DAWN και του VRML θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολύπλοκες γεωμετρίες απαιτούν πολύ χρόνο για την οπτικοποίησή τους όπως στην περίπτωση ενός cylindricalPET συστήματος όπου έχουμε έναν πολύ μεγάλο αριθμό κρυστάλλων-ανιχνευτών. Για να ελαττώσουμε το μέγεθος του αρχείου και να επιταχύνουμε την οπτικοποίηση μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την παρακάτω εντολή

```
/gate/crystal/vis/setVisible 0
```

Τώρα οι ανεξάρτητοι κρύσταλλοι δεν σχεδιάζονται και οπτικοποιείται μόνο το περίγραμμα του σχήματός τους, δηλαδή το πλέγμα τους (wireframe)

4.4.1 Οπτικοποίηση με το OpenGL

Επιλέγουμε συνήθως να ανοίξουμε έναν OpenGL StoredX viewer ο οποίος είναι και ο προκαθορισμένος viewer στο GATE.

```
/vis/open OGLSX
```

Εναλλακτικά επιλέγουμε τον OpenGL ImmediateX viewer που χρησιμοποιείται για ψηφιακές εικόνες.

```
/vis/open OGLIX
```

Στην συνέχεια ορίζουμε τον παράγοντα εστίασης (zoom factor).

```
/vis/viewer/zoom 1.5
```

ρυθμίζουμε την γωνία θέασης (viewing angle)

/vis/viewer/viewpointThetaPhi 5 60

και τον τρόπο σχεδίασης

/vis/viewer/set/style surface

Στην συνέχεια ξεκινούμε την σχεδίαση των αντικειμένων (volumes)

/vis/drawVolume

Οι τροχιές (trajectories) των σωματιδίων για κάθε τρέξιμο της προσομοίωσης θα πρέπει να σχεδιάζονται όλες μαζί. Για αυτό αναθέτουμε την παράμετρο 1 στην ακόλουθη εντολή.

/tracking/storeTrajectory 1

Εάν θέλουμε μετά από κάθε συμβάν να ανανεώνεται η οπτικοποίηση των προσπτώσεων (hits) και των διαδρομών κάθε σωματιδίου τότε χρησιμοποιούμε την εντολή /vis/scene/endOfEventAction refresh. Αλλιώς τα παραπάνω στοιβάζονται και οπτικοποιείται το αποτέλεσμα στο τέλος της προσομοίωσης /vis/scene/endOfEventAction accumulate. Οι ακόλουθες εντολές υλοποιούν επιπλέον επιλογές οπτικοποίησης στο GATE.

Συγκεκριμένα εάν θέλουμε να σχεδιάσουμε ένα αντικείμενο (στο συγκεκριμένο παράδειγμα έχει όνομα block) σε μορφή πλέγματος τότε χρησιμοποιούμε την ακόλουθη εντολή

/gate/block/vis/forceWireframe

Ενώ εάν θελήσουμε να το σχεδιάσουμε συμπαγές χωρίς να φαίνεται το εσωτερικό του τότε

/gate/block/vis/forceSolid

Επίσης για να καθορίσουμε το χρώμα του αντικειμένου υπάρχει η ακόλουθη εντολή:

/gate/block/vis/setColor blue

4.5 Ορισμός γεωμετρίας

Ο γεωμετρικός ορισμός είναι ένα καθοριστικό βήμα για την σχεδίαση μιας προσομοίωσης διότι από την γεωμετρία περιγράφονται οι συσκευές απεικόνισης και τα αντικείμενα τους. Τα σωματίδια ακολούθως διατρέχουν και αλληλεπιδρούν με στοιχεία της γεωμετρίας.

4.5.1 Ο κόσμος της προσομοίωσης (world)

Ο κόσμος είναι το μοναδικό αντικείμενο που είναι ήδη ορισμένο στο GATE όταν δημιουργούμε ένα αρχείο μακροεντολών. Στην συνέχεια όλα τα αντικείμενα ορίζονται ως κόρες πρώτου (daughters), δεύτερου (grand-daughters) κτλ βαθμού. Το αντικείμενο world είναι ένα τυπικό παράδειγμα προκαθορισμένου αντικειμένου στο GATE και έχει προκαθορισμένες ιδιότητες. Έχει σχήμα κύβου (box) και είναι τοποθετημένο στην αρχή των αξόνων (origin) του συστήματος συντεταγμένων του GATE. Για κάθε σωματίδιο το οποίο δραπετεύει από τον world παύει η αναζήτηση του από το GATE. Ο world μπορεί να έχει οποιοδήποτε μέγεθος και θα πρέπει να είναι αρκετά μεγάλος για να περιέχει όλα τα αντικείμενα τα οποία συμμετέχουν στην προσομοίωση.

Το πρώτο αντικείμενο που θα οριστεί θα πρέπει να είναι daughter του αντικειμένου world. Κάθε αντικείμενο θα πρέπει να περιλαμβάνεται μέσα στον world. Ουσιαστικά η γεωμετρία κατασκευάζεται βασιζόμενη στο αντικείμενο world.

Ο world έχει αρχικά προκαθορισμένες παραμέτρους: σχήμα, διαστάσεις, υλικό, παράμετροι οπτικοποίησης, ιδιότητες και αριθμός παιδιών. Οι τιμές των παραμέτρων αυτών επιστρέφονται με χρήση της εντολής

Όλες οι παράμετροι μπορούν να τροποποιηθούν για να προσαρμοστούν στις ρυθμίσεις κάθε προσομοίωσης εκτός από το σχήμα που παραμένει πάντα κύβος.

/gate/world/describe

4.5.2 Δημιουργία αντικειμένου στο GATE.

Δημιουργία δένδρου

Όταν ένα αντικείμενο δημιουργείται στο GATE εμφανίζεται αυτόματα στο δενδρική δομή του GATE. Όλες οι εντολές που μπορούν να εφαρμοστούν σε αυτό το αντικείμενο γίνονται διαθέσιμες από το δένδρο του GATE. Επομένως εάν το όνομα του νέου αντικειμένου είναι **Volume_Name** όλες οι εντολές που μπορούν να εφαρμοστούν σε αυτό ξεκινούν ως εξής:

/gate/Volume_Name/

Στην περίπτωση αυτή το δένδρο περιλαμβάνει τις ακόλουθες εντολές:

setMaterial: Αναθέτει στο αντικείμενο το υλικό από το οποίο αποτελείται

attachCrystalSD: Συνδέει έναν κρύσταλλο-ανιχνευτή (crystal-SensitiveDetector) στο αντικείμενο

attachPhantomSD: Συνδέει έναν phantom-ανιχνευτή (phantom-SensitiveDetector) στο αντικείμενο

enable: Ενεργοποιεί το αντικείμενο

disable: Απενεργοποιεί το αντικείμενο

describe: Περιγράφει το αντικείμενο

Το δένδρο περιλαμβάνει υποδένδρα που σχετίζονται με διαφορετικές ιδιότητες του αντικειμένου **Volume_Name**. Τα διαθέσιμα υποδένδρα σε αυτήν την περίπτωση είναι:

daughters/: Εισάγει ένα νέο “daughter” στο αντικείμενο geometry/: Καθορίζει τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του αντικειμένου vis/: Καθορίζει τις ιδιότητες εμφάνισης του αντικειμένου

repeaters/: Εφαρμόζει έναν νέο κανόνα επανάληψης (repeater) στο αντικείμενο moves/: Καθορίζει τα χαρακτηριστικά κίνησης του αντικειμένου

placement/: Καθορίζει την θέση του αντικειμένου στον χώρο του GATE.

Σύστημα συντεταγμένων

Κάθε σημείο στο GATE μπορεί να προσδιοριστεί με την χρήση τριών συντεταγμένων X, Y,Z.

Οι μπορούν να εμφανιστούν με χρήση της ακόλουθης εντολής

/gate/world/daughters/insert 3axes

Δεν πρέπει όμως να συμπεριλαμβάνονται ως αντικείμενα στις προσομοιώσεις διότι δεν συμμορφώνονται προς τους κανόνες του Geant4 και επομένως είναι πιθανό να οδηγήσουν σε λανθασμένα αποτελέσματα, δημιουργώντας ένα αντικείμενο στο GATE.

Ένας βασικός κανόνας της αρχιτεκτονικής του GATE είναι ότι κάθε νέο αντικείμενο θα πρέπει να είναι daughter κάποιου ήδη υπάρχοντος αντικειμένου. Στην κορυφή της ιεραρχίας των αντικειμένων βρίσκεται το world. Τρεις κανόνες πρέπει να ικανοποιούνται όταν δημιουργούμε ένα καινούργιο αντικείμενο:

Ένα αντικείμενο, έστω A, που βρίσκεται μέσα σε ένα άλλο, έστω B, θα πρέπει να είναι daughter του B.

Ένα daughter αντικείμενο θα πρέπει να περιλαμβάνεται ολόκληρο στο μητρικό αντικείμενο (mother volume).

Τα αντικείμενα δεν θα πρέπει να επικαλύπτονται (overlapping)

Λάθη στην κατασκευή της γεωμετρίας οδηγούν σε λανθασμένη μεταφορά των σωματιδίων εκπομπής και επομένως σε παραπλανητικά αποτελέσματα.

Για την δημιουργία ενός αντικειμένου στο GATE θα πρέπει πρωτίστως να οριστεί το όνομά του καθώς και το όνομα του μητρικού αντικειμένου.

```
/gate/mother_Volume_Name/daughters/name Volume_Name
```

Αυτή η εντολή προετοιμάζει την δημιουργία ενός νέου αντικειμένου με όνομα *Volume_Name* που θα είναι daughter στο αντικείμενο *mother_Volume_Name*.

Κάποια ονόματα απαγορεύεται να χρησιμοποιηθούν καθώς έχουν προκαθορισμένη σημασία από το GATE: scanner, PETscanner, cylindricalPET, SPECTHead, ecat και CPET. Η δημιουργία του νέου αντικειμένου ολοκληρώνεται μόνο μετά την ανάθεση ενός σχήματος στο αντικείμενο.

Τότε δημιουργείται το δένδρο

```
/gate/Volume_Name/
```

και όλες οι εντολές του δένδρου αυτού και των υποδένδρων του μπορούν να εφαρμοστούν στο καινούργιο αντικείμενο.

Στο GATE είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα σχήματα αντικειμένων:

κύβος (box), σφαίρα (sphere), κύλινδρος (cylinder), κώνος (cone), ελλειψοειδές (ellipsoid), εξάγωνο (hexagon), πολύγωνο (polygon), τραπεζοειδές (extruded trapezoid) και παραλληλεπίπεδο (parallelepiped)

Η εντολή

```
/gate/world/daughters/info
```

επιστρέφει την λίστα με τα διαθέσιμα από το GATE σχήματα με το ακριβές όνομα με το οποίο πρέπει να εισάγονται στις εντολές του GATE κάθε φορά που θα χρησιμοποιηθούν. Η εντολή ανάθεσης σχήματος σε ένα αντικείμενο έχει την ακόλουθη μορφή

```
/gate/daughter_Volume_Name/daughters/insert Volume_shape
```

 όπου *Volume_shape* είναι το όνομα του σχήματος.

Το *Volume shape* θα πρέπει απαραίτητα να είναι ένα από τα ακόλουθα ονόματα:

box για κύβο, **sphere** για σφαίρα, **cylinder** για κύλινδρο, **cone** για κώνο, **ellipso** για σωληνοειδές με ελλειπτική βάση, **hexagone** για εξάγωνο, **polycone** για πολύγωνο, **trpd** για τραπεζοειδές και τέλος **parallelepiped** για παραλληλεπίπεδο. Κάθε γραμμή εντολής κάνει ανάθεση σχήματος στο τελευταίο αντικείμενο που έχει ονομαστεί.

Ορισμός διαστάσεων αντικειμένων

Μετά την δημιουργία ενός αντικειμένου με συγκεκριμένο σχήμα, ανατίθενται από το GATE προκαθορισμένες διαστάσεις οι οποίες σχετίζονται με το αντίστοιχο σχήμα. Οι διαστάσεις αυτές μπορούν να τροποποιηθούν χρησιμοποιώντας το υποδέντρο εντολών

```
/geometry/
```

Οι εντολές που είναι διαθέσιμες σε αυτό το υποδέντρο εξαρτώνται από το αντίστοιχο σχήμα. Οι διαφορετικές εντολές που αντιστοιχούν σε κάθε σχήμα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.1 και μπορούν να βρεθούν στον κατάλογο

/gate/Volume_Name/geometry

Οι διαστάσεις X, Y, Z ενός αντικειμένου με το όνομα Phantom και σχήμα κύβου μπορούν να οριστούν με τις παρακάτω γραμμές εντολών

/gate/Phantom/geometry/setXLength 20. cm

/gate/Phantom/geometry/setYLength 20. cm

/gate/Phantom/geometry/setZLength 88. cm

Οι διαστάσεις του Phantom είναι 20 cm, 20 cm και 88 cm για τις διαστάσεις X, Y και Z αντίστοιχα.

BOX		TRPD	
setXLength	Καθορίζει το μήκος του κύβου κατά μήκος του άξονα X	setX1Length	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του επιπέδου κατά μήκος του άξονα X στην $-dz$ θέση
setYLength	Καθορίζει το μήκος του κύβου κατά μήκος του άξονα Y	setY1Length	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του επιπέδου κατά μήκος του Y άξονα στην $-dz$ θέση
setZLength	Καθορίζει το μήκος του κύβου κατά μήκος του άξονα Z	setX2Length	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του επιπέδου κατά μήκος του X άξονα στην $+dz$ θέση
SPHERE		setY2Length	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του επιπέδου κατά μήκος του Y άξονα στην $+dz$ θέση
setRmin	Καθορίζει την εσωτερική ακτίνα της σφαίρας (0 για δίσκο)	setZLength	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του τραπεζοειδούς κατά μήκος του Z άξονα
setRmax	Καθορίζει την εξωτερική ακτίνα της σφαίρας	setXBoxLength	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του εκτεταμένου κύβου κατά μήκος του X άξονα
setPhiStart	Καθορίζει την αρχική γωνία ϕ	setYBoxLength	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του εκτεταμένου κύβου κατά μήκος του Y άξονα
setDeltaPhi	Καθορίζει το εύρος τιμών της γωνίας ϕ ($2PI$ για δίσκο)	setZBoxLength	Καθορίζει το ήμισυ του μήκους του εκτεταμένου κύβου κατά μήκος του Z άξονα
setThetaStart	Καθορίζει την αρχική γωνία θ	setXBoxPos	Καθορίζει την κεντρική θέση X του κύβου
setDeltaTheta	Καθορίζει το εύρος τιμών της γωνίας θ ($2PI$ για δίσκο)	setYBoxPos	Καθορίζει την κεντρική θέση Y του κύβου
CYLINDER		setZBoxPos	Καθορίζει την κεντρική θέση Z του κύβου
setRmin	Καθορίζει την εσωτερική ακτίνα του κυλίνδρου (0 για γεμάτο κύλινδρο)	PARALLELEPIPED	
setRmax	Καθορίζει την εξωτερική ακτίνα του κυλίνδρου	setDx	Καθορίζει την διάσταση Dx του παραλληλεπίπεδου
setHeight	Καθορίζει το ύψος του κυλίνδρου	setDy	Καθορίζει την διάσταση Dy του παραλληλεπίπεδου
setPhiStart	Καθορίζει την αρχική γωνία ϕ	setDz	Καθορίζει την διάσταση Dz του παραλληλεπίπεδου
setDeltaPhi	Καθορίζει το εύρος τιμών της γωνίας ϕ ($2PI$ για γεμάτο κύλινδρο)	setAlpha	Καθορίζει την γωνία α
CONE		setTheta	Καθορίζει την γωνία θ
setRmin1	Καθορίζει την εσωτερική ακτίνα της μιας πλευράς του κώνου (0 για γεμάτο κώνο)	setPhi	Καθορίζει την γωνία ϕ
setRmax1	Καθορίζει την εξωτερική ακτίνα της μιας πλευράς του κώνου	POLYCONE	
setRmin2	Καθορίζει την εσωτερική ακτίνα της μιας πλευράς του κώνου (0 για γεμάτο κώνο)	setProfile	Καθορίζει τα διανύσματα θέσης z , r_{Inner} , r_{Outer}

setRmax2	Καθορίζει την εξωτερική ακτίνα της μιας πλευράς του κώνου	setPhiStart	Καθορίζει την αρχική γωνία ϕ
setHeight	Καθορίζει το ύψος του κώνου	setDeltaPhi	Καθορίζει το εύρος τιμών της γωνίας ϕ (0 για γεμάτο κώνο)
setPhiStart	Καθορίζει την αρχική γωνία ϕ	HEXAGONE	
setDeltaPhi	Καθορίζει το εύρος τιμών της γωνίας ϕ (0 για γεμάτο κώνο)	setRadius	Καθορίζει την ακτίνα του εξαγώνου
ELLIPSO		setHeight	Καθορίζει το ύψος του εξαγώνου
setLong	Καθορίζει το μήκος του μεγάλου άξονα της έλλειψης		
setShort	Καθορίζει το μήκος του μεγάλου άξονα της έλλειψης		
setHeight	Καθορίζει το ύψος της έλλειψης		

Πίνακας 4.1 Εντολές του υποδένδρου γεωμετρίας για διαφορετικά σχήματα

Ορισμός του υλικού

Ένα υλικό κατασκευής θα πρέπει να σχετίζεται με κάθε αντικείμενο της προσομοίωσης. Το προκαθορισμένο υλικό που ανατίθεται σε κάθε νέο αντικείμενο είναι ο αέρας (Air). Η λίστα με όλα τα διαθέσιμα υλικά ορίζεται στο αρχείο βάσης δεδομένων GateMaterials.db. Έτσι η επόμενη εντολή «γεμίζει» το αντικείμενο **Volume_Name** με ένα υλικό που ονομάζεται **Material**.

/gate/Volume_Name/setMaterial Material

Στο προηγούμενο παράδειγμα μπορούμε τώρα να ορίσουμε και το υλικό του Phantom με την επόμενη εντολή:

/gate/Phantom/setMaterial Water

Το Phantom αποτελείται τώρα από νερό

Ορισμός χρώματος ή/και εμφάνισης αντικειμένου

Για ευκολία οπτικοποίησης της γεωμετρίας μπορούμε να κάνουμε κάποιες επιλογές εμφάνισης των αντικειμένων μας με χρήση του υποδένδρου εντολών vis/. Οι εντολές που είναι διαθέσιμες σε αυτό το υποδένδρο είναι οι ακόλουθες:

setColor, setVisible, setDaughtersInvisible, setLineStyle, setLineWidth, forceSolid and forceWireframe.

Η λειτουργία τους παρουσιάζεται συνοπτικά στον πίνακα 4.2

Εντολή	Λειτουργία	Όρισμα
setColor	Επιλέγει το χρώμα για το τρέχον αντικείμενο	white, gray, black, red,
		green, blue, cyan,
		magenta and yellow
setVisible	Εμφανίζει ή αποκρύπτει το τρέχον αντικείμενο	
setDaughtersInvisible	Εμφανίζει ή αποκρύπτει τα daughters του τρέχοντος αντικειμένου	
setLineStyle	Καθορίζει το στυλ γραμμής του τρέχοντος αντικειμένου	dashed, dotted
		and unbroken
setLineWidth	Καθορίζει το πάχος γραμμής του τρέχοντος αντικειμένου	
forceSolid	Επιβάλλει συμπαγής απεικόνιση του τρέχοντος αντικειμένου	
forceWireframe	Επιβάλλει απεικόνιση πλέγματος του τρέχοντος αντικειμένου	

Πίνακας 4.2 : Κατάλογος εντολών του υποδένδρου οπτικοποίησης

Ενεργοποίηση και απενεργοποίηση αντικειμένου

Ένα αντικείμενο μετά την δημιουργία του δεν μπορεί να καταστραφεί στο GATE. Η μοναδική δυνατή ενέργεια είναι η απενεργοποίηση του. Με την εφαρμογή της εντολής disable το αντικείμενο εξαφανίζεται από το παράθυρο οπτικοποίησης όχι όμως και από την γεωμετρία.

Το αντικείμενο world δεν μπορεί να απενεργοποιηθεί.

Για να απενεργοποιήσουμε ένα αντικείμενο χρησιμοποιούμε την εντολή

/gate/Volume_Name/disable

Το αντικείμενο *Volume_Name* μπορεί να ενεργοποιηθεί και πάλι με χρήση της εντολής:

/gate/Volume_Name/enable

4.6 Ορισμός συστήματος

Η έννοια του συστήματος αποτελεί έννοια κλειδί για το GATE. Παρέχει την δομή για μια προκαθορισμένη γεωμετρία προσομοίωσης ενός πραγματικού απεικονιστικού συστήματος. Οικογένειες γεωμετρικών διατάξεων, όπως οι διατάξεις για PET και SPECT, τα μέλη των οποίων μοιράζονται τα ίδια γεωμετρικά χαρακτηριστικά μπορούν να προέλθουν από τέτοιες προκαθορισμένες δομές. Η περιγραφή κάθε συστήματος γίνεται από στοιχεία της γεωμετρίας τα οποία είναι οργανωμένα σε δενδρική δομή έχοντας το καθένα τον δικό του ειδικό ρόλο και τάξη μέσα σε αυτό το δέντρο.

Συγκεκριμένα στο σύστημα cylindricalPET τα γεωμετρικά αντικείμενα που περιέχουν κρυστάλλους ομαδοποιούνται σε πίνακες, οι οποίοι με την σειρά τους συγκεντρώνονται στα αντικείμενα submodules και modules. Στο επίπεδο κορυφής της δενδροειδούς δομής, τα αντικείμενα modules οργανώνονται σε sectors, τα οποία ακολούθως επαναλαμβάνονται με την βοήθεια ενός ring repeater σε κυλινδρική επιφάνεια για την κατασκευή της τελικού συστήματος σάρωσης (scanner system). Επομένως όλοι οι σαρωτές που κατασκευάζονται σύμφωνα με το

προκαθορισμένο σύστημα cylindricalPET στο GATE οργανώνονται γεωμετρικά σε ένα δέντρο το οποίο έχει τα ακόλουθα επίπεδα με κατεύθυνση από την ρίζα του προς τα φύλλα του:

“rsector”, “module”, “submodule”, “crystal” και (crystal)“layer” Στο GATE είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα συστήματα:

scanner, SPECTHead, cylindricalPET, ecat και CPET.

4.6.1 Επιλογή συστήματος

Το GATE μπορεί να χρησιμοποιηθεί και χωρίς να ορίσουμε κάποιο προκαθορισμένο σύστημα, αλλά σε αυτή τη περίπτωση δεν θα είναι διαθέσιμες οι πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση των σωματιδίων. Ο λόγος για αυτό είναι πως οι αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στο εσωτερικό των ανιχνευτικών τμημάτων του σαρωτή (στο εξής θα αναφερόμαστε σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις με τον όρο “hits”) καταγράφονται στο GATE μόνο για εκείνα τα αντικείμενα που ανήκουν σε ένα προκαθορισμένο σύστημα (τα αντικείμενα αυτά αναφέρονται ως crystalSD όπου SD είναι τα αρχικά του “sensitive detector” δηλαδή του «ευαίσθητου» ανιχνευτή.).Επομένως, εάν ο χρήστης επιθυμεί μόνο να ελέγξει την γεωμετρία του συστήματος, η χρήση ενός προκαθορισμένου συστήματος δεν είναι απαραίτητη. Όμως εάν επιπλέον θελήσει να σώσει δεδομένα φυσικής από την διαδρομή των σωματιδίων μέσα στους ανιχνευτές, τότε η γεωμετρία θα πρέπει να συνδεθεί με ένα από τα παραπάνω συστήματα. Στην παράγραφο αυτό περιγράφονται συνοπτικά τα στοιχεία και οι κανόνες μιας τέτοιας σύνδεσης.

4.6.1.1Περιορισμοί προσομοίωσης γεωμετρίας

Αρχικά το γεωμετρικό σχήμα των διαφόρων στοιχείων (gantry, sector, bucket κτλ) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, εκτός εάν επιλέξουμε το γενικό σύστημα scanner, το οποίο δεν απαιτεί κανένα περιορισμό. Επίσης σημαντική είναι και η επιλογή τόσο του σχήματος των κρυσταλλικών ανιχνευτών όσο και του υλικού από το οποίο αποτελούνται (για παράδειγμα σπινθηριστές – scintillators).

Ακόμη κάθε επίπεδο θα πρέπει να ανατεθεί σε ένα φυσικό αντικείμενο της γεωμετρίας. Ένα αντικείμενο που αντιστοιχεί σε ένα επίπεδο θα πρέπει να περιέχεται πλήρως στο αντικείμενο που αντιστοιχεί στο αμέσως ανώτερο επίπεδο.

Επιπλέον ο αριθμός των επιπέδων πρέπει να είναι προκαθορισμένος, να μην μεταβάλλεται και να συμμορφώνεται στους κανονισμούς του πίνακα 4.1 .Η αρίθμηση των «ευαίσθητων αντικειμένων» καθορίζεται απόλυτα από την επιλογή του συστήματος και πρέπει να είναι σύμφωνη με μια συγκεκριμένη μορφή δεδομένων εξόδου (output format).

Ο μέγιστος αριθμός γεωμετρικών στοιχείων κάθε επιπέδου εξαρτάται από την μορφή των δεδομένων εξόδου αφού περιορίζεται από τον αριθμό των δεσμευόμενων bit για την αρίθμηση των κρυστάλλων.

Τέλος άλλοι περιορισμοί μπορούν να προκύψουν από την συγκεκριμένη μορφή δεδομένων εξόδου που θα επιλεγεί.

4.6.1.2Περιορισμοί προσομοίωσης ηλεκτρονικής απόκρισης

Πολλοί παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον σχεδιασμό της προσομοίωσης της απόκρισης των ηλεκτρονικών καρτών συλλογής δεδομένων (data acquisition electronic cards). Αρχικά όλα τα ηλεκτρονικά στοιχεία επεξεργασίας θα πρέπει να ελεγχθούν έτσι ώστε να οριστούν τα αντίστοιχα στοιχεία της προσομοίωσης. Αυτός ο έλεγχος αφορά όχι μόνο την προσομοίωση απλών καναλιών, όπως ο έλεγχός του κατωφλίου απόκρισης, αλλά επίσης και την παρεμβολή (crosstalk) μεταξύ διαφορετικών καναλιών συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρονικών και οπτικών παρεμβολών μεταξύ στοιχείων του ίδιου επιπέδου της γεωμετρίας. Στο GATE υπάρχει η δυνατότητα να εισαχθεί όλη αυτή η επεξεργασία του σήματος στην προσομοίωση με την βοήθεια μονάδων ψηφιοποίησης (**digitizers** – στο εξής θα

αναφερόμαστε στις μονάδες αυτές με αυτόν τον όρο). Στόχος λοιπόν των digitizers στο GATE είναι η μοντελοποίηση της ηλεκτρονικής απόκρισης ενός απεικονιστικού συστήματος τομογραφίας εκπομπής. Βασίζονται στην ιδέα ιεράρχησης επιπέδων του συστήματος που περιγράψαμε παραπάνω. Για να προσδιοριστεί το επίπεδο μέσα στο σύστημα χρησιμοποιείται η μεταβλητή “**depth value**”, οι τιμές της οποίας αντιστοιχούν κάθε φορά και σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο ανάλογα με το σύστημα που έχει επιλεγεί, όπως φαίνεται και στον πίνακα 4.4 . Η depth value χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει μια ομάδα από όμοια γεωμετρικά στοιχεία τα οποία ανήκουν σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, το οποίο στην περίπτωση του cylindricalPET συστήματος μπορεί να είναι το μπλοκ των κρυστάλλων (επίπεδο crystal, depth=1), η μήτρα των κρυσταλλικών block(επίπεδο module ή submodule) μια ομάδα μήτρων (επίπεδο rsector, depth=1). Με τον προσδιορισμό της τιμής depth πετυχαίνουμε την τμηματοποίηση της επεξεργασίας των δεδομένων επεξεργασίας (readout segmentation) αφού μπορούμε να επιλέξουμε είτε την ανάλυση του σήματος κάθε ανιχνευτή ξεχωριστά u949 είτε την ομαδοποίηση των σημάτων που προέρχονται από ένα σύνολο ανιχνευτών (για παράδειγμα από ένα block κρυστάλλων–ανιχνευτών). Επομένως για την προσομοίωση της ηλεκτρονικής απόκρισης σε σχέση με ένα σύστημα θα πρέπει να θεωρήσουμε την ακόλουθη διαδικασία:

1. Ομαδοποιούμε τα ηλεκτρονικά στοιχεία του ανιχνευτή σε επίπεδα.
2. Σχεδιάζουμε την λίστα των μονάδων επεξεργασίας σήματος που θα χρησιμοποιήσουμε στα ομαδοποιημένα σήματα.
3. Συνδυάζουμε τα σήματα που έρχονται από διαφορετικά αντικείμενα με την χρήση για παράδειγμα των μονάδων readout (για την άθροιση σημάτων από ένα αντικείμενο) και της παραμέτρου crosstalk.

4.6.2 Σύνδεση γεωμετρικών στοιχείων με ένα σύστημα

Η σύνδεση της γεωμετρίας με ένα σύστημα λαμβάνει χώρα σε πολλά επίπεδα.

Αρχικά θα πρέπει να οριστεί η γεωμετρική διάταξη, λαμβάνοντας υπόψη ότι θα πρέπει να ικανοποιεί κάποιους περιορισμούς όπως περιγράψαμε παραπάνω.

Στην συνέχεια θα πρέπει να εισαχθεί ή να συνδεθεί (attach) το σύστημα της γεωμετρίας με την διαδικασία της προσομοίωσης χρησιμοποιώντας την εντολή “**attach**”. Το όρισμα της εντολής θα είναι μια λέξη–κλειδί που θα αντιστοιχεί στο όνομα ενός επιπέδου της γεωμετρικής διάταξης. Στην γενική περίπτωση η μακροεντολή θα έχει την μορφή:

`/gate/systems/SystemName/Level/attach UserVolumeName`

Όπου:

SystemName Είναι το δεσμευμένο όνομα του συστήματος (στήλη 1 στους επόμενους πίνακες)

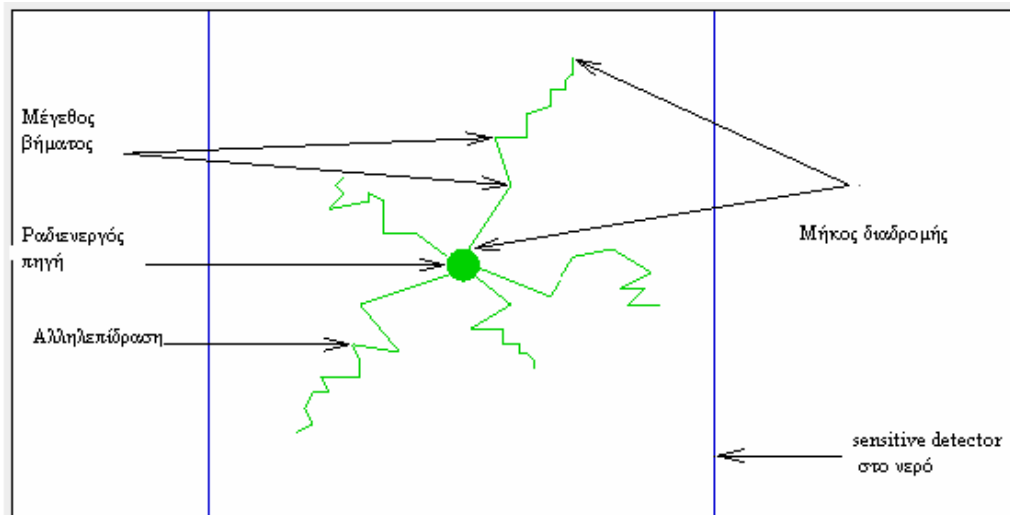
Level Είναι το δεσμευμένο όνομα του επιπέδου της γεωμετρίας (στήλη 2)

UserVolumeName Είναι το όνομα που ο χρήστης επέλεξε να δώσει στο αντικείμενο σύμφωνα με τις συμβάσεις που υπάρχουν στο GATE.

Τέλος πρέπει να οριστεί ποια μορφή (format) από τις διαθέσιμες για κάθε σύστημα θα έχουν τα δεδομένα εξόδου σε περίπτωση που απαιτείται επεξεργασία και ανάλυση τους. Στο επόμενο κεφάλαιο θα παρουσιάσουμε την προσομοίωση ενός συστήματος τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων τύπου **ecat**. Έτσι θα έχουμε την δυνατότητα να δούμε ένα ολοκληρωμένο παράδειγμα προσομοίωσης στο GATE για να διαπιστώσουμε και την ακρίβεια και ευκολία της μοντελοποίησης που μας προσφέρει το συγκεκριμένο πακέτο λογισμικού. Τότε θα αναφερθούμε με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στις παραμέτρους ενός προκαθορισμένου συστήματος του GATE και συγκεκριμένα του συστήματος ecat το οποίο έχει σχεδιαστεί για την οικογένεια των ecat scanners της εταιρείας CPS Innovations (Knoxville, TN, USA).

4.7 Σύνδεση sensitive detector

Αφού έχει οριστεί ένα μοντέλο για τον scanner που θέλουμε να προσομοιάσουμε μέσω της κατασκευής ενός συστήματος, το επόμενο βήμα είναι η σύνδεση (attachment) ενός «ευαίσθητου ανιχνευτή» (“sensitive detector” –SD) σε μερικά αντικείμενα της γεωμετρίας. Όπως σε κάθε προσομοίωση Geant4, αυτοί οι sensitive detectors χρησιμοποιούνται για να αποθηκεύσουν πληροφορία σχετικά u956 με τις αλληλεπιδράσεις ενός σωματιδίου με την ύλη (hits) χρησιμοποιώντας πληροφορία από διάφορα βήματα κατά μήκος της διαδρομής του σωματιδίου. Ένα hit είναι ένα στιγμιότυπο μιας φυσικής αλληλεπίδρασης μιας διαδρομής ενός σωματιδίου στην ευαίσθητη περιοχή ενός ανιχνευτή. Στην εικόνα 4.6 παρουσιάζονται αυτές οι έννοιες.



Εικόνα 4.6 : Αλληλεπίδραση σωματιδίων με την ύλη

Τα hits αποθηκεύουν διάφορες πληροφορίες όπως: βηματική ενεργειακή κατάθεση, γεωμετρική πληροφορία θέση και χρονική στιγμή βήματος, κτλ.

Είναι απαραίτητο να θυμόμαστε ότι το GATE καταγράφει και αποθηκεύει πληροφορία σχετικά με τα hits μόνο για εκείνα τα αντικείμενα τα οποία έχουν συνδεθεί σε έναν sensitive detector. Όλη η πληροφορία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν σε μη-ευαίσθητα αντικείμενα χάνεται.

Στο GATE ορίζονται δύο είδη sensitive detector:

1. Ο crystalSD επιτρέπει την καταγραφή πληροφορίας σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις στο εσωτερικό των αντικειμένων που ανήκουν σε ένα απεικονιστικό σύστημα για παράδειγμα των κρυστάλλων ή collimator.
2. Ο phantomSD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταγραφή πληροφορίας σχετικά με αλληλεπιδράσεις Compton και Rayleigh που λαμβάνουν χώρα στα αντικείμενα πριν την ανιχνευτική διάταξη του συστήματος (για παράδειγμα στην περίπτωση μιας SPECT κάμερας: το τραπέζι της εξέτασης, το phantom και ο collimator είναι μερικά από τα αντικείμενα από τα οποία θα ήταν σημαντικό να συλλέξουμε πληροφορία σχετική με αλληλεπιδράσεις Compton και Rayleigh).

Μια ολοκληρωμένη προσομοίωση συνήθως περιλαμβάνει την εκτέλεση και των δύο ειδών συνδέσεων: μια σειρά από αντικείμενα συνδέονται στο phantomSD και μια άλλη σειρά στο crystalSD.

4.8 Φυσικές διεργασίες

4.8.1 Μοντέλο φυσικών διεργασιών

Το GATE χρησιμοποιεί τις φυσικές διεργασίες του Geant4. Στο Geant4 είναι διαθέσιμα δύο είδη πακέτων για την προσομοίωση των ηλεκτρομαγνητικών διεργασιών:

1) Standard Energy Electromagnetic Processes (SEP).

2) Low Energy Electromagnetic Processes (LEP)

Με το SEP μπορούν να προσομοιωθούν αλληλεπιδράσεις φωτοηλεκτρικής και Compton διάχυσης με ενέργεια υψηλότερη από 10keV. Όσον αφορά τα πακέτα LEP, το εγχειρίδιο φυσικής του Geant4 παρέχει κάποια σχόλια και λεπτομέρειες. Οι διεργασίες χαμηλής ενέργειας του Geant4 αντιπροσωπεύουν ηλεκτρομαγνητικές αλληλεπιδράσεις σε χαμηλότερες ενέργειες από αυτές που καλύπτονται από τις αντίστοιχες SEP του Geant4. Η τρέχουσα υλοποίηση των διεργασιών χαμηλής ενέργειας ισχύει για τιμές ενέργειας τουλάχιστον 250eV (και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ενέργειες έως 100GeV) εκτός αν διευκρινίζεται διαφορετικά. Καλύπτει αντικείμενα με ατομικό αριθμό μεταξύ 1 και 99.

4.8.2 Αλλαγή φυσικής διεργασίας

Οι φυσικές διαδικασίες που αφορούν μεταφορά ηλεκτρονίων και ποζιτρονίων δεν μπορούν να μεταβληθούν (hard coded). Ο χρήστης όμως μπορεί να ορίσει την λίστα διεργασιών φωτονίων και για κάθε διεργασία, έχει την δυνατότητα να επιλέξει το συγκεκριμένο ενεργειακό μοντέλο με τις ακόλουθες εντολές:

- **standard** : Χρήση του ενεργειακού μοντέλου SEP
- **lowenergy** : Χρήση του ενεργειακού μοντέλου LEP
- **inactive** : Επιλογή να μην προσομοιωθεί η αλληλεπίδραση

Ακολουθεί ένα παράδειγμα για τον ορισμό μιας πλήρους λίστας διεργασιών φωτονίου:

```
/gate/physics/gamma/selectPhotoelectric lowenergy
```

```
/gate/physics/gamma/selectCompton standard
```

```
/gate/physics/gamma/selectRayleigh inactive
```

4.8.3 Αρχικοποίηση της γεωμετρίας και των φυσικών διεργασιών

Γιατί αρχικοποίηση;

Η αρχικοποίηση πρέπει να πραγματοποιηθεί μετά την περιγραφή της γεωμετρίας και τον καθορισμό των φυσικών διεργασιών. Η αρχικοποίηση αυτή κατασκευάζει την γεωμετρία και τους πίνακες διασταυρωμένων τμημάτων (cross section tables) των φυσικών διεργασιών. Η εντολή αρχικοποίησης είναι η ακόλουθη:

```
/run/initialize
```

4.9 Ορισμός ενεργότητας και πηγών

Για την εισαγωγή μιας πηγής σε μια προσομοίωση GATE, ο χρήστης θα πρέπει πρώτα να ορίσει τις ιδιότητες της κατανομής της ενεργότητας (activity distribution) και στην συνέχεια την γεωμετρία της πηγής. Το GATE έχει την δυνατότητα να μοντελοποιήσει πολύπλοκες κατανομές ενεργότητας. Για κάθε καινούργιο συμβάν, ο διαχειριστής πηγών (source manager) αποφασίζει τυχαία με βάση την συνολική ενεργότητα των πηγών, ποια πηγή αποδιεγείρεται και εκπέμπει σωματίδια. Στην συνέχεια είναι αυτή η πηγή που αναλαμβάνει την εκπομπή ενός ή περισσότερων σωματιδίων. Το μοντέλο γενικευμένης πηγής σωματιδίων GPS (General Particle Source) του Geant4 χρησιμοποιείται για να εκπέμψει σωματίδια δοθέντος τύπου σε δοθείσα κατεύθυνση με δοθέντα χαρακτηριστικά κίνησης.

4.9.1 Δημιουργία πηγής

Οι προσομοιώσεις στο GATE υποστηρίζουν χρήση πολλαπλών πηγών. Κάθε πηγή είναι ανεξάρτητη. Το όνομα της καθορίζεται από τον χρήστη και διαθέτει u964 το δικό της δένδρο εντολών:

```
/gate/source/NAME
```

όπου “NAME” είναι το αυθαίρετα ορισμένο από τον χρήστη όνομα της πηγής.

Προσθήκη πηγής

Το πρώτο βήμα αποτελεί η προσθήκη της πηγής με την ακόλουθη εντολή:

```
/gate/source/addSource NAME
```

Στο παράδειγμα αυτό προστίθενται μια πηγή με το όνομα “NAME”.

Ορισμός είδους εκπομπής

Μετά την εισαγωγή της πηγής, το επόμενο βήμα είναι ο καθορισμός των ιδιοτήτων της πηγής:

ενεργότητα, είδος, ενέργεια εκπομπής.

Ορισμός ενεργότητας

Για τον καθορισμό της ενεργότητας μιας δοθείσας πηγής, ο χρήστης ορίζει την ποσότητα της ενεργότητας και τις μονάδες της με την επόμενη εντολή:

```
/gate/source/NAME/setActivity 5. becquerel
```

Στο παράδειγμα, η συνολική ενεργότητα της πηγής με το όνομα “NAME” ρυθμίζεται στα 5 Bq.

Η ενεργότητα μπορεί επίσης να οριστεί εεξίσου και σε μονάδες Curie (Ci).

Ορισμός είδους πηγής

Το επόμενο βήμα είναι ο ορισμός του είδους της πηγής. Στο GATE είναι διαθέσιμα τρία διαφορετικά είδη πηγών: “**ion**”, “**positron**” και “**gamma**”.

Το είδος “ion” μπορεί να προσομοιώνει κάθε ιόν καθορίζοντας τον ατομικό αριθμό (Z), το ατομικό βάρος (A) και το φορτίο ιόντων σε μονάδες ενέργειας (Q) Ενσωματώνει την ραδιενεργή πυρηνική διάσπαση και αποδιέγερση.

```
/gate/source/NAME/gps/particle ion
```

```
/gate/source/NAME/gps/ion 8 15 0 0
```

Στο παραπάνω παράδειγμα χρησιμοποιείται μια πηγή οξυγόνου-15 η οποία ορίστηκε με τις ακόλουθες τιμές: Z=8, A=15, Q=0.

Εάν η παραπάνω υλοποίηση είναι πολύ αργή στην εκτέλεσή της υπάρχει η εναλλακτική επιλογή να ορίσουμε την πηγή ποζιτρονίων. Το ποζιτρόνιο πρέπει να αναγκαστεί να είναι ασταθές και στην συνέχεια μπορεί να οριστεί μέσω του χρόνου ημίσειας ζωής και του είδους της εκπεμπόμενης ενέργειάς του. Η τελευταία μπορεί να προσδιοριστεί από την μορφή του ενεργειακού διαγράμματος του.

```
/gate/source/NAME/gps/particle e+
```

```
/gate/source/NAME/gps/setForcedUnstableFlag true
```

```
/gate/source/NAME/gps/setForcedHalfLife 6586 s
```

```
/gate/source/NAME/gps/energytype Fluor18
```

Στο παραπάνω παράδειγμα επιλέχθηκε το φθόριο-18. Τα διαφορετικά είδη κατανομών ενεργειακού φάσματος θα αναλυθούν σε επόμενη παράγραφο.

Ο τελευταίος τρόπος για τον ορισμό μιας πηγής είναι απλώς η περιγραφή της ως εκπομπή φωτονίων γάμμα. Αυτό το είδος εκπομπής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσομοίωση SPECT συστημάτων οι γεννητριών ακτίνων X.

```
/gate/source/NAME/gps/particle gamma
```

Το είδος backtoback προσδιορίζει πηγές που εκπέμπουν σε αντιδιαμετρικές κατευθύνσεις. Είναι πηγές αποκλειστικά για εφαρμογές PET. 2 φωτόνια γάμμα εκπέμπονται με απόκλιση 180 μοιρών. Με αυτό το είδος πηγής η προσομοίωση καθίσταται ταχύτερη ενώ δίνεται η δυνατότητα της επιλογής των γωνιών εκπομπής.

```
/gate/source/NAME/setType backtoback
```

Όταν χρησιμοποιούμε πηγές gamma η ραδιενεργός αποδιέγερση δεν προσομοιώνεται.

Ορισμός εκπεμπόμενης ενέργειας

Μετά τον ορισμό του είδους και της ενεργότητας, ο χρήστης μπορεί να καθορίσει και το είδος της εκπεμπόμενης ενέργειας μέσω του καθορισμού της κατανομής του αντίστοιχου ενεργειακού φάσματος.

Στο επόμενο παράδειγμα όλα τα σωματίδια έχουν την ίδια ενέργεια:

```
/gate/source/NAME/gps/energytype Mono
```

Οι πιθανοί τύποι ενεργειακών κατανομών είναι: μονοενεργειακή «Mono», γραμμική «Lin», σύμφωνη με τον νόμο της ισχύος «Pow», εκθετική «Exp», Gaussian «Gauss», bremstrahlung «Brem», black-body «Bbody», κοσμική διαχέουσα ακτινοβολία γάμμα «Cdg», καθορισμένο από τον χρήστη ιστόγραμμα «User», αυθαίρετα point-wise φάσμα «Arb», και καθορισμένο από τον χρήστη ιστόγραμμα ενέργειας ανά νουκλεόνιο «Ern». Στην περίπτωση των φωτονίων γάμμα και της εκπομπής back-to-back, η ενέργεια σωματιδίου είναι η ενέργεια γάμμα:

```
/gate/source/NAME/gps/monoenergy 511. keV
```

Όταν όμως χρησιμοποιούμε πηγή ποζιτρονίων, πρέπει να οριστεί το σωστό ενεργειακό φάσμα. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με καθορισμό από τον χρήστη των χαρακτηριστικών του φάσματος είτε με την επιλογή ανάμεσα από τρία προκαθορισμένα και αποθηκευμένα στο GATE φάσματα. Πρόκειται για τα ενεργειακά φάσματα του φθόριου-18, του οξυγόνου-15 και του άνθρακα-11 που είναι και τα πιο συνηθισμένα που απαντώνται σε εφαρμογές PET.

Ακολουθεί ένα παράδειγμα για το φθόριο-18 :

```
/gate/source/NAME/gps/energytype Fluor18
```

Ορισμός της κατανομής της εκπομπής

Με την βοήθεια του ενεργειακού εύρους, όπως ορίζεται παρακάτω, έχουμε την δυνατότητα να καθορίσουμε την κατανομή της γωνίας εκπομπής της πηγής μας:

```
/gate/source/NAME/gps/angtype iso  
/gate/source/NAME/gps/mintheta 90. deg  
/gate/source/NAME/gps/maxtheta 90. deg  
/gate/source/NAME/gps/minphi 0. deg  
/gate/source/NAME/gps/maxphi 360. deg
```

Σε αυτήν την περίπτωση όλα τα σωματίδια έχουν την ίδια πολική γωνία (θ) ίση με 90 μοίρες.

Όλα εκπέμπονται κατά μήκος διευθύνσεων κάθετες προς τον άξονα Z. Επιπλέον η αζιμουθιακή γωνία εκπομπής (ϕ) κυμαίνεται από 0 έως 360 μοίρες και επομένως κατά μήκος όλων των δυνατών αζιμουθιακών διευθύνσεων.

Στο GATE το προκαθορισμένο (default) εύρος τιμών για την πολική γωνία είναι 0–180 μοίρες και για την αζιμουθιακή 0–360 μοίρες. Το εύρος αυτό μπορεί να ελαττωθεί στην περίπτωση των πηγών back-to-back με όφελος την επιτάχυνση της προσομοίωσης.

Ορισμός του σχήματος μιας πηγής

Κατά την δημιουργία μιας πηγής στο GATE το τελευταίο βήμα είναι ο καθορισμός των γεωμετρικών χαρακτηριστικών u964 της. Η επόμενη εντολή καθορίζει το είδος της γεωμετρικής κατανομής μιας πηγής:

```
/gate/source/NAME/gps/type Volume
```

Εδώ επιλέχθηκε μια κατανομή όγκου (τριδιάστατη κατανομή). Άλλα είδη γεωμετρικών κατανομών πηγής είναι η σημειακή “Point”, επίπεδη “Plane”, ακτινική “Beam” και η επιφανειακή “Surface”. Η προκαθορισμένη τιμή είναι η “Point”.

Στην επίπεδη “Plane” πηγή αντιστοιχούν τα ακόλουθα σχήματα:

“Circle”, “Annulus”, “Ellipsoid”, “Square” και “Rectangle”.

Στην επιφανειακή “Plane” και στην τριδιάστατη κατανομή όγκου “Volume” αντιστοιχούν τα παρακάτω σχήματα:

“Sphere”, “Ellipsoid”, “Cylinder” και “Para”.

Το προκαθορισμένο είδος πηγής είναι η σημειακή “Point” και επομένως δεν υπάρχει προκαθορισμένο σχήμα. Φυσικά κάθε σχήμα έχει τις δικές του παραμέτρους. Για παράδειγμα:

```
/gate/source/NAME/gps/shape Cylinder
```

```
/gate/source/NAME/gps/radius 1. cm
```

```
/gate/source/NAME/gps/halfz 1. mm
```

Στο παράδειγμα αυτό επιλέξαμε κυλινδρική πηγή με ακτίνα 1 cm και μήκος 2 mm.

Ορισμός θέσης της πηγής

Στην συνέχεια καθορίζουμε με την επόμενη εντολή τις συντεταγμένες της πηγής:

```
/gate/source/NAME/gps/centre 1. 0. 0. cm
```

Εδώ το κέντρο της γεωμετρικής κατανομής της πηγής βρίσκεται σε απόσταση 1 cm από την αρχή των αξόνων, πάνω στον θετικό ημιάξονα X.

Κίνηση πηγής (confinement)

Για να μπορέσουμε να ορίσουμε στην προσομοίωση μας πηγές που θα κινούνται θα πρέπει να «συμμορφώσουμε» (confine) την γεωμετρική κατανομή της πηγής με ένα αντικείμενο του Geant4. Τα χαρακτηριστικά κίνησης αυτού του αντικειμένου μπορούν να προσδιοριστούν όπως περιγράψαμε στην παράγραφο 4.5.6. Η εντολή:

```
/gate/source/NAME/gps/confine NAME_P
```

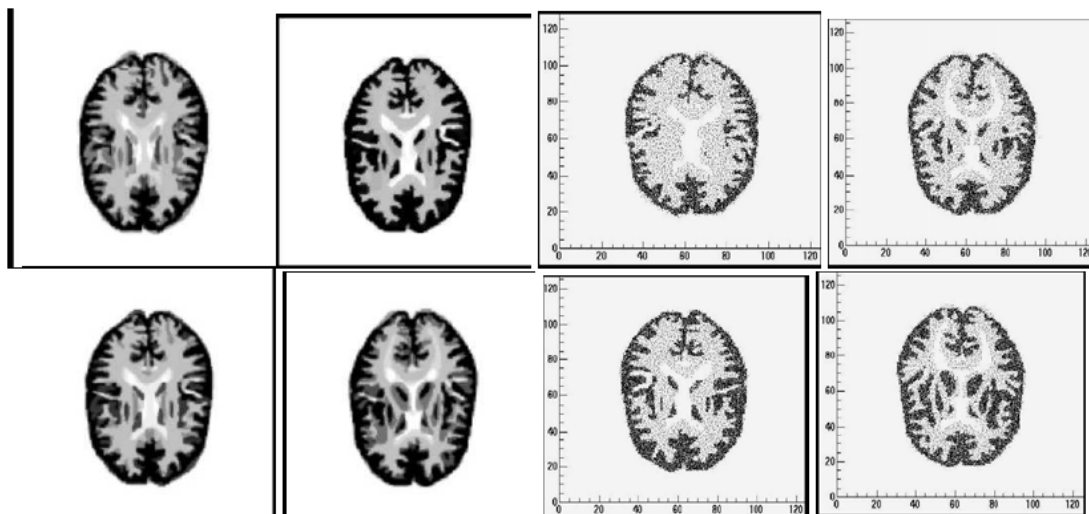
Ορίζει ότι η εκπομπή πρέπει να συμμορφωθεί με ένα αντικείμενο της γεωμετρίας του Geant4. Στην περίπτωση αυτή, η κατανομή των εκπεμπόμενων σωματιδίων είναι η τομή της γενικευμένης πηγής GPS και του αντικειμένου του Geant4. Ένα αντικείμενο του Geant4 καθορίζεται με το φυσικό του όνομα: “ΌνομαGATE+_P”.

Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η διαδικασία του confinement επιβραδύνει την προσομοίωση, το αντικείμενο του Geant4 πρέπει να έχει σημεία τομής με το σχήμα της πηγής GPS και τέλος το αντικείμενο αυτό δεν θα πρέπει να είναι πολύ μεγαλύτερο από την πηγή.

4.9.2 Διακριτοποιημένες πηγές

Με τον όρο διακριτοποιημένη πηγή στην παράγραφο αυτή ορίζουμε τις πηγές εκείνες των οποίων η γεωμετρική κατανομή αποτελείται από μικρού μεγέθους διακριτοποιημένα στοιχεία που ονομάζονται voxels. Για αυτό και έχει καθιερωθεί ο όρος voxelised source για την περιγραφή αυτού του είδους των πηγών. Οι voxelised πηγές διαθέτουν την δυνατότητα να μοντελοποιούν πολύπλοκες u947 γεωμετρίες όπως για παράδειγμα αληθινούς ζωικούς ιστούς ή όργανα του ανθρώπινου οργανισμού με μεγάλη ακρίβεια. Επιπλέον έχουν δημιουργηθεί και αντίστοιχα voxelised phantom. Το GATE υποστηρίζει την εισαγωγή τέτοιου είδους πηγών μέσω δύο διαδικασιών εισόδου: ASCII input και Interfile input. Δεν θα προχωρήσουμε σε λεπτομέρειες για τα χαρακτηριστικά αυτών των διαδικασιών. Στο σημείο αυτό επισημαίνεται πως επειδή το Geant4 υπολογίζει τα χαρακτηριστικά αλληλεπίδρασης και κίνησης κάθε voxel ένα προς ένα, η προσομοίωση μιας voxelised source ή ενός voxelised phantom καθίσταται χρονοβόρα. Το πρόβλημα επιτείνεται ακόμα περισσότερο εάν εισάγουμε και κίνηση σε ένα voxelised αντικείμενο. Ακολουθεί ένα παράδειγμα:

Με την βοήθεια ενός Interfile reader κάθε ψηφιακό phantom ή ακόμα και δεδομένα ασθενών, αποθηκευμένα σε Interfile format μπορούν να αναγνωστούν ως κατανομές εκπομπής (emission distribution). Στην συνέχεια παρουσιάζουμε στην εικόνα 4.7 το παράδειγμα που υπάρχει στην ιστοσελίδα του openGATE Collaboration και αφορά το εγκεφαλικό phantom του Hoffman όπου η κλίμακα του γκρι μεταφράστηκε σε κατανομή ενεργότητας μέσω του Interfile input.



Εικόνα 4.7: χάρτης εκπομπής (emission map) από ένα ψηφιακό Hoffman phantom (αριστερά: δεδομένα - δεξιά: μεταφρασμένες τιμές ενεργότητας). **OpenGATE Collaboration**

4.10 Μονάδα ψηφιοποίησης (digitizer)

4.10.1 Περιγραφή λειτουργίας

Ο στόχος μιας μονάδας ψηφιοποίησης (θα αναφερόμαστε με τον όρο digitizer στο εξής) είναι η προσομοίωση της συμπεριφοράς των ανιχνευτών του συστήματος και της αλυσίδας επεξεργασίας του σήματος που ανιχνεύεται. Στην παράγραφο αυτή θα περιγραφούν οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για την προσομοίωση των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων συλλογής δεδομένων ((electronic readout). Για την παρουσίαση τους είναι απαραίτητη μια συνοπτική αναφορά στα κύρια βήματα που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή συμβάντων σύμπτωσης (coincidence events) από την πληροφορία που μας δίνουν οι προσομοιωμένες

τροχιές των σωματιδίων. Στην συνέχεια ακολουθεί μια πιο αναλυτική ανάλυση των μεθόδων για τον έλεγχο κάθε ενός από τα βήματα αυτά.

Από την ανίχνευση σωματιδίων έως την παραγωγή συμπτώσεων στο GATE.

Το GATE χρησιμοποιεί το Geant4 για την εκπομπή σωματιδίων και την μεταφορά τους μέσα από τα διάφορα υλικά. Με αυτόν τον τρόπο προσομοιώνει τις φυσικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ σωματιδίων και ύλης. Η πληροφορία που παράγεται κατά την διαδικασία αυτή, χρησιμοποιείται από το GATE για να προσομοιώσει τους παλμούς του ανιχνευτή (ψηφιακοί παλμοί – digits), που αντιστοιχούν στα παρατηρούμενα δεδομένα. Ο digitizer αντιπροσωπεύει την σειρά των βημάτων και των φίλτρων που συνθέτουν την παραπάνω διαδικασία. Μια τυπική ροή δεδομένων για ένα συμβάν αποτελείται από τα παρακάτω στάδια:

1. Ένα σωματίδιο παράγεται και εκπέμπεται ενώ καθορίζονται οι παράμετροι του, όπως αρχικό είδος σωματιδίου, χρόνος, ορμή και ενέργεια.
2. Ένα στοιχειώδες βήμα τροχιάς (στο Geant4 αναφέρεται με τον όρο step) εφαρμόζεται. Ένα βήμα (step) αντιστοιχεί στην τροχιά ενός σωματιδίου μεταξύ διακριτών αλληλεπιδράσεων. (π.χ. φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, σκέδαση Compton, παραγωγή ζεύγους κτλ). Κατά την διάρκεια ενός βήματος υπολογίζονται οι μεταβολές της ενέργειας και της ορμής του σωματιδίου. Το μήκος του βήματος εξαρτάται στην φύση της αλληλεπίδρασης, στο είδος του σωματιδίου, στο υλικό του αντικειμένου με το οποίο αλληλεπιδρά, κτλ. Ο υπολογισμός του μήκους βήματος είναι πολύπλοκος.
3. Εάν ένα βήμα συμβεί στο εσωτερικό ενός αντικειμένου που αντιστοιχεί σε sensitive detector η πληροφορία αλληλεπίδρασης μεταξύ σωματιδίου και υλικού αποθηκεύεται. Αυτή η πληροφορία μπορεί να περιέχει ενέργεια κατάθεσης, ορμή πριν και μετά την αλληλεπίδραση, το όνομα του αντικειμένου στο οποίο έγινε η αλληλεπίδραση κτλ. Αυτό το σύνολο πληροφορίας ορίζεται ως **hit**.
4. Τα στάδια 2 και 3 επαναλαμβάνονται έως η ενέργεια του σωματιδίου γίνει χαμηλότερη από την προκαθορισμένη τιμή ή έως το σωματίδιο μετακινηθεί εκτός των προκαθορισμένων ορίων. Ολόκληρη η διαδοχή των βημάτων (steps) από μια προσομοιωμένη τροχιά συνιστά την διαδρομή (στο Geant4 ορίζεται με τον όρο Track, τον οποίο και θα χρησιμοποιούμε στο εξής).
5. Η ποσότητα της ενέργειας που κατατίθεται (energy deposition) σε έναν κρύσταλλο φιλτράρεται από την μονάδα του digitizer. Η έξοδος του digitizer αντιστοιχεί στο σήμα μετά την επεξεργασία του από τα ηλεκτρονικά τμήμα (Front End Electronics – FEE) του συστήματος απεικόνισης. Γενικά το τμήμα FEE αποτελείται από πολλές ηλεκτρονικές μονάδες επεξεργασίας σήματος, συνδεδεμένες είτε σειριακά είτε παράλληλα. Αυτή διαδικασία της μετατροπής της ενέργειας ενός Hit σε μια τελική ψηφιακή τιμή ονομάζεται ψηφιοποίηση (digitization) και προσομοιώνεται από την μονάδα του digitizer στην αρχιτεκτονική του GATE. Κάθε μονάδα επεξεργασίας στο τμήμα u964 του FEE αντιπροσωπεύεται στο GATE από μια αντίστοιχη μονάδα του digitizer. Η τελική τιμή που λαμβάνουμε μετά το φιλτράρισμα από ένα σύνολο τέτοιων μονάδων ονομάζεται **Single**. (Τα Singles μπορούν να αποθηκευτούν ως δεδομένα εξόδου). Κάθε τιμή που μεταφέρεται μεταξύ δυο μονάδων θα ονομάζεται παλμός (Pulse).

Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε συμβάν κατά την διάρκεια της προσομοίωσης με στόχο την παραγωγή ενός ή περισσότερων συνόλων από Singles. Τα Singles μπορούν στη συνέχεια να αποθηκευτούν σε ένα αρχείο εξόδου (για παράδειγμα με την μορφή δένδρου του ROOT).

Μόλις δημιουργηθεί η λίστα των Singles, εισάγεται ένα δεύτερο στάδιο επεξεργασίας με στόχο την ταξινόμηση αυτής της λίστας για την δημιουργία της λίστας των Coincidences (συμβάντων σύμπτωσης). Για να επιτευχθεί αυτό, ο αλγόριθμος αναζητά στην λίστα των Singles για ζεύγη στοιχείων τα οποία ανιχνεύθηκαν μέσα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (το λεγόμενο παράθυρο σύμπτωσης – coincidence time window). Αυτά τα ζεύγη των Singles (Singles pairs) ονομάζονται συμβάντα σύμπτωσης (είναι γνωστά ως coincidence events και αυτόν τον ορό θα χρησιμοποιούμε στο εξής).

Ορισμός του Hit

Στο Geant4 η έννοια του hit ορίζεται ως το στιγμιότυπο μιας φυσικής αλληλεπίδρασης μιας track (διαδρομής – ορίστηκε παραπάνω) μέσα στην ευαίσθητη περιοχή ενός ανιχνευτή. Η πληροφορία που μας δίνει ένα hit είναι:

- Θέση και χρονική διάρκεια βήματος
- Ορμή και ενέργεια μιας διαδρομής (track)
- Ενέργεια που εναποτίθεται σε ένα βήμα
- Είδος αλληλεπίδρασης του hit
- Όνομα αντικειμένου που περιέχει το hit

Με αυτόν τον τρόπο η ιστορία ενός σωματιδίου καταγράφεται ως μια σειρά από hits τα οποία παράγονται κατά μήκος της τροχιάς του σωματιδίου. Επιπλέον των φυσικών hits, το Geant4 καταγράφει και ένα ειδικό hit. Αυτό το hit λαμβάνει χώρα όταν ένα σωματίδιο μετακινείται από το ένα αντικείμενο στο άλλο (αυτό το είδος hit εναποθέτει μηδενική ενέργεια). Τα δεδομένα hit αντιπροσωπεύουν την βασική πληροφορία που έχει στην διάθεση του ο χρήστης και με την οποία θα μοντελοποιήσει την φυσικά παρατηρούμενη συμπεριφορά του απεικονιστικού συστήματος.

Ο ρόλος του digitizer

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πληροφορία που περιέχεται σε κάθε hit δεν αντιστοιχεί στην πληροφορία που μας παρέχει ένας πραγματικός ανιχνευτής. Για την προσομοίωση των ψηφιακών μεγεθών (των παλμών που ορίσαμε παραπάνω) που προκύπτουν στην έξοδο των Front End Electronics, χρειάζεται να καθορίσουμε τις μεθόδους δειγματοληψίας του σήματος. Για να το πετύχουμε αυτό, θα χρησιμοποιήσουμε έναν αριθμό από μονάδες digitizer που διαθέτει το GATE και τις οποίες θα περιγράψουμε παρακάτω. Επιπρόσθετα, επειδή δίνουμε περισσότερη έμφαση στην ανάλυση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) πρέπει στο σημείο αυτό να επισημάνουμε πως και η λογική της διέγερσης με σκανδάλη (triggering) βασίζεται σε μια ή περισσότερες αποφάσεις, οι οποίες ορίζονται από τον χρήστη μέσω της ρύθμισης ορισμένων φυσικών μεγεθών που τις επηρεάζουν, όπως το ενεργειακό κατώφλι και το χρονικό παράθυρο σύμπτωσης. Ο ρόλος του digitizer είναι να κατασκευάσει από τις πληροφορίες του hit μεγέθη τα οποία μπορούν να αναγνωστούν και να αποθηκευτούν όπως ενέργεια, θέση και χρονική στιγμή ανίχνευσης κάθε σωματιδίου. Επιπρόσθετα, ο digitizer πρέπει να είναι σε θέση να υλοποιήσει την λογική του triggering για την προσομοίωση των coincidences κατά την διάρκεια της μοντελοποίησης συστημάτων PET. Επομένως η τυπική χρήση των μονάδων ενός digitizer περιλαμβάνει τις παρακάτω ενέργειες:

- Προσομοίωση της απόκρισης του ανιχνευτή
- Προσομοίωση του συστήματος ανάγνωσης και συλλογής δεδομένων
- Προσομοίωση της λογικής του triggering για εφαρμογές PET.

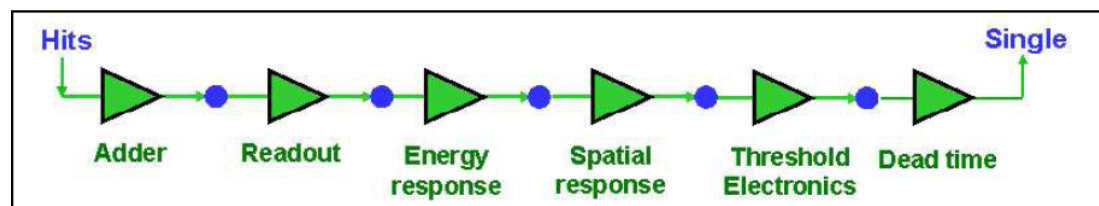
Αυτές οι ενέργειες μπορούν να επιτευχθούν με την εισαγωγή στην προσομοίωση των μονάδων digitizer που θα περιγραφούν στην συνέχεια.

4.10.2 Μονάδες digitizer

Η διαδικασία της ψηφιοποίησης αποτελείται από μια αλυσίδα από επεξεργαστές σήματος. Η έξοδος κάθε βήματος κατά μήκος της αλυσίδας ορίζεται ως παλμός (pulse). Στο τέλος της αλυσίδας οι παλμοί εξόδου ονομάζονται Singles. Αυτά τα Singles προσομοιώνουν ρεαλιστικά τα φυσικά μεγέθη που σχετίζονται με την απόκριση ενός ανιχνευτή όταν προσπίπτουν σε αυτόν σωματίδια.

Στην εικόνα 4.8 παρουσιάζεται μια τέτοια αλυσίδα σταδίων επεξεργασίας. Με την επόμενη εντολή καθορίζουμε μια νέα μονάδα επεξεργασίας σήματος: `/gate/digitizer/insert MODULE`

όπου MODULE είναι το όνομα της νέας μονάδας digitizer.



Εικόνα 4.8: Ο digitizer είναι οργανωμένος ως μια αλυσίδα από μονάδες που ξεκινά με το hit και καταλήγει στο single που αντιπροσωπεύει τα φυσικά μεγέθη που παρατηρεί και καταγράφει ο ανιχνευτής.

Η σειρά με την οποία τοποθετούνται τα στάδια επεξεργασίας σήματος στην αλυσίδα έχει σημασία. Η συνολική επεξεργασία που καθορίζεται τόσο από το είδος όσο και από την διάταξη αυτών στην αλυσίδα θα πρέπει να είναι ορθή. Στην γενική περίπτωση η ροή δεδομένων ακολουθεί την ίδια διάταξη με εκείνη των μονάδων όπως ορίζονται στο αρχείο μακροεντολών. Επομένως η πρώτη μονάδα επεξεργασίας στην οποία θα εισέλθουν τα δεδομένα των hits θα πρέπει να οριστεί πρώτα στο macro αρχείο. Σε ένα τυπικό σύνηθες απεικονιστικό σύστημα η επόμενη ακολουθία μονάδων digitizer είναι ορθή, όμως δεν είναι και υποχρεωτική:

- Εισάγουμε την μονάδα adder πριν την μονάδα του readout
- Εισάγουμε την μονάδα του readout πριν την μονάδα thresholder/upholder
- Εισάγουμε την μονάδα blurring πριν την μονάδα thresholder/upholder

Στην συνέχεια περιγράφουμε τα χαρακτηριστικά όλων των διαθέσιμων μονάδων digitizer στο GATE:

Μονάδα Adder

Ένα σωματίδιο συχνά προκαλεί πολλαπλή αλληλεπίδραση και συνεπώς πολλαπλά hits μέσα σε έναν δεδομένο κρύσταλλο. Για παράδειγμα ένα φωτόνιο μπορεί να αλληλεπιδράσει με έναν κρύσταλλο μέσω δύο συμβάντων σκέδασης Compton και μιας φωτοηλεκτρικής απορρόφησης. Το πρώτο βήμα ενός digitizer είναι η άθροιση όλων των hits που συμβαίνουν μέσα στον ίδιο κρύσταλλο (δηλ. στο ίδιο αντικείμενο). Η άθροιση αυτή είναι αναγκαία διότι τα ηλεκτρονικά συστήματα μετρούν πάντα ένα σήμα ολοκλήρωσης και δεν έχουν την απαραίτητη χρονική ενεργειακή ανάλυση για να διακρίνουν μεταξύ τους τις πολλαπλές αλληλεπιδράσεις ενός σωματιδίου μέσα σε ένα κρύσταλλο. Αυτή η ενέργεια του digitizer υλοποιείται μέσω της μονάδας του αθροιστή (adder). Στην γενική περίπτωση ο adder αποτελεί την πρώτη μονάδα της αλυσίδας του digitizer. Ο adder δρα στο χαμηλότερο επίπεδο της ιεραρχίας του συστήματος και αυτό δημιουργεί τις ακόλουθες απαιτήσεις:

1. Χρησιμοποίηση απαραίτητως ενός από τα προκαθορισμένα συστήματα για την περιγραφή της γεωμετρίας.

2. Το χαμηλότερο επίπεδο του συστήματος θα πρέπει να έχει συνδεθεί με το αντικείμενο του ανιχνευτή και θα πρέπει να έχει δηλωθεί ως sensitive detector.

Ο adder ομαδοποιεί τα hits ανά αντικείμενο και κάθε τέτοια ομάδα αποτελεί και έναν παλμό. Εάν ένα σωματίδιο που έχει προσπέσει σε έναν ανιχνευτή προκαλέσει πολλαπλά hits μέσα σε δύο διαφορετικά κρυσταλλικά αντικείμενα πριν σταματήσει, η έξοδος της μονάδας του adder θα αποτελείται από δύο παλμούς. Κάθε παλμός υπολογίζεται όπως παρακάτω:

- Η ενέργεια θεωρείται πως u949 είναι το σύνολο των ενεργειών σε κάθε αντικείμενο
- Η πληροφορία θέσης αποκτάται με την βοήθεια ενός ενεργειακού κέντρου βάρους των διαφορετικών θέσεων των hit.
- Η χρονική στιγμή είναι η ίδια με την αντίστοιχη του πρώτου hit.

Η εντολή που χρησιμοποιούμε για την προσθήκη της μονάδας του adder είναι:

```
/gate/digitizer/Singles/insert adder
```

Μονάδα Readout

Εάν εξαιρέσουμε το σύστημα ανίχνευσης όπου κάθε κρύσταλλος διαβάζεται από έναν ατονικό φωτο-ανιχνευτή, η τμηματοποίηση του readout (readout segmentation) είναι συχνά διαφορετική από τις βασικές γεωμετρικές δομές του ανιχνευτή. Η γεωμετρία του readout είναι μια τεχνητή γεωμετρία που συνήθως σχετίζεται με μια ομάδα από sensitive detectors. Αυτή η ομαδοποίηση θα πρέπει να καθοριστεί από τον χρήστη μέσω μιας μεταβλητής με το όνομα depth (βάθος) που δηλώνει επίπεδο συστήματος. Με την χρήση αυτής της μεταβλητής, αθροίζονται εκείνοι οι παλμοί, των οποίων οι παράμετροι VolumeID (αναγνωριστικά αντικειμένων) είναι οι ίδιες στο επίπεδο depth. Η μονάδα readout αναδιατάσσει τους παλμούς ανά block (με τον όρο αυτό ορίζουμε γενικά μια ομάδα από sensitive detectors που βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο ιεραρχίας). Ο χρήστης χρειάζεται να καθορίσει το depth του block για να προσδιορίσει το επίπεδο της ιεραρχίας αντικειμένων στο οποίο οι παλμοί θα αθροίζονται μαζί. Τα δεδομένα εξόδου αυτής της μονάδας είναι:

- Η συνολική ενέργεια ενός block
- Η θέση του παλμού με την μέγιστη ενέργεια (μέθοδος winner-takes-all)

Για την εισαγωγή μιας μονάδας readout χρησιμοποιούμε τις εντολές:

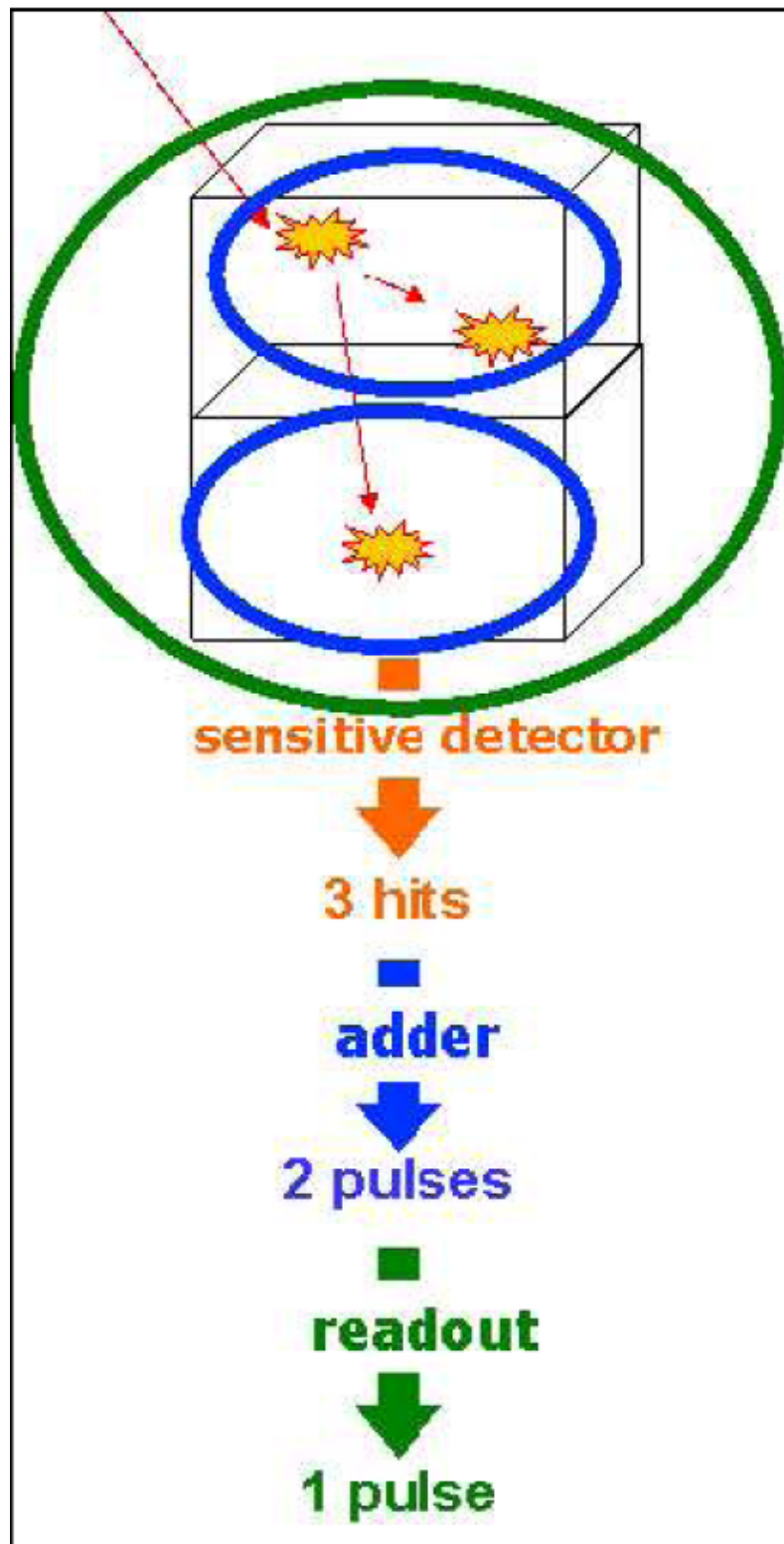
```
/gate/digitizer/Singles/insert readout
```

```
/gate/digitizer/Singles/readout/setDepth 1
```

Στην εικόνα 4.8 παρουσιάζεται η λειτουργία των μονάδων adder και readout. Η μονάδα adder μετατρέπει τα hits σε παλμούς σε κάθε ξεχωριστό αντικείμενο και στην συνέχεια η μονάδα readout αθροίζει μια ομάδα από αυτούς τους παλμούς σε έναν παλμό στο επίπεδο depth που ορίζει ο χρήστης.

Μονάδα Ενεργειακής Απόκλισης (Blurring)

Η μονάδα επεξεργασίας παλμών blurring προσομοιώνει την απόκλιση μορφής Gauss από μια κεντρική τιμή του ενεργειακού φάσματος του παλμού μετά την έξοδο της μονάδας readout. Η απόκλιση αυτή περιγράφεται στην διεθνή βιβλιογραφία με τον όρο blurring και αυτόν τον όρο θα χρησιμοποιούμε στο εξής.



Εικόνα 4.9 : Λειτουργία των μονάδων adder και readout .

Η προσομοίωση αυτού του φαινομένου από την μονάδα blurring επιτυγχάνεται με την εισαγωγή μιας ενεργειακής ανάλυσης (energy resolution) R_0 (FWHM) σε δεδομένη ενέργεια E_0 . Εξετάζοντας μια διαδικασία Poisson γίνεται φανερό πως η ανάλυση αποτελεί συνάρτηση της ενέργειας, δηλ. $R(E)$, η οποία είναι ανάλογη του $1/E$. Η ανάλυση θα είναι ίση με:

$$R = \frac{R_0 \sqrt{E_0}}{\sqrt{E}}$$

Μια κατανομή Gauss ορίζεται από την μέση τιμή της και την τυπική της απόκλιση σ . Η ανάλυση μια κατανομής Gauss δίνεται από την σχέση:

$$R = 2\sqrt{2 \ln 2} \frac{\sigma}{m} \approx 2.35 \frac{\sigma}{m}$$

Για την χρήση μιας μονάδας blurring θα πρέπει πρώτα να εισάγουμε την μονάδα στην αλυσίδα, να καθορίσουμε την ανάλυση και τέλος την ενέργεια αναφοράς.

Επομένως για να εφαρμόσουμε μια ενεργειακή ανάλυση 15% στα 511keV έχουμε:

```
/gate/digitizer/Singles/blurring
```

```
/gate/digitizer/Singles/blurring/setResolution 0.15
```

```
/gate/digitizer/Singles/blurring/setEnergyOfReference 511. keV
```

Τοπικό blurring για έναν block ανιχνευτή

Αυτό το είδος blurring χρησιμοποιείται για σαρωτές όπου όλοι οι ανιχνευτές είναι το ίδιο είδος κρυστάλλου. Σε αυτήν την περίπτωση είναι συχνά χρήσιμο να αναθέσουμε διαφορετική ενεργειακή ανάλυση για κάθε κρύσταλλο μέσα στο block ανιχνευτών, μεταξύ μιας μέγιστης και ελάχιστης τιμής. Επιπλέον για να μπορέσουμε να μοντελοποιήσουμε την κβαντικά απόδοση του συστήματος υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης της τιμής ενός συντελεστή μεταξύ 0 και 1.

Στο επόμενο παράδειγμα ορίζουμε ένα τυχαίο blurring όλων των κρυστάλλων μεταξύ 15% και 35% γύρω από την ενέργεια αναφοράς των 511keV και με κβαντική απόδοση (quantum efficiency) 90%:

```
/gate/digitizer/Singles/insert crystalblurring
```

```
/gate/digitizer/Singles/crystalblurring/setCrystalResolutionMin 0.15
```

```
/gate/digitizer/Singles/crystalblurring/setCrystalResolutionMax 0.35
```

```
/gate/digitizer/Singles/crystalblurring/setCrystalQE 0.9
```

```
/gate/digitizer/Singles/crystalblurring/setCrystalEnergyOfReference 511.keV
```

Στο παραπάνω παράδειγμα, για κάθε αλληλεπίδραση το GATE επιλέγει τυχαία μια

ενεργειακή ανάλυση μεταξύ 0.15 και 0.35. Δεν ανατίθεται στους κρυστάλλους μια σταθερή ανάλυση. Οι παράμετρος τη κβαντικής απόδοσης του κρυστάλλου είναι σταθερή και εκφράζει την πιθανότητα να ανιχνευθεί ένα συμβάν από τον φωτο-ανιχνευτή.

Επισημαίνουμε στο σημείο αυτό πως υπάρχουν και άλλα είδη blurring διαθέσιμα από το GATE τα οποία εφαρμόζονται σε πιο ειδικές περιπτώσεις και τα οποία δεν θα περιγράψουμε στα πλαίσια αυτής της εργασίας.

Συνοπτικά θα αναφέρουμε την μονάδα LocalBlurring που είναι όμοια με την μονάδα blurring αλλά σε αυτή την περίπτωση εφαρμόζονται διαφορετικές ενεργειακές αναλύσεις σε διαφορετικά αντικείμενα και χρησιμοποιείται σε απεικονιστικά συστήματα με πολλαπλά επίπεδα διαφορετικών κρυστάλλων ανιχνευτών.

Μονάδα παρεμβολής (crosstalk)

Η μονάδα παρεμβολής (στο εξής crosstalk) είναι ένας επεξεργαστής παλμών για την προσομοίωση των οπτικών και ηλεκτρονικών παρεμβολών των φωτονίων σπινθηρισμού μεταξύ γειτονικών κρυστάλλων. Έτσι εάν ένας παλμός εισόδου φτάσει σε u941 έναν κρυσταλλικό πίνακα αυτή η μονάδα δημιουργεί παλμούς γύρω από το κρύσταλλο πρόσπτωσης του παλμού (συγκεκριμένα στους πλευρικούς και γωνιακούς γειτονικούς του κρυστάλλους). Το ποσοστό της ενέργειας που απορροφάται από τους γειτονικούς κρυστάλλους καθορίζεται από τον χρήστη. Απαραίτητη προϋπόθεση για την λειτουργία της μονάδας crosstalk είναι το αντικείμενο στο οποίο εφαρμόζεται να έχει αναπαραχθεί με την βοήθεια ενός array repeater. Για να εισάγουμε μια μονάδα crosstalk που κατανέμει 10% της ενέργειας του εισερχόμενου παλμού στους πλευρικούς γειτονικούς και 5% στους γωνιακούς γειτονικούς κρυστάλλους χρησιμοποιούμε τις επόμενες εντολές:

```
/gate/digitizer/Singles/insert crosstalk
```

```
/gate/digitizer/Singles/crosstalk/chooseCrosstalkVolume crystal
```

```
/gate/digitizer/Singles/crosstalk/setEdgesFraction 0.1
```

```
/gate/digitizer/Singles/crosstalk/setCornersFraction 0.05
```

Μονάδα άνω/κάτωφλίσωσης Upholder & Thresholder

Η μονάδα άνω/κάτωφλίσωσης (στο εξής Upholder/Thresholder) επιτρέπει στον χρήστη να εφαρμόσει ένα ζωνοπερατό ενεργειακό φίλτρο για να αφαιρέσει από τη προσομοίωση φωτόνια χαμηλών και υψηλών ενεργειών. Το κάτω όριο (για χαμηλές ενέργειες), που παρέχεται από τον χρήστη, εκφράζει την απόκριση ενός κατωφλίου κάτω από το οποίο ο ανιχνευτής παραμένει ανενεργός. Το άνω όριο (για υψηλές ενέργειες, που επίσης παρέχεται από τον χρήστη, ορίζει την μέγιστη ενέργεια που θα καταγράψει ο ανιχνευτής. Τόσο για εφαρμογές PET όσο και για SPECT, η ορθή και προσεκτική ρύθμιση αυτών των ενεργειακών παραθύρων είναι κρίσιμη για τον περιορισμό σκέδασης, για την ανακατασκευή της εικόνας και για την επίδοση του ρυθμού μέτρησης.

Σε ένα σύνηθες PET σύστημα η επιλογή της ενέργειας της φωτο κορυφής πραγματοποιείται με τις ακόλουθες εντολές. Βέβαια θα ήταν χρήσιμο να χρησιμοποιήσουμε ορισμένες φορές ως χαμηλό κατώφλι τα 0 keV για να μπορέσουμε να δούμε όλα τα συμβάντα έτσι ώστε να βελτιστοποιήσουμε την προσομοίωση.

Χρονική ανάλυση(temporal resolution)

Η μονάδα χρονικής ανάλυσης (temporal resolution) εισάγει blurring μορφής Gauss αυτή τη φορά στο πεδίο του χρόνου. Διαθέτει τις ίδιες ιδιότητες λειτουργίας με την μονάδα blurring αλλά στο πεδίο του χρόνου και όχι της ενέργειας.

Για να καθορίσουμε μια χρονική ανάλυση μορφής Gauss (FWHM) 1.4ns εισάγουμε:

```
/gate/digitizer/Singles/insert timeResolution
```

```
/gate/digitizer/Singles/timeResolution/setTimeResolution 1.4 ns
```

Χωρική απόκλιση (spatial blurring) στο PET

Στην ανάλυση PET τα coincidence events (συμβάντα σύμπτωσης) παρέχουν τις γραμμές απόκρισης (γνωστές στην διεθνή βιβλιογραφία με τον όρο line of response – LOR) που είναι απαραίτητες για την ανακατασκευή της εικόνας. Μόνο η πληροφορία των αριθμών των δύο κρυστάλλων που δημιουργούν κάθε φορά μια LOR μεταφέρεται στην προσομοίωση. Η επιλογή κάθε κρυστάλλου βασίζεται στην ενέργεια που εναποτίθεται στον καθένα.

Επιλέγεται εκείνος ο κρύσταλλος στον οποίο εναποτέθηκε η υψηλότερη ενέργεια. Χωρίς επιπρόσθετο spatial blurring σε κάθε κρύσταλλο, τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων θα εμφανίζουν πάντα καλύτερη χωρική ανάλυση (spatial resolution) από τα αντίστοιχα πειραματικά. Η μονάδα που εισάγει spatial blurring υποστηρίζεται μόνο από το σύστημα ecat το οποίο θα αναλύσουμε διεξοδικά στο επόμενο κεφάλαιο στα πλαίσια της παρουσίας της προσομοίωσης του PET συστήματος ECAT HR+. Το spatial blurring βασίζεται σε μια δισδιάστατη συνάρτηση Gauss. Ένα παράδειγμα εισαγωγής ακολουθεί:

```
# E C A T 7
/gate/output/sinogram/enable/gate/output/sinogram/RadialBins
Your_Sinogram_Radial_Bin_Number
/gate/output/sinogram/setTangCrystalBlurring Your_Value_1 mm
/gate/output/sinogram/setAxialCrystalBlurring Your_Value_2 mm
```

Μονάδα ταξινόμησης συμπτώσεων (coincidence sorter)

Σύμφωνα με όσα αναπτύξαμε παραπάνω, όποτε δύο singles βρεθούν μέσα στο ίδιο coincidence window (παράθυρο σύμπτωσης) ομαδοποιούνται για να σχηματίσουν ένα Coincidence event. Κάθε single το οποίο εκπέμπεται από το ίδιο σωματίδιο πηγής αποθηκεύεται με το ίδιο αναγνωριστικό συμβάντος (στο εξής event ID number). Εάν δύο event ID δεν είναι ταυτόσημα σε ένα coincidence event, τότε το συμβάν ορίζεται ως τυχαία σύμπτωση (στο εξής random coincidence). Για να αποκλίσουμε εσφαλμένο coincidence που προέρχεται από το ίδιο σωματίδιο αλλά έχει σκεδαστεί από ένα block προς το γειτονικό του, γίνεται ένας έλεγχος στην εγγύτητα των δύο block που σχηματίζουν το coincidence event.

Είναι προκαθορισμένο από το GATE να γίνονται εκείνα τα coincidence δεκτά, για τα οποία η διαφορά των αριθμών των δύο blocks είναι μεγαλύτερη από δύο. Η απόρριψη αυτή μπορεί να ρυθμιστεί πιο συγκεκριμένα μεταβάλλοντας την ελάχιστη τιμή της διαφοράς των αριθμών των blocks με την παρακάτω εντολή:

```
/gate/digitizer/Coincidences/minSectorDifference [number]
```

Επιπρόσθετα, όταν περισσότερα από δύο singles βρεθούν στο ίδιο coincidence window δεν αντιμετωπίζονται ως έγκυρα coincidence. Επισημαίνεται στο σημείο αυτό πως αυτή η απόρριψη ίσως να μην αντικατοπτρίζει την αληθινή συμπεριφορά του συστήματος συλλογής δεδομένων ενός PET συστήματος. Στο μέλλον, ίσως προσομοιωθεί στο GATE και η απόκριση πολλαπλών events. Όταν χρησιμοποιούμε έναν coincidence sorter, η μόνη παράμετρος που απαιτείται να προσδιοριστεί είναι το εύρος του coincidence window.

Έτσι εάν θέλουμε να ρυθμίσουμε το εύρος του coincidence window στα 10ns, εισάγουμε:

```
/gate/digitizer/Coincidences/setWindow 10. ns
```

Νεκρός χρόνος απόκρισης (dead time)

Με τον όρο dead time στην διεθνή βιβλιογραφία ορίζουμε την ελάχιστη χρονική διάρκεια που πρέπει να μεσολαβήσει μεταξύ του χρόνου άφιξης δύο σωματιδίων έτσι ώστε ο ανιχνευτής, που καταγράφει το πρώτο σωματίδιο να μπορέσει να ανιχνεύσει και το επόμενο. Πρόκειται δηλαδή για τον χρονικό διάστημα εντός του οποίου ο ανιχνευτής δεν αποκρίνεται σε καμία διέγερση και για αυτό ονομάζεται νεκρός (dead) χρόνος απόκρισης του ανιχνευτή.

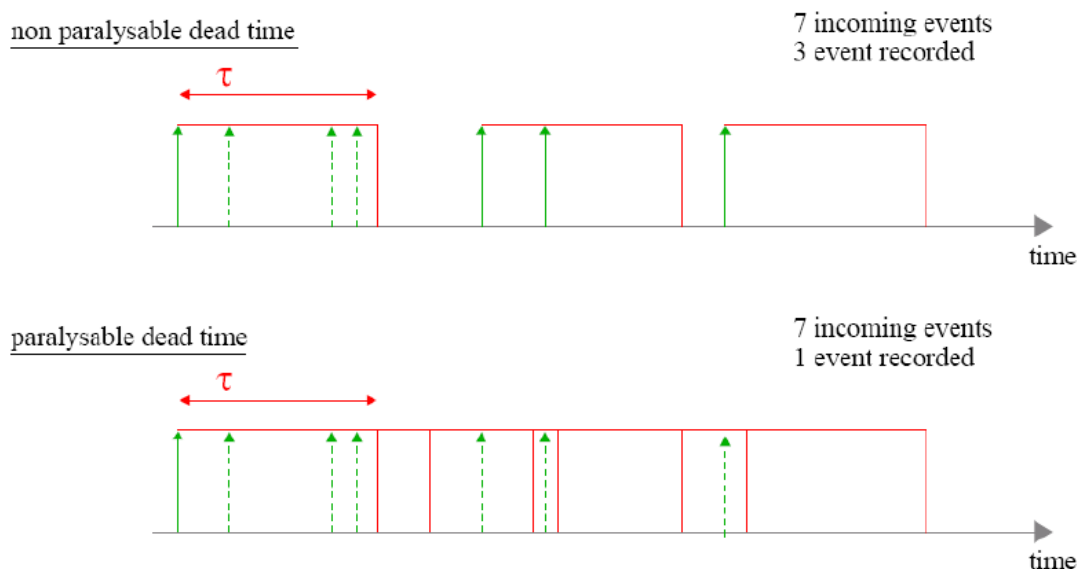
Δύο μοντέλα της συμπεριφοράς του dead time του ηλεκτρονικού συστήματος μέτρησης έχουν υλοποιηθεί στον digitizer του GATE. Η απόκριση παράλυσης (paralysable response) και η απόκριση μη-παράλυσης (nonparalysable response).

Αυτά τα μοντέλα αντιπροσωπεύουν την ιδανική συμπεριφορά και μπορούν να υλοποιηθούν συμβάν προς συμβάν (event by event) κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι θεμελιώδεις αρχές αυτών των δύο μοντέλων φαίνονται στην εικόνα 4.10. Η διαφορά τους έγκειται στο

είδος της απόκρισης ενός ανιχνευτή κάθε φορά που εμφανίζεται στην είσοδο του συστήματος μέτρησης ένα έγκυρο event. Συγκεκριμένα στην περίπτωση του nonparalysable μοντέλου η απόκριση νεκρού χρόνου ενεργοποιείται κάθε φορά που εισέρχεται ένα έγκυρο event με την προϋπόθεση ότι το σύστημα βρίσκεται αρχικά σε ενεργή κατάσταση και όχι σε κατάσταση dead time. Σε περίπτωση που βρίσκεται σε κατάσταση dead time τότε δεν ενεργοποιείται εκ νέου η απόκριση νεκρού χρόνου και επομένως δεν ανανεώνεται το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο ανιχνευτής παραμένει ανενεργός.

Αντίθετα στην περίπτωση του paralysable μοντέλου η απόκριση νεκρού χρόνου του ανιχνευτή ενεργοποιείται εκ νέου κάθε φορά που εισέρχεται ένα έγκυρο event ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση του ανιχνευτή. Έτσι εάν ο ανιχνευτής βρίσκεται σε κατάσταση dead time απόκρισης μόλις εισέλθει ένα έγκυρο event ο dead time ανανεώνεται και μετράει αντίστροφα από την αρχή. Θα πρέπει να μεσολαβήσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του dead time για α επανέλθει ο ανιχνευτής στην ενεργή κατάσταση.

Από την σύγκριση των δύο μοντέλων είναι προφανές πως όταν έχουμε μεγάλη συχνότητα έγκυρων events τότε το paralysable μοντέλο οδηγεί στην απόρριψη μεγαλύτερου ποσοστού events σε σχέση με το nonparalysable. Στην επόμενο κεφάλαιο θα χρησιμοποιηθεί το nonparalysable μοντέλο για την προσομοίωση της απόκρισης dead time των ανιχνευτών της HR+.



Εικόνα 4.10: Για 7 εισερχόμενα σωματίδια και ένα καθορισμένο dead-time , το nonparalysable μοντέλο του ηλεκτρονικού συστήματος ανάγνωσης δεδομένων (electronic readout) θα καταγράψει 3 σωματίδια ενώ το paralysable μοντέλο θα καταγράψει μόνο 1 σωματίδιο.

Η μονάδα dead time εφαρμόζεται σε ένα συγκεκριμένο αντικείμενο εντός της ιεραρχίας του συστήματος των sensitive detector. Όλα τα events που λαμβάνουν χώρα μέσα σε αυτό το επίπεδο αντικειμένου θα προκαλέσουν μια απόκριση dead time στον ανιχνευτή. Έτσι για να εφαρμόσουμε απόκριση νεκρού χρόνου στο αντικείμενο volume_name (το οποίο θα πρέπει προηγουμένως να έχει συνδεθεί σε ένα επίπεδο του δεδομένου συστήματος) χρησιμοποιούμε τις ακόλουθες εντολές:

```
# ATTACHMENT TO THE SYSTEM
```

```
/gate/systems/system_name/system_level_name/attach volume_name
```

```
.
.
# DEADTIME
/gate/digitizer/Singles/insert deadtime
/gate/digitizer/Singles/deadtime/setDeadTime 100000. ns
/gate/digitizer/Singles/deadtime/setMode paralysable
/gate/digitizer/Singles/deadtime/chooseDTVVolume volume_name
```

4.11 Δεδομένα εξόδου

Τα δεδομένα εξόδου αποτελεί σημείο κλειδί για ένα πακέτο λογισμικού το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για διάφορες εφαρμογές, από διάφορες επιστημονικές κοινότητες. Για αυτόν τον λόγο τα μέλη του OpenGATE Collaboration αποφάσισαν το GATE να υποστηρίζει πολλές μορφές δεδομένων εξόδου, οι οποίες μπορούν να ενεργοποιηθούν ή να απενεργοποιηθούν όποτε χρειάζεται. Σε αυτήν την παράγραφο θα αναφερθούμε σε ορισμένους από τους τύπους δεδομένων εξόδου (data output formats) που διαθέτει το GATE και οι οποίοι είναι:

ASCII, Root, Interfile, LMF, ECAT.

Στην συνέχεια θα αναφερθούμε συγκεκριμένα στον τύπο ROOT που θα χρησιμοποιηθεί στο επόμενο κεφάλαιο για την προσομοίωση του απεικονιστικού συστήματος της HR+.

4.11.1 Τύπος δεδομένων εξόδου ROOT

Ενεργοποίηση του ROOT output

Για την παραγωγή αρχείων εξόδου τύπου ROOT προσθέτουμε την ακόλουθη εντολή στο αρχείο μακροεντολών (macro file):

```
/gate/output/root/setFileName FILE_NAME
```

η οποία θα δημιουργήσει το αρχείο FILE_NAME.root .

Εάν η προηγούμενη εντολή δεν υπάρχει στο αρχείο μακροεντολών και εάν το υποδένδρο:

```
/gate/output/root
```

δεν είναι απενεργοποιημένο τότε το προκαθορισμένο όνομα του αρχείου εξόδου θα είναι gate.root. . Επισημαίνεται ότι ανάλογα δημιουργείται και το αρχείο gateVoxels.root όταν χρησιμοποιούμε ένα voxelized phantom στην προσομοίωση. Είναι προκαθορισμένο το αρχείο ROOT να περιέχει 4 ιστογράμματα, 1 Ntuple (Gate), και 2 δένδρα για συστήματα SPECT (Hits και Singles) ή 3 δένδρα για συστήματα PET (Hits, Singles και Coincidences) στα οποία αποθηκεύονται πολλές διαφορετικές μεταβλητές. Οι πληροφορίες που περιέχονται στα 4 ιστογράμματα και στο Ntuple αφορούν προσομοιώσεις PET συστημάτων. Εμφανίζονται και σε προσομοιώσεις SPECT αλλά είναι άδεια. Τα 4 ιστογράμματα περιέχουν κατανομές των ακόλουθων φυσικών μεγεθών

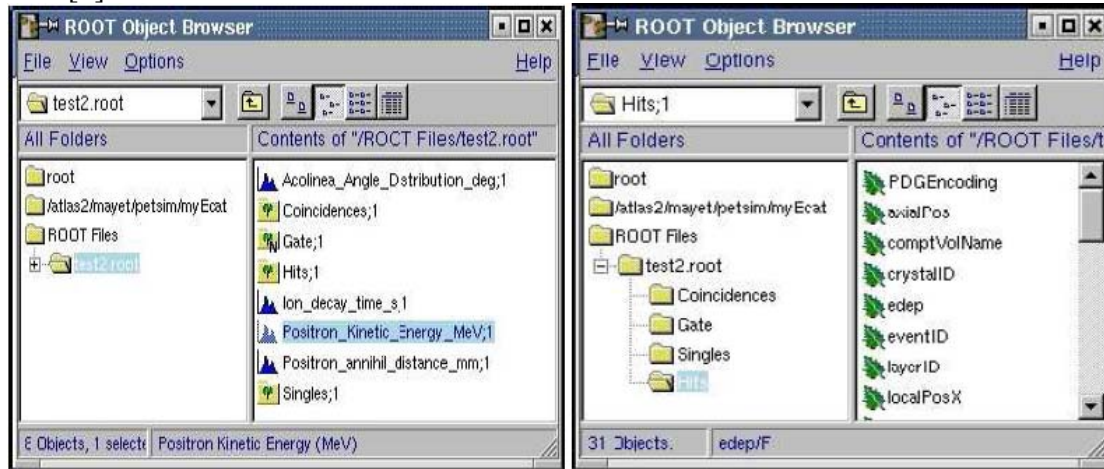
- **Acolinea_Angle_Distribution**: γωνία σε μοίρες μεταξύ των δύο ακτίνων γάμμα της αντίδρασης της εξάυλωσης β^+
- **Positron_Kinetic_Energy_MeV** : η κινητική ενέργεια των β^+
- **Ion_decay_time_s** : ο χρόνος αποδιέγερσης
- **Positron_annihil_distance_mm** : το βεληνεκές των β^+

Στο Ntuple του GATE είναι διαθέσιμες 4 παρόμοιες μεταβλητές έτσι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα ανάλυσης κάθε συσχέτισης μεταξύ τους. Με τις ακόλουθες εντολές εκκινεί το

πρόγραμμα του ROOT και μπορούμε να δούμε το περιεχόμενο ενός αρχείου root, όπως φαίνεται και στην εικόνα 4.11:

root file.root

root [1] TBrowser t



Εικόνα 4.11: Ο Object Browser του ROOT όταν ανοίγουμε το αρχείο εξόδου του GATE που περιέχει : 4 ιστογράμματα και 4 δένδρα (GATE, COINCIDENCES, HITS and SINGLES) στα οποία, όπως φαίνεται, είναι αρκετές μεταβλητές αποθηκευμένες.

Απενεργοποίηση του ROOT output

Εάν κριθεί απαραίτητο και κυρίως για λόγους οικονομίας αποθηκευτικού χώρου μπορεί να γίνει επιλεκτική παραγωγή των δένδρων από το αρχείο εξόδου.

Στην περίπτωση αυτή προσθέτουμε τις ακόλουθες εντολές:

```
/gate/output/root/setRootHitFlag 0  
/gate/output/root/setRootSinglesFlag 0  
/gate/output/root/setRootCoincidencesFlag 0  
/gate/output/root/setRootNtupleFlag 0
```

Μεταβάλλοντας τις τιμές των σημαιών κάθε δένδρου σε 1 επιλέγεις το αντίστοιχο δένδρο να γεμίζει με δεδομένα. Θέτεις την τιμή 0 στις σημαιές εκείνων των δένδρων τα οποία δεν επιθυμείς να παράγει το αρχείο εξόδου. Σε κατάσταση ελέγχου και διόρθωσης σφαλμάτων της προσομοίωσης θα ήταν χρήσιμο να αποθηκεύεις σε δένδρο τις πληροφορίες μετά την εφαρμογή μιας συγκεκριμένης μονάδας της αλυσίδας του digitizer. Οι ακόλουθες σημαιές χρησιμεύουν στην ενεργοποίηση αυτών των ενδιαμέσων δένδρων:

```
/gate/output/root/setOutFileSinglesAdderFlag 0  
/gate/output/root/setOutFileSinglesReadoutFlag 0  
/gate/output/root/setOutFileSinglesSpblurringFlag 0  
/gate/output/root/setOutFileSinglesBlurringFlag 0  
/gate/output/root/setOutFileSinglesThresholderFlag 0  
/gate/output/root/setOutFileSinglesUpholderFlag 0
```

Ανάλυση δεδομένων εξόδου ROOT

Υπάρχει η δυνατότητα να σχεδιαστούν οι γραφικές παραστάσεις των μεταβλητών είτε κατευθείαν με την χρήση του Object Browser του ROOT είτε μέσω ενός αρχείου μακροεντολών ROOT (για παράδειγμα analysis.C). Σε αυτή την περίπτωση εισάγουμε την εντολή:

root [0] .x analysis.C

Δεν θα προχωρήσουμε στην ανάλυση των μακροεντολών και των κλάσεων του προγράμματος ανάλυσης δεδομένων ROOT. Περισσότερες πληροφορίες μπορούν να αναζητηθούν στην ηλεκτρονική ιστοσελίδα της ομάδας ανάπτυξης και βελτιστοποίησης του ROOT: <http://root.cern.ch/>

4.12 Ιδιότητες υλικών

4.12.1 Βάση δεδομένων υλικών

Η κύρια μέθοδος ορισμού των ιδιοτήτων των υλικών στο GATE αποτελεί η βάση δεδομένων υλικών (material database). Η βάση δεδομένων βρίσκεται στον κατάλογο ".../petsim" στο αρχείο **GateMaterials.db**. Αυτός ο φάκελος περιέχει όλες τις πληροφορίες που χρειάζονται στο GATE για να αναθέσει τις πυρηνικές ιδιότητες από τα σύνολα δεδομένων του Geant4. Το περιεχόμενο του μπορεί εύκολα να τροποποιηθεί από τον χρήστη. Η OpenGATE Collaboration παρέχει μια αρκετά εκτεταμένη λίστα υλικών σε αυτό το αρχείο σαν τμήμα του συνολικού πακέτου προσομοίωσης του GATE. Σε αυτήν την παράγραφο θα περιγράψουμε τον τρόπο με τον οποίο μπορούμε να τροποποιήσουμε αυτή τη βάση δεδομένων.

Υπάρχουν εναλλακτικές μέθοδοι ορισμού των υλικών. Όπως περιγράψαμε σε προηγούμενες παραγράφους, οι μακροεντολές στο GATE αναπτύχθηκαν με βάση συγκεκριμένες κλάσεις κατασκευασμένες σε C++ του Geant4 με στόχο την απλοποίηση και τυποποίηση των δεδομένων εισόδου στο Geant4. Επομένως ορισμοί υλικών μπορούν να γραφούν και να μεταγλωττιστούν (compiled) κατευθείαν σε C++ χρησιμοποιώντας τα εργαλεία του Geant4. Ο ορισμός υλικών με αυτόν τον τρόπο δεν θα αναλυθεί στα πλαίσια αυτής της εργασίας.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις δυνατότητες της άμεσης πρόσβασης στον τρόπο ορισμού των υλικών από το Geant4 μπορούν να βρεθούν στα ακόλουθα εγχειρίδια χρήσης:

“Geant4 User’s Guide: For Application Developers” και “ Geant4 User’s Guide: For Toolkit Developers”.

Το αρχείο **GateMaterials.db** περιέχει δύο δομές Geant4: τα στοιχεία (elements) και τα υλικά (materials). Και οι δύο δομές χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των φυσικών αρχών των ατόμων, των μορίων και των μοριακών ενώσεων.

Στοιχεία (Elements)

Τα στοιχεία (elements) είναι οι δομικοί λίθοι όλων των υλικών (materials) που χρησιμοποιούνται στις προσομοιώσεις του GATE. Τα **elements** στο GATE ορίζονται όπως τα χημικά στοιχεία στον περιοδικό πίνακα. Το GATE αποθηκεύει το όνομα των στοιχείων, τον ατομικό τους αριθμό και το μοριακό τους βάρος. Ο φάκελος **GateMaterials.db** περιέχει τα στοιχεία με την πιο διαδεδομένη χρήση και τα μοριακά τους βάρη όπως βρίσκονται στο φυσικό τους περιβάλλον.

Υλικά (Materials)

Στο GATE τα υλικά (**materials**) ορίζονται ως συνδυασμοί στοιχείων και αποτελούν u956 μια πολύ σημαντική παράμετρο που χρησιμοποιεί το GATE για όλες τις αλληλεπιδράσεις σωματιδίων με αυτά τα υλικά κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Αυτοί οι συνδυασμοί στοιχείων απαιτούν τον προσδιορισμό 4 επιπλέον παραμέτρων:

Όνομα υλικού, πυκνότητα, συστατικά στοιχεία και η ατομική συγκέντρωση κάθε ενός συστατικού στοιχείου.

Η σύνθεση των στοιχείων μέσα σε ένα υλικό μπορεί να οριστεί με δύο τρόπους:

1) Εάν το υλικό αποτελεί χημική μοριακή ένωση τότε η σχετική ποσότητα των χημικών στοιχείων που το αποτελούν μπορεί να προσδιοριστεί από τον αριθμό των ατόμων που εμφανίζονται στον τύπο της χημικής ένωσης. Έτσι για παράδειγμα το μεθάνιο CH_4 θα οριστεί ως ένα υλικό το οποίο διευθετεί ένα άτομο άνθρακα και 4 άτομα υδρογόνου. Ένα όμως το υλικό περιγράφεται καλύτερα ως μείγμα, όπως το 304–ανοξείδωτο ατσάλι (304–stainless steel), τότε οι σχετικές ποσότητες των συστατικών στοιχείων προσδιορίζεται από το ποσοστό μοριακού βάρους κάθε στοιχείου επί του συνολικού μοριακού βάρους του υλικού. Στην περίπτωση του 304–ανοξείδωτου ατσαλιού τα ποσοστά μοριακού βάρους θα ήταν 0.695 Iron, 0.190 Chromium, 0.095 Nickel και 0.020 Manganese. Το άθροισμα των ποσοστών αυτών πρέπει να μας δίνει την μονάδα.

Οι πυκνότητες των υλικών συνήθως διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό ανάμεσα σε διαφορετικές πηγές. Επομένως πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή τους ανάλογα με την εφαρμογή. Οι μονάδες πυκνότητας πρέπει επίσης να καθοριστούν. Συνήθως χρησιμοποιούμε $g\ cm$ αλλά η επιλογή δεν είναι δεσμευτική.

5. Παρουσίαση της μεθοδολογίας και των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

5.1. Εισαγωγή – Σημασία της έρευνας για την βελτιστοποίηση της χορηγούμενης δοσολογίας ραδιοϊσοτόπων σε εξετάσεις PET.

Ένας από τους πλέον δυναμικούς, σε ερευνητικό επίπεδο, τομείς στην τομογραφία PET είναι ειδικά η βελτιστοποίηση της χορηγούμενης δόσης του ραδιοϊσοτόπου στους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι πρόκειται για μια αρκετά πρόσφατη τεχνολογία, η οποία άρχισε να εφαρμόζεται ευρύτερα σε κλινικό επίπεδο μόλις τα τελευταία 18 έτη (κεφάλαιο 1.8) είναι σχεδόν βέβαιο ότι υπάρχουν ακόμα πολλά περιθώρια στην εξέλιξη και βελτιστοποίηση των συστημάτων PET. Ένας από τους τομείς αυτούς είναι η χορηγούμενη δόση ραδιοϊσοτόπου στους ασθενείς.

Θεωρήθηκε σκόπιμο ότι με την χρήση των συγκριτικών πλεονεκτημάτων ενός συστήματος προσομοίωσης εξετάσεων PET, όπως το Gate, μπορεί να γίνει δυνατή η μελέτη και αξιολόγηση πολλών συστημάτων PET και πολλών τεχνικών και μεθοδολογιών. Έτσι, το Gate έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε σειρά αξιολογήσεων και εκτιμήσεων (όπως γίνεται και από τον Οργανισμό του Open Gate Collaboration) συστημάτων PET όσον αφορά την επίδοσή τους σε απεικονιστικό επίπεδο. Επιπλέον εφαρμογή του γίνεται και σε διάφορες τεχνικές διόρθωσης των συστημάτων αυτών, τόσο στο επίπεδο της λήψης των δεδομένων (data acquisition) όσο και στο επίπεδο της επεξεργασίας αυτών των δεδομένων. Ακόμη, στην διόρθωση των παραγόμενων εικόνων, με βελτιστοποίηση για παράδειγμα των αλγορίθμων ανακατασκευής τους. Επίσης μέσω της χρήσης του Gate είναι δυνατόν να διαπιστωθούν διάφορες κατασκευαστικές ατέλειες των συστημάτων ή και λήψη λανθασμένων δεδομένων, αλλά κυρίως να βρεθούν οι αιτίες της χαμηλής ποιότητας των δεδομένων και να γίνουν στοιχειοθετημένες προτάσεις για την εξάλειψή τους.

Στην παρούσα διπλωματική έγινε προσπάθεια για να μπορέσει να μελετηθεί ένας τρόπος βελτιστοποίησης της χορηγούμενης δόσης στον εξεταζόμενο ασθενή. Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης είναι πολλαπλά. Ένας κύριος λόγος ενασχόλησης πολλών ερευνητικών εργαστηρίων με αυτόν τον τομέα αποτελεί η προοπτική της μείωσης της χορηγούμενης δόσης. Με αυτόν τον τρόπο θα επιτευχθεί τόσο μικρότερη ακτινοβολή των εξεταζόμενων ασθενών και του προσωπικού όσο και σημαντική μείωση του κόστους της εξέτασης στο PET. Επιπλέον, με την έρευνα για την βελτιστοποίηση της δόσης, μπορεί να γίνει εφικτός ένας νέος, καλύτερος και οικονομικότερος σχεδιασμός των PET συστημάτων, που θα οδηγούσε σε καλύτερη αξιοποίηση της χορηγούμενης δόσης. Τέλος, μέσω της έρευνας σε αλγορίθμους ανακατασκευής εικόνων εξειδικευμένους (dedicated) σε συστήματα PET μπορεί να απαιτείται στο μέλλον μικρότερη δοσολογία, αφού ενδέχεται ακόμα και με μικρότερους ρυθμούς μέτρησης δεδομένων (count rates) να επιτυγχάνονται υψηλής ποιότητας απεικονίσεις.

Με την παρούσα διπλωματική έγινε επίσης εφικτό να δοθούν απαραίτητα δεδομένα για σύγκριση και αξιολόγηση διαφορετικών απεικονιστικών συστημάτων PET, όπως μεταξύ του ECAT EXACT HR+ και συστημάτων με περισσότερο εξελιγμένα ηλεκτρονικά. Η αξιολόγηση αυτή μπόρεσε να δώσει αρκετά

χρήσιμα συμπεράσματα ως προς την επίδραση των διαφορετικών τεχνολογιών ηλεκτρονικής συλλογής δεδομένων στην τελική απόδοση των συστημάτων.

5.2. Εργαλεία και μέθοδοι.

Στην παρούσα διπλωματική επιλέχθηκε να γίνει προσέγγιση του προβλήματος της βελτιστοποίησης της χορηγούμενης δόσης με την χρήση του πακέτου λογισμικού προσομοίωσης εξετάσεων PET, Gate. Οι κύριοι λόγοι οι οποίοι οδήγησαν σε αυτή την επιλογή ήταν κυρίως οι ακόλουθοι:

- 1) Δεν απαιτούνταν η χρήση πραγματικού Τομογράφου PET. Κάτι που πέραν ότι θα ήταν μια σχετικά χρονοβόρος διαδικασία, θα ήταν και πρακτικά πολύ δύσκολο να γίνει, αφού την περίοδο εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας υπήρχαν στον ελληνικό χώρο μόλις δύο (2) πρόσφατα εγκατεστημένα τομογραφικά συστήματα PET. Επίσης, έτσι αποφεύχθηκε ένα πολύ μεγάλο κόστος το οποίο θα προέκυπτε από την χρήση ραδιοφαρμάκων σε ομοιώματα (phantoms) για την εκτέλεση των απαιτούμενων πειραμάτων.
- 2) Ήταν δυνατή η τροποποίηση κρίσιμων παραμέτρων στα συστήματα PET χωρίς να χρειαστεί η επέμβαση στο πολύ σημαντικό λογισμικό των πραγματικών PET τομογράφων. Παράμετροι (όπως π.χ. ο νεκρός χρόνος – dead time), μπορούσαν να τροποποιηθούν μέσω του Gate με μια απλή εντολή, και χωρίς κανέναν κίνδυνο για να αλλάξουν άλλες παράμετροι ή να αλλοιωθεί το λογισμικό, όπως συμβαίνει στην κλινική πράξη, καθώς η πρόσβαση και η κατανόηση του λογισμικού που χρησιμοποιούν είναι μια πολύ δύσκολη και χρονοβόρα διαδικασία.
- 3) Έγινε δυνατόν να επαναληφθούν ακριβώς οι ίδιες προσομοιώσεις – πειράματα. Έτσι μπορούσαν να μελετηθούν διαφορετικές παράμετροι ξεχωριστά, χωρίς την παρεμβολή ή την αβεβαιότητα που εισάγουν οι φυσικές συνθήκες διεξαγωγής των πειραμάτων και με αυτόν τον τρόπο προσδιορίστηκαν οι κατάλληλες τιμές των εξεταζόμενων παραμέτρων.
- 4) Μπορούν να γίνουν μετρήσεις οι οποίες δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν σε ένα πραγματικό PET σύστημα. Επειδή το Gate βασίζεται στην προσομοίωση της φυσικής που προσφέρει το GEANT δίνεται η δυνατότητα να καταγράφεται και επομένως να μελετάται κάθε σωματίδιο από την δημιουργία του έως και τον εντοπισμό του, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να μελετηθούν στις προσομοιώσεις του Gate ξεχωριστά ο ρυθμός των πραγματικών, τυχαίων και σκεδασμένων (trues, randoms και scatters) συμπτώσεων, ώστε να εξαχθούν με ακρίβεια οι ρυθμοί τους, αλλά και ο ρυθμός μέτρησης απλών συμβάντων, χωρίς την προσθήκη αβεβαιοτήτων. Πιθανές αιτίες αυτών των αποκλίσεων αποτελούν ενδεχόμενα σφάλματα του υλικού, καθυστερήσεις των ηλεκτρονικών συστημάτων μέτρησης, μαθηματικής προσέγγισης ποσοτήτων, παράλειψης κάποιων γεγονότων για απλοποίηση υπολογισμών κλπ.

Αρχικά χρειάστηκε αρκετή μελέτη, χρόνος και προσομοιώσεις πολλών ειδών, με τροποποίηση διαφόρων παραμέτρων μέχρι να αποφασιστεί τι είδους προσομοίωση θα εκτελεστεί σε κάθε σειρά πειραμάτων. Έτσι, αποφασίστηκε τελικά να χρησιμοποιηθεί το σύστημα ECAT EXACT HR+ PET Scanner της Siemens. Ο βασικός λόγος για τον οποίο αποφασίστηκε αυτό το σύστημα, σαν σύστημα αναφοράς, ήταν

ότι το λογισμικό πακέτο προσομοιώσεων Gate έχει αξιολογηθεί γι' αυτό το σύστημα και έχει πιστοποιηθεί ότι μπορεί να εξάγει ακριβή και αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα. Μπορεί δηλαδή να αναπαραγάγει τα αποτελέσματα του PET συστήματος με απόκλιση στα δεδομένα μέτρησής του, μικρότερη από 3%. Ένας επιπλέον λόγος ήταν ότι το συγκεκριμένο σύστημα, επειδή δεν είναι και τόσο σύγχρονο, έχει μελετηθεί αρκετά για πάρα πολλούς παράγοντες,. Έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες, και έτσι αφού είναι σχετικά γνωστή η απόκρισή του, μπορούν να γίνουν οι απαραίτητες συγκρίσεις προκειμένου να πιστοποιούνται άμεσα τα αποτελέσματα που έχουν οι προσομοιώσεις και να ρυθμίζονται κατάλληλα οι παράμετροι του συστήματος.

Οπότε, με αυτόν τον τρόπο, οι προσομοιώσεις μπόρεσαν και δοκιμάστηκαν σε ένα σύστημα το οποίο δεν επιδέχεται αμφισβητήσεων ως προς την εγκυρότητά του. Έπρεπε όμως να ρυθμιστούν όλες οι παράμετροι σύμφωνα με τις ανάγκες των προσομοιώσεων και σύμφωνα με τα δεδομένα άλλων μεθοδολογιών και κλινικών αποτελεσμάτων τα οποία υπήρχαν και με τα οποία μπορούσε να γίνει σύγκριση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Γι' αυτό η προσομοίωση που πραγματοποιήθηκε, όσον αφορά το PET σύστημα ECAT EXACT HR+ είχε τα παρακάτω μέρη:

- Κύλινδρο ανιχνευτών ακτίνας 8cm και ύψους 15.7cm.
- Προστατευτικά κυβικά καλύμματα μολύβδου, με διαστάσεις το κάθε ένα 80 x 38.942 x 1mm σε δακτυλιοειδή διάταξη.
- 72 Block ανιχνευτές με διαστάσεις 80 x 35.942 x 38.29625mm.
- Κρυστάλλους των block ανιχνευτών, BGO με διαστάσεις 30 x 4.05 x 4.39mm.
- Κυλινδρικούς φωτοπολλαπλασιαστές με ακτίνα 17.51725mm και ύψος 50mm.
- Εξεταστική Τράπεζα με διαστάσεις 41 x 2 x 284cm.
- Νεκρός χρόνος όλου του συστήματος 5000nsec.
- Ελάχιστη ανάλυση των κρυσταλλικών ανιχνευτών 0.22mm και μέγιστη ανάλυση ανιχνευτών 0.30mm.

Στη συνέχεια ορίστηκε το ομοίωμα που θα προσομοιώνόταν από τη σειρά πειραμάτων που θα εκτελούνταν. Ακολουθήθηκε το πρότυπο NEMA στην κατασκευή του ομοιώματος της προσομοίωσης, το οποίο ήταν ομοίωμα ολόκληρου σώματος. Ο λόγος ήταν ότι πολλές μελέτες και αξιολογήσεις (όπως και η μελέτη που παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 3), πραγματοποιούνται με αυτά τα ομοιώματα ,στην κλινική εφαρμογή, για την μελέτη των συστημάτων PET αλλά και στην ρύθμιση των παραμέτρων τους για την καλύτερη απόδοσή τους (calibration). Το ομοίωμα αυτό αποτελούνταν από έναν εξωτερικό κύλινδρο μήκους 80cm και ακτίνας η οποία μεταβαλόταν ανάμεσα σε 3 τιμές: 10.15cm, 15.22cm και 20.3cm. Η τιμές αυτές επιλέχθηκαν ώστε να μπορούν να προσομοιωθούν διαφορετικοί σωματότυποι ασθενών, από λεπτούς έως και πολύ εύσωμους. Ο πλαστικός αυτός κύλινδρος περιείχε νερό, το οποίο βρισκόταν μεταξύ του κεντρικού άξονα συμμετρίας του και εσωτερικά έφτανε έως και τα 10cm ακτίνα από την αρχή των αξόνων. Σε ύψος ο εσωτερικός αυτός κύλινδρος με νερό έφτανε έως τα 77cm.

Αξίζει να σημειωθεί ότι από τις πρώτες προσομοιώσεις οι οποίες εκτελέστηκαν το πάχος του πλαστικού περιβλήματος δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στην μεταβολή των αποτελεσμάτων, οπότε δεν αξιολογήθηκε σαν σημαντικός παράγοντας σκέδασης, απορρόφησης ή πρόκλησης τυχαίων συμπτώσεων.

Άλλωστε, ο όγκος του νερού στον εσωτερικό κύλινδρο είναι πολλές φορές μεγαλύτερος από τον όγκο του πλαστικού περιβλήματος. Άρα θεωρήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης, ότι κατά την μεταβολή του πάχους του ασθενή κυρίαρχο ρόλο είχε ο όγκος του νερού και όχι η μεταβολή στο πλαστικό περίβλημα. Γι' αυτό και όποτε αναφέρεται η μελέτη στα ομοιώματα μεγαλύτερου όγκου από τον αρχικό, θεωρείται στην παρούσα μελέτη ότι το πάχος του πλαστικού περιβλήματος παραμένει σταθερό.

Στο εσωτερικό του ομοιώματος τοποθετήθηκαν 2 σφαίρες με νερό και ακτίνα 1cm και οι οποίες προβλέπονται κατά το πρότυπο NEMA.

Επιπλέον στο εσωτερικό του κυλίνδρου που περιέχει το νερό, υπάρχει άλλος ένας κύλινδρος με πολύ μικρό όγκο και ο λόγος είναι ότι και στην πράξη στο NEMA ομοίωμα, σε αυτόν τον εσωτερικό κύλινδρο μέσα τοποθετείται η ραδιενεργός πηγή. Η ραδιενεργός αυτή πηγή είναι στην πρώτη σειρά προσομοιώσεων σημειακή πηγή και στην δεύτερη σειρά γραμμική πηγή.

Οι δύο αυτές σειρές προσομοιώσεων έγιναν για τις ίδιες ενεργότητες της εκάστοτε πηγής και για τις ίδιες ακριβώς διαστάσεις του ομοιώματος NEMA. Το εύρος των τιμών που χρησιμοποιήθηκαν όσον αφορά της ενεργότητες των πηγών ήταν από τα 10-350MBq, αλλά σε αρκετές περιπτώσεις επειδή το σημείο κορεσμού του συστήματος παρατηρήθηκε αρκετά χαμηλότερα για εξοικονόμηση χρόνου επιλέχθηκε τελικά να κρατηθούν μόνο τα δεδομένα έως και τα 120MBq, ώστε να υπάρχει κοινό μέτρο σύγκρισης.

Σε αυτές τις σειρές προσομοιώσεων, έπρεπε να ληφθεί μέριμνα ώστε να εξάγονται κάθε φορά ακριβώς εκείνα τα δεδομένα που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για μελέτη και σύγκριση και όχι περισσότερα, γεγονός που θα αύξανε δραματικά τις απαιτήσεις της προσομοίωσης σε μνήμη και επεξεργαστική ισχύ.

Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί, ότι κάθε μια προσομοίωση απαιτούσε από 10 ώρες (σε έναν H/Y με επεξεραστή Pentium 4 ταχύτητας 3GHz με 1024 MB RAM) έως και 18 για την ολοκλήρωσή της, ανάλογα με την ενεργότητα της πηγής. Αρχικά υπήρξε η σκέψη να γίνονται οι προσομοιώσεις σε μεγαλύτερους χρόνους δηλαδή για 1sec πραγματικής εξέτασης. Κάτι τέτοιο όμως στη συνέχεια εγκαταλήφθηκε καθώς ο ελάχιστος χρόνος για μια τέτοια προσομοίωση με χαμηλή ενεργότητα της τάξεως των 50MBq ήταν περίπου 3 ημέρες (εάν ωστόσο το σύστημα δεν διακοπτόταν από κάποιο άλλη διεργασία). Έτσι ακολούθησαν άλλες 2 σειρές προσομοιώσεων με τα ίδια δεδομένα ενεργότητας αλλά για χρόνους 0.1sec και 0.01sec. Τα τελευταία αυτά αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι μπορούν με μεγάλη ακρίβεια να χρησιμοποιηθούν για να αντικαταστήσουν τα προηγούμενα αποτελέσματα, καθώς πρόκειται για στατικά ομοιώματα και πηγές οι οποίες δεν μεταβάλλονται αισθητά σε τόσο μικρούς χρόνους (όπως είναι ακόμα και το 1sec). Οπότε τελικά προτιμήθηκε να γίνουν οι προσομοιώσεις για χρόνους 0.01sec και να ανάγονται τα συμπεράσματα αυτών σε χρόνους της τάξης του 1sec, αφού ούτως ή άλλως αυτό που ενδιαφέρει στην παρούσα μελέτη είναι οι ρυθμοί μέτρησης των διαφόρων μεγεθών (trues, randoms, scatters).

5.3. Αποτελέσματα και συμπεράσματα

5.3.1. Εισαγωγή

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μέτρηση των μεγεθών τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως στην διεθνή βιβλιογραφία για την μελέτη της επίδοσης των διαφόρων συστημάτων PET τομογραφίας. Γι' αυτόν τον λόγο, τα μεγέθη τα οποία τελικά εμφανίζονται στα παρακάτω αποτελέσματα, είναι τα εξής:

- 1) Singles Rate
- 2) Trues Rate
- 3) Randoms Rate
- 4) Scatters Rate
- 5) NECR (Noise Equivalent Count Rate)

Το μεγάλο πλεονέκτημα που προσφέρει το λογισμικό Gate είναι ότι τα παραπάνω μεγέθη μπορούν και μετρώνται και αξιολογούνται ποσοτικά, με μεγάλη ακρίβεια. Σε πραγματικά συστήματα PET μεγέθη όπως π.χ. τα scatters rate και ο NECR δεν μπορούν να εξαχθούν με ακρίβεια. Ακόμα και τα Randoms Rate υπολογίζονται με έμμεσες μεθόδους και αυτό ενέχει σοβαρούς κινδύνους για στατιστικά ή συστηματικά σφάλματα.

Η μελέτη έγινε με πανομοιότυπα δεδομένα για το ομοίωμα, σε διαφορετικές τιμές ενεργότητας, έως ότου το σύστημα έφτανε στο σημείο κορεσμού του, όταν δηλαδή τα Singles Rate άρχιζαν να μειώνονται. Αρχικά, για λόγους απλότητας αλλά και για να διαπιστωθεί η εγκυρότητα και αποτελεσματικότητα αυτού του εγχειρήματος, επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί μια απλή σημειακή πηγή και στη συνέχεια αφού διαπιστώθηκε η ορθότητα των αποτελεσμάτων σε αυτή την περίπτωση, έγιναν προσομοιώσεις με μια αντίστοιχη γραμμική πηγή, αντίστοιχης ενεργότητας. Σε κάθε σειρά προσομοιώσεων έγιναν τροποποιήσεις στα ομοιώματα ώστε να αντικατοπτρίζουν 3 διαφορετικές πληθυσμιακές κατανομές ασθενών: κανονικούς, εύσωμους και αρκετά εύσωμους. Έτσι, δόθηκε η δυνατότητα για αξιολόγηση της επίδοσης των PET συστημάτων που προσομοιώθηκαν για διαφορετικές κατηγορίες πληθυσμών και η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ τους αλλά και με άλλες δημοσιευμένες μελέτες, όπως αυτή που παρουσιάζεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 4.

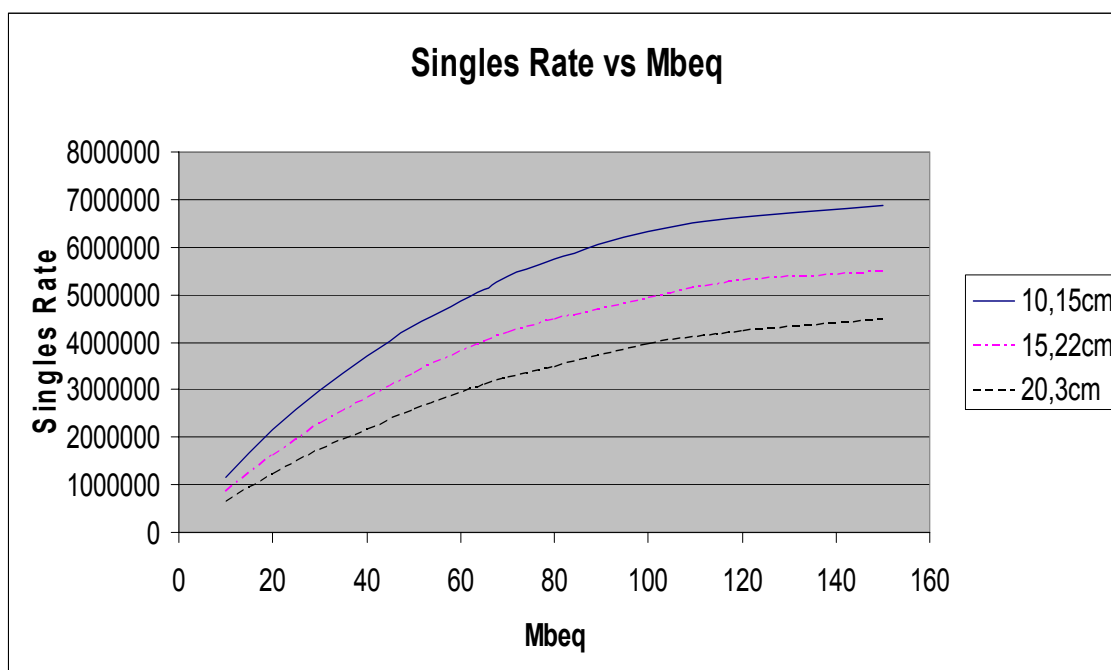
5.3.2. Σημειακή Πηγή

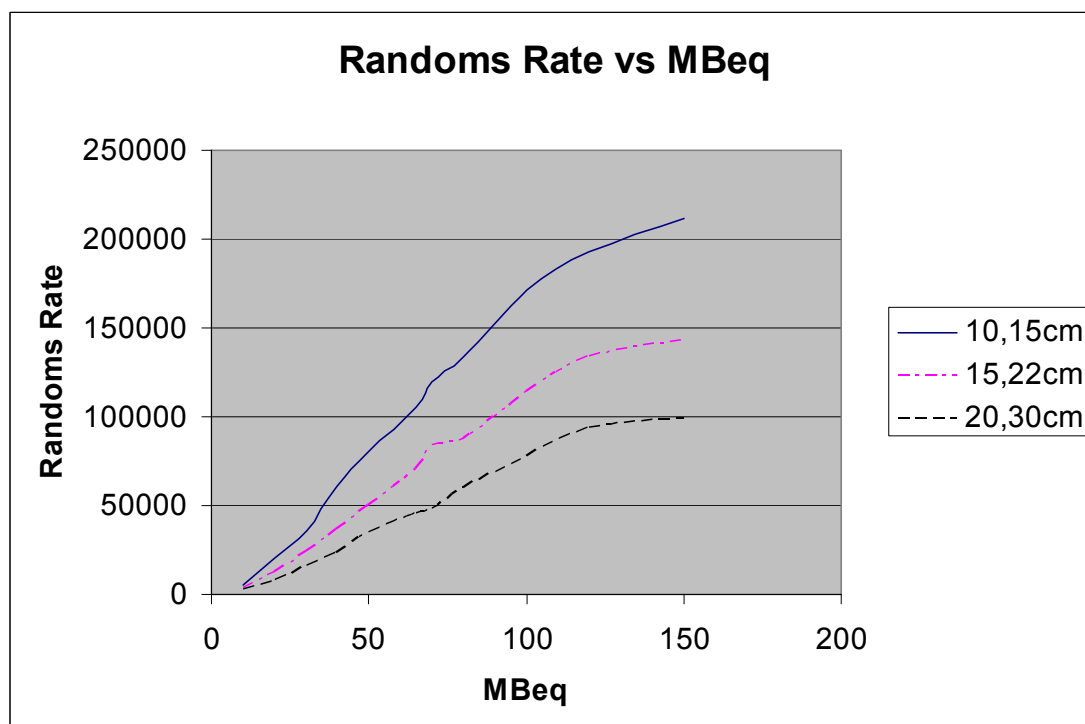
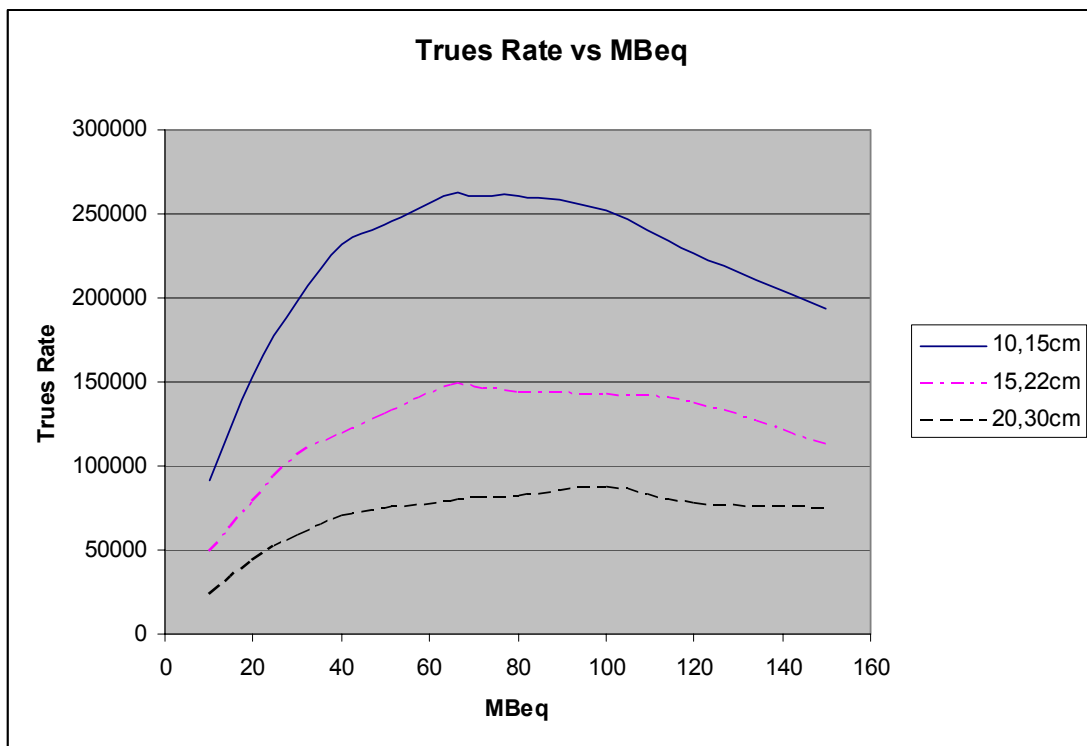
Βασικός σκοπός σε αυτή την σειρά προσομοιώσεων ήταν να μελετηθεί η απόκριση του συστήματος PET τομογραφίας ECAT EXACT HR+ με εισαγωγή σε αυτό του NEMA ομοιώματος όπως περιγράφηκε στην παράγραφο 5.2. Αρχικά θεωρήθηκε χρήσιμο, πριν την μελέτη πιο σύνθετων πηγών και ομοιωμάτων (όπως την γραμμική πηγή που εξετάζεται στην συνέχεια, αλλά και voxelized phantoms για τα οποία προτείνεται περαιτέρω μελέτη) να μελετηθούν πιο απλές περιπτώσεις, όπως τώρα της σημειακής πηγής, ώστε να μπορέσουν να γίνουν οι κατάλληλες συγκρίσεις, αντιστοιχίσεις και συσχετισμοί με άλλες ήδη δημοσιευμένες προτάσεις και μεθοδολογίες, όπως αυτές που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 4 της παρούσας μελέτης.

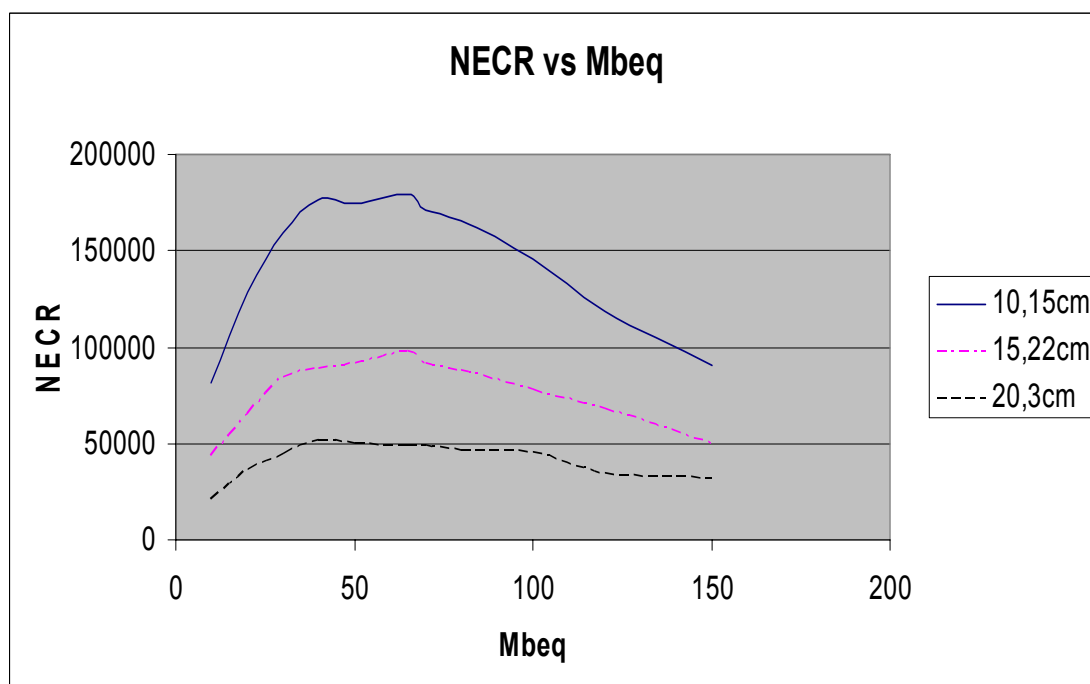
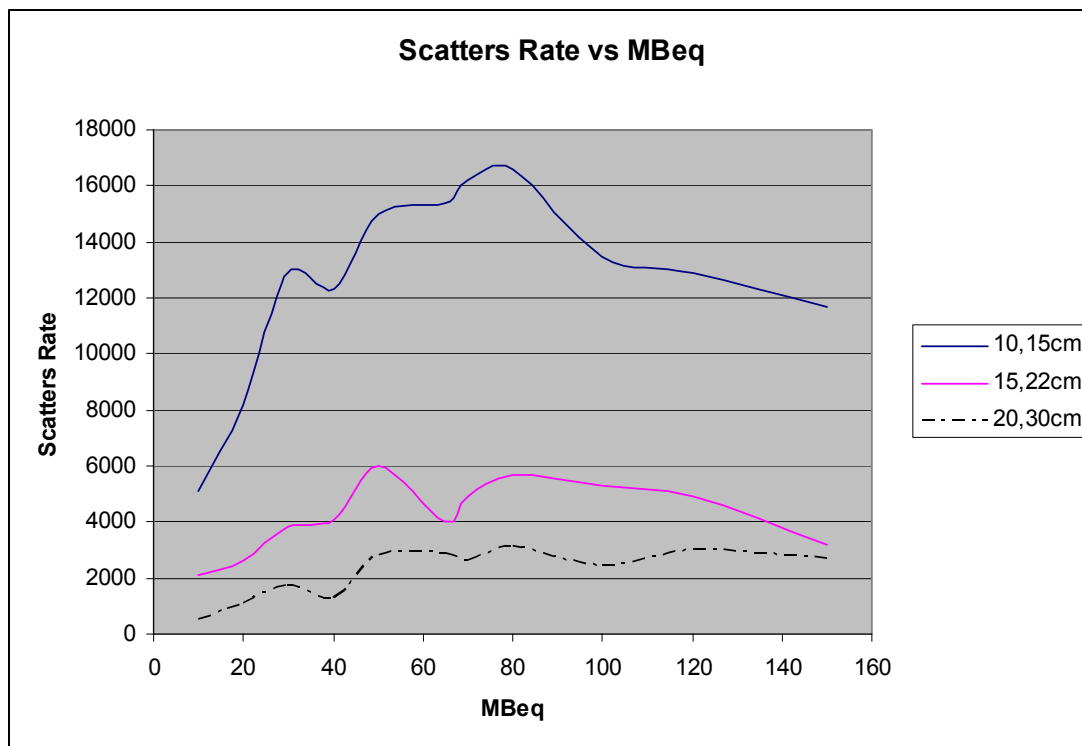
Επιπλέον, είναι ένα αρκετά ρεαλιστικό μοντέλο μελέτης της απόκρισης ενός συστήματος PET καθώς και σε κλινικές εξετάσεις τα σημεία που απορροφούν το ραδιοϊσότοπο μπορούν να θεωρηθούν σαν ένα σύνολο από σημειακές πηγές. Στην πράξη όμως υπάρχει και ένα θορυβώδες υπόβαθρο στην υπόλοιπη εικόνα, κάτι που δεν ισχύει σε αυτήν την προσομοίωση. Όμως, με την εξέλιξη που υπάρχει αφαιρείται πλέον σημαντικό τμήμα αυτού του θορύβου. Αυτός είναι και ο βασικός λόγος για τον οποίο σε αυτό το στάδιο προσομοιώσεων τα αποτελέσματα της απόκρισης του συστήματος είχαν πολύ μεγάλη ομοιότητα με αντίστοιχα κλινικά, όπως αυτά που δόθηκαν στο κεφάλαιο 4.

Παρακάτω δίνονται οι συγκεντρωτικές γραφικές παραστάσεις των αποτελεσμάτων των προσομοιώσεων που εκτελέστηκαν για κάθε μια από τις κατηγορίες των ασθενών. Έπειτα ακολουθεί ένας σχολιασμός τους και κάποια βασικά συμπεράσματα από την μελέτη τους.

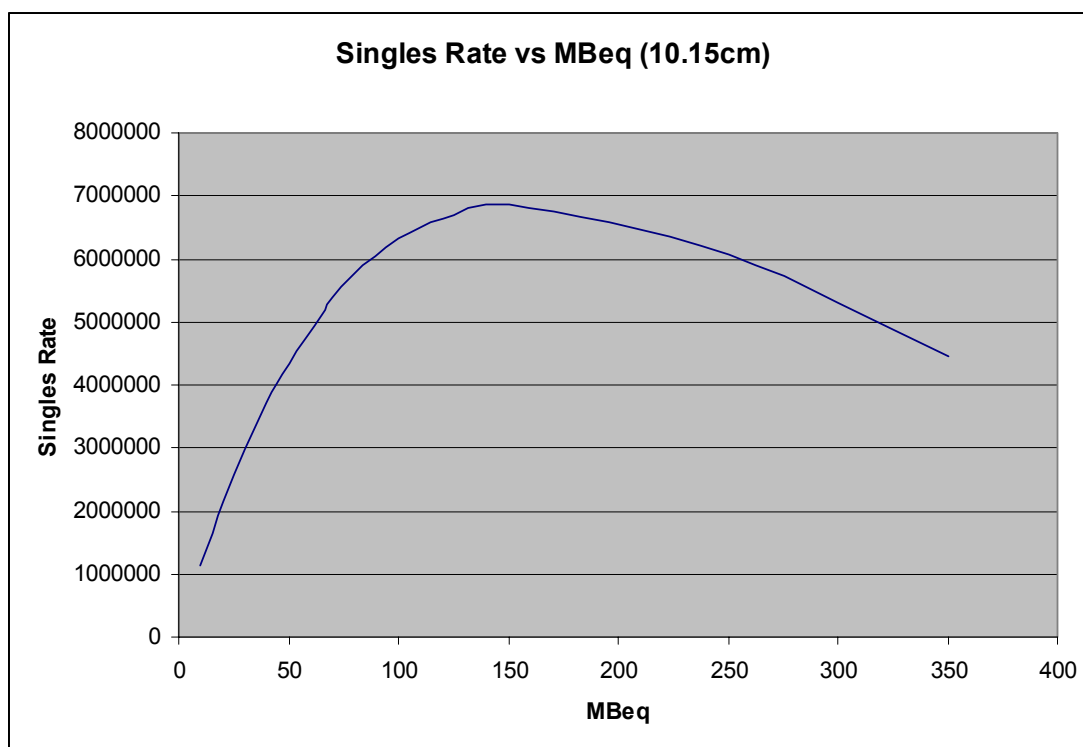
Κανονικοί, λίγο εύσωμοι και περισσότερο εύσωμοι ασθενείς (ακτίνα κυλίνδρου αντίστοιχα: 10.15 – 15.22 – 20.30 cm): Singles, Trues, Randoms, Scatters Rate και NECR.







Σε αυτό το σημείο δίνεται σχηματικά και η απόκριση για το Singles Rate στο ομοίωμα ακτίνας 10.15cm. Διακρίνεται ότι μετά τα 150MBeq αρχίζει η πτώση του Singles Rate οπότε το σύστημα έχει φτάσει σε σημείο κορεσμού και γι' αυτόν τον λόγο σε όλα τα παραπάνω αποτελέσματα δεν συνεχίζεται η απεικόνιση πέραν αυτής της τιμής ενεργότητας.



Από την μελέτη των παραπάνω διαγραμμάτων και των αναλυτικών δεδομένων από τα οποία προέκυψαν προκύπτουν τα παρακάτω πολύ σημαντικά συμπεράσματα:

- 1) Ο κορεσμός του ρυθμού των Singles και για τα τρία ομοιώματα αρχίζει στο ίδιο σημείο (150MBeq).
- 2) Η καμπύλη του NECR έχει σχεδόν την ίδια μορφή που εμφανίζει και ο ρυθμός των Trues. Αυτό αποτελεί κατ' αρχήν μια επαλήθευση των αποτελεσμάτων, αφού ο μαθηματικός τύπος υπολογισμού του NECR υπονοεί μια τέτοια σχέση:

$$NECR = \frac{T^2}{T + S + R}$$

Έγιναν πολλές επαναλήψεις των μετρήσεων με υπολογισμό ενός μόνο μέρους του ρυθμού των Randoms ή των Scatters ή και των δύο μαζί. Οι επαναλήψεις αυτές επαλήθευσαν τη θεωρία η οποία υποδεικνύει ότι οι ρυθμοί των Randoms και των Scatters έχουν επίδραση μόνο στο πλάτος του NECR και όχι στη μορφή της καμπύλης του.

- 3) Καθώς η ακτίνα του ομοιώματος αυξάνεται παρατηρείται σημαντική μείωση του NECR σε όλες τις τιμές της ενεργότητας. Δεν παρουσιάζεται όμως σημαντική μεταβολή στο σημείο του μέγιστου NECR, εκτός από το ομοίωμα με την μέγιστη ακτίνα, όπου το σφάλμα όμως είναι μέσα στα όρια του σφάλματος της προσομοίωσης καθώς η τιμή του NECR στα 65MBeq απέχει μόλις 4% από αυτή στα 40MBeq.

Ακτίνα Ομοιωμάτων:	10.15cm	15.22cm	20.30cm
Σημείο Βέλτιστου NECR(MBeq):	65	65	40 (διαφορά 4% από τα 65MBeq)

- 4) Οι τιμές που είναι μεγαλύτερες από το 90% του NECR δίνονται σε ένα εύρος τιμών δοσολογίας το οποίο μεταβάλλεται καθώς αλλάζει ο όγκος του ομοιώματος. Αυτά τα διαστήματα φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα:

Ακτίνα Ομοιωμάτων:	10.15cm	15.22cm	20.30cm
Εύρος τιμών για τις οποίες ισχύει ότι: NECR(MBeq)>90%MAX(NECR):	40-80	40-80	40-80

Αυτή η παρατήρηση οδηγεί στο πολύ σημαντικό συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει λόγος για χορήγηση ραδιοϊσοτόπου σε ασθενείς πέραν από κάποια τιμή, καθώς αυτό θα οδηγήσει σε ενδεχομένως πολύ μικρή αύξηση στον NECR και η οποία δεν θα είναι ανάλογη της αύξησης της δόσης.

- 5) Ο ρυθμός των Randoms συνεχίζει και στα 3 ομοιώματα και αυξάνεται μετά από το σημείο όπου αρχίζουν να μειώνεται ο ρυθμός των Trues οδηγώντας έτσι σε ραγδαία πτώση του NECR.
- 6) Ο ρυθμός των Scatters είναι αρκετά μικρότερος από τον ρυθμό των Trues και των Randoms και εμφανίζει μεγάλη τυχαιότητα στη μορφή του. Όπως και οι άλλοι ρυθμοί όμως εμφανίζει σημαντική μείωση καθώς αυξάνεται ο όγκος του ομοιώματος.
- 7) Ο NECR παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες όταν συγκρίνεται μεταξύ των τριών ομοιωμάτων, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μπορεί να υπάρχει τρόπος πρόβλεψης της μορφής του και στην δημιουργία αντίστοιχων εξισώσεων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο NECR πέφτει κατά μέσο όρο περίπου 46% από το πρώτο στο 2^ο ομοίωμα και ομοίως περίπου 46% από το 2^ο στο 3^ο ομοίωμα.

Αν υποθέσουμε ότι το Y είναι ο NECR τον οποίο δίνει το κάθε ομοίωμα, και x είναι τα χορηγούμενα MBeq, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς, ότι θα υπάρχει μια σχέση που να συνδέει τον NECR με τα χορηγούμενα MBeq. Στην παρούσα μελέτη, έγινε η υπόθεση ότι αυτή η σχέση θα είναι της μορφής:

$$Y(r, x) = H(r)P^T(x)$$

όπου, r η ακτίνα(σε cm) του ομοιώματος που χρησιμοποιήθηκε και,

$$H(r) = \begin{bmatrix} -0.0131r + 0.3538 \\ 4.4233r - 112.56 \\ -381.3r + 9464.8 \\ -2978.5r + 64597 \end{bmatrix} \text{ και } P(x) = \begin{bmatrix} x^3 \\ x^2 \\ x \\ 1 \end{bmatrix}$$

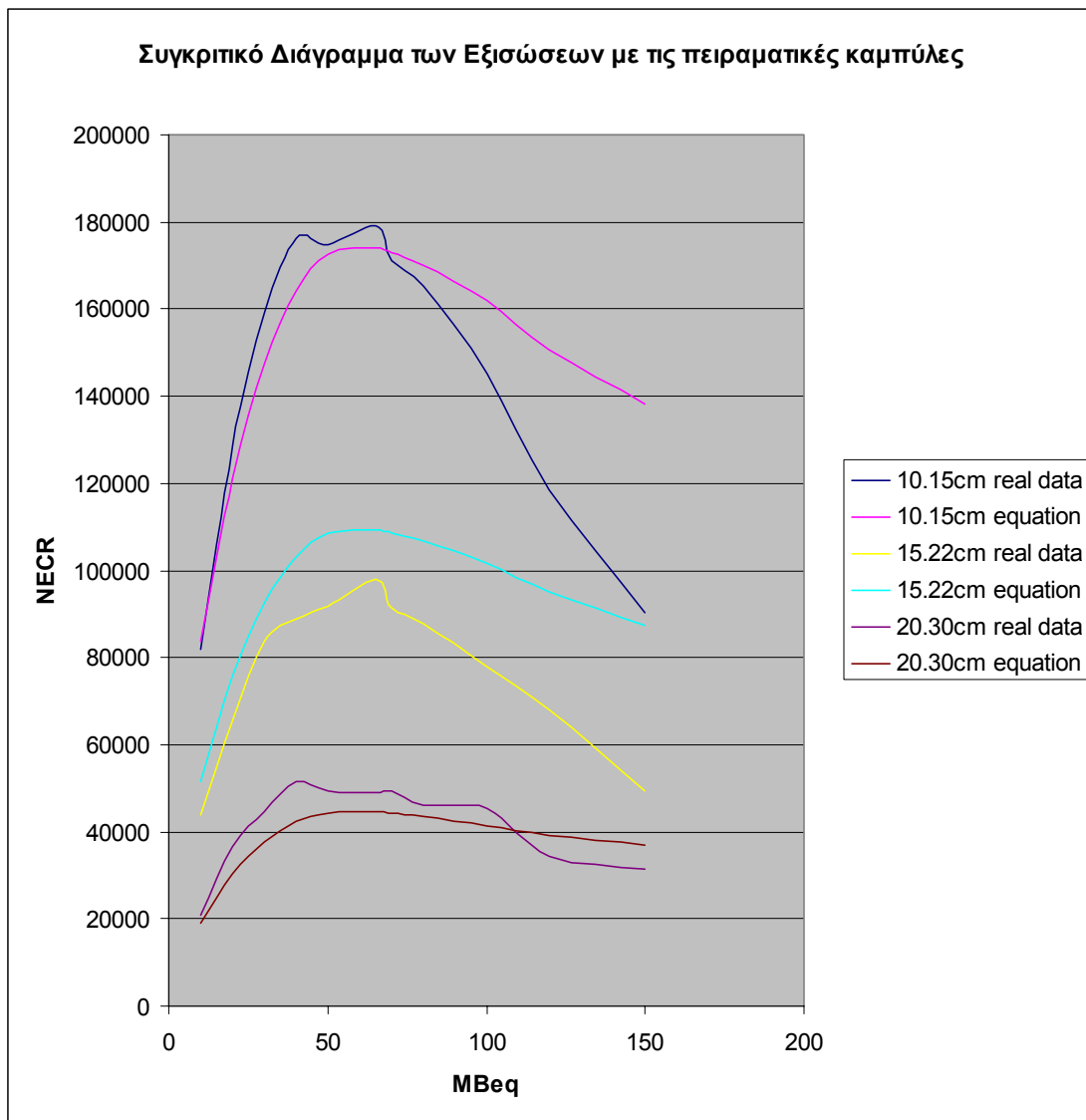
Το μέγιστο σφάλμα στον υπολογισμό των συντελεστών, σε σχέση με τις ξεχωριστές αναλυτικές εξισώσεις που υπολογίστηκαν για κάθε περίπτωση πληθυσμού, φτάνει το μέγιστο 8.9%. Οι αναλυτικές εξισώσεις με τη σειρά τους, εμφανίζουν μέγιστο σφάλμα στην περίπτωση των πιο εύσωμων ασθενών (όπως αναμενόταν) με τιμή 5,6%. Με αυτόν τον τρόπο δίνεται η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν είτε ξεχωριστές αναλυτικές εξισώσεις οι οποίες προκύπτουν από διαφορετικές προσομοιώσεις κάθε φορά, με καλύτερη ακρίβεια, είτε έχοντας τις συγκεντρωτικές εξισώσεις ενός μοντέλου, και με μια προσέγγιση να υπολογίζεται η καμπύλη του NECR για κάθε απαιτούμενη ακτίνα ομοιώματος και δοσολογία.

Ακτίνα Ομοιωμάτων:		10.15cm	15.22cm	20.30cm
Σημείο Βέλτιστου NECR(MBeq):	Real:	65	65	40
	Equation:	65	65	65

Το γεγονός ότι φαίνεται να υπάρχει μεγάλη απόκλιση από το σημείο βέλτιστου NECR δεν πρέπει να προκαλεί εντύπωση καθώς όπως προαναφέρθηκε στο ομοίωμα με ακτίνα 20.30cm παρουσιάστηκε μέγιστο στα 40MBeq αλλά με απόκλιση μόλις λιγότερο από 4% από την τιμή του NECR για τα 65MBeq και μπορεί να αποδοθεί στο σφάλμα που έχει η προσομοίωση. Γι' αυτό εξαιρετικά χρήσιμος είναι ο παρακάτω πίνακας ο οποίος δείχνει το εύρος των τιμών το οποίο εκτιμάται από τις εξισώσεις σε σχέση με τα πραγματικά δεδομένα, με βάση το κριτήριο του 90% του NECR.

Ακτίνα Ομοιωμάτων:		10.15cm	15.22cm	20.30cm
Εύρος τιμών για τις οποίες ισχύει ότι: NECR(MBeq)>90%MAX(NECR):	Real:	40-80	40-80	40-80
	Equation:	40-100	40-100	40-100

Τα αποτελέσματα από την μοντελοποίηση με τις παραπάνω εξισώσεις απεικονίζονται στο παρακάτω διάγραμμα και για τις 3 κατηγορίες ασθενών:



Παρατηρείται παραπάνω ότι η μεγαλύτερη απόκλιση παρουσιάζεται μετά από τα 100MBeq αφού πρόκειται για τιμές όπου τα δεδομένα από τις προσομοιώσεις ήταν λιγοστά και δεν επαρκούσαν για ικανοποιητική προσέγγιση. Επιπλέον, στην κατασκευή των προσεγγιστικών εξισώσεων δόθηκε έμφαση στα δεδομένα που βρίσκονται στην περιοχή βέλτιστου NECR και όχι τόσο στα άκρα του διαστήματος. Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη δεν ενδιέφερε τόσο ο ποσοτικός υπολογισμός του NECR αλλά η μελέτη και πρόβλεψη του διαστήματος όπου παρουσιάζεται μεγιστοποίησή του.

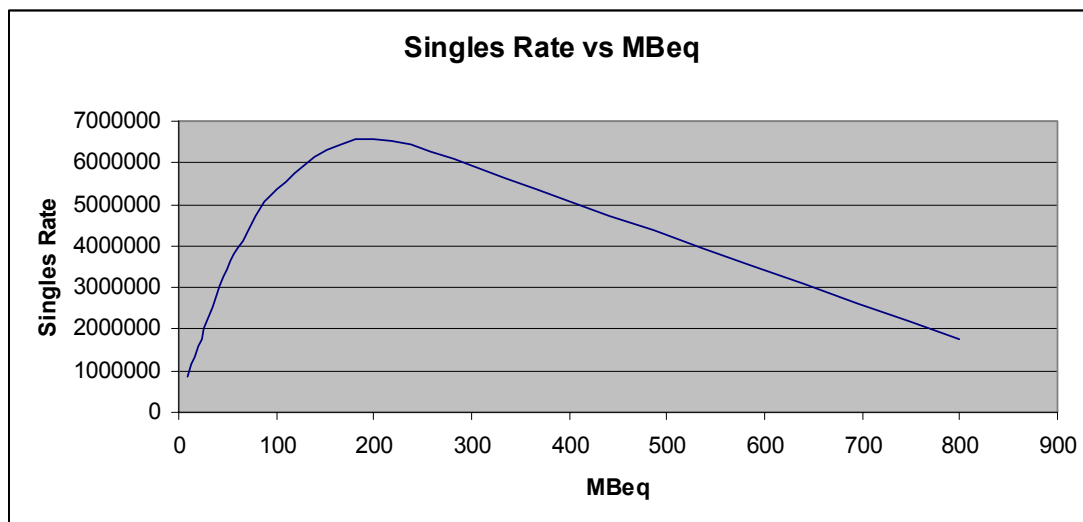
5.3.3. Γραμμική Πηγή

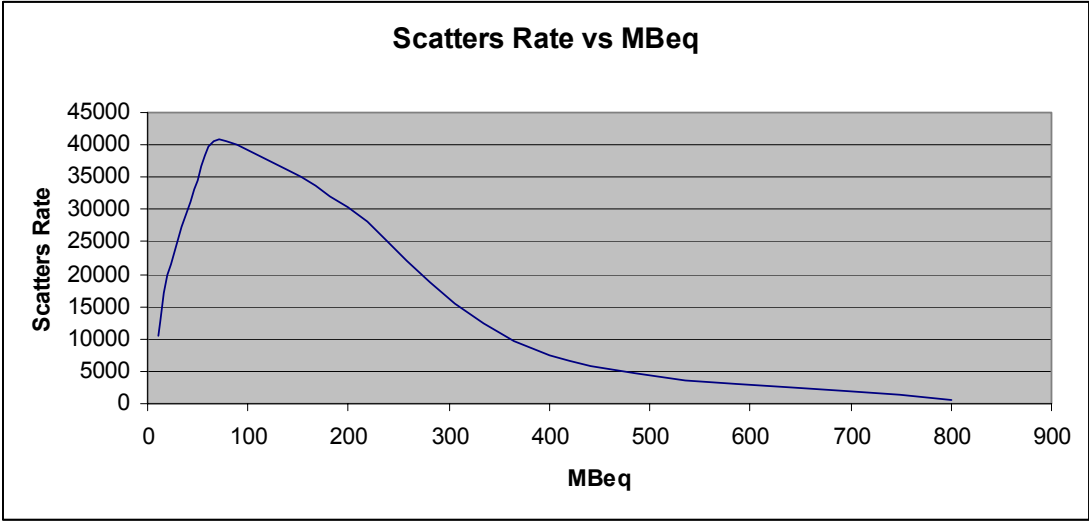
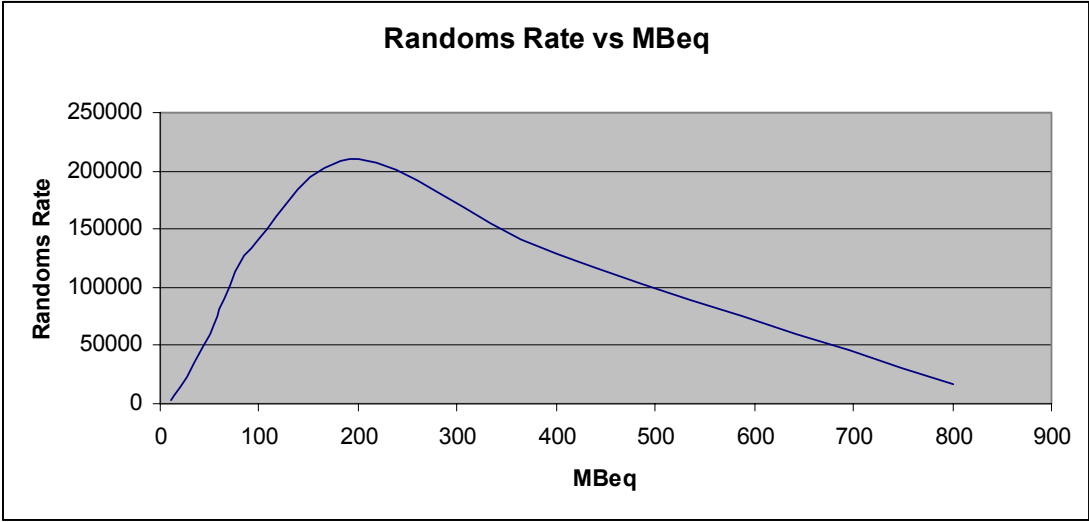
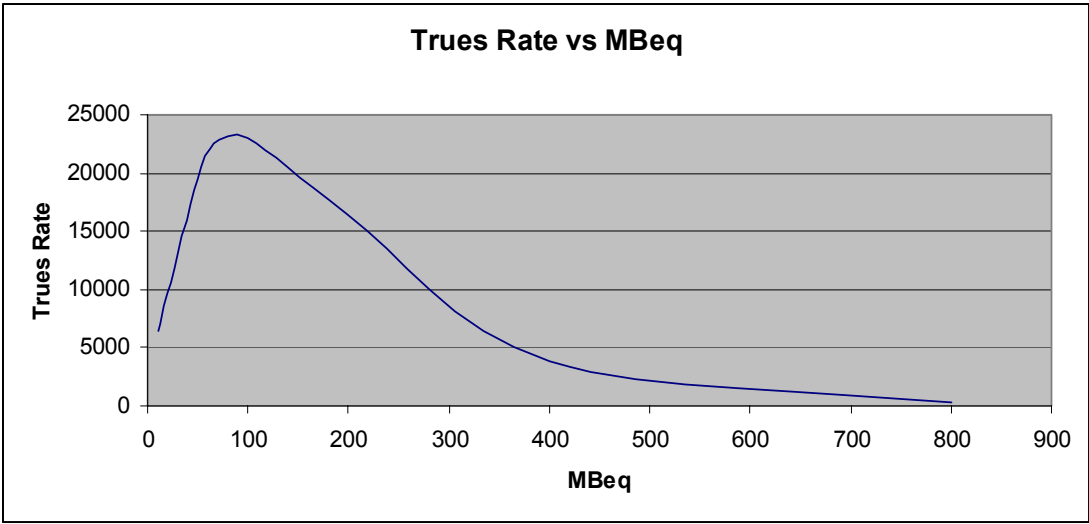
Μετά από την εκτέλεση της παραπάνω σειράς προσομοιώσεων, οι οποίες ήταν για σημειακή πηγή, αποφασίστηκε ότι αφού τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά, μπορούσε η μελέτη να συνεχιστεί και με μια γραμμική πηγή ραδιοϊσοτόπου μέσα στο ομοίωμα. Αυτό ήταν ένα βήμα περαιτέρω στην παρούσα μελέτη με μεγάλη σημασία, καθώς όσο αυξάνεται η πολυπλοκότητα του μοντέλου το οποίο προσομοιώνεται έχει μεγάλο ενδιαφέρον να παρατηρηθεί η απόκριση του συστήματος και εάν συνεχίζει η ίδια συμπεριφορά όταν μεταβάλλονται καθοριστικές παράμετροι όπως είναι η διάμετρος του ομοιώματος. Κι αυτό γιατί έτσι μπορεί να διαπιστωθεί καλύτερα η αξία του μοντέλου που χρησιμοποιείται και δημιουργούνται βάσιμες προϋποθέσεις για περαιτέρω μελέτη σε μοντέλα πιο σύνθετα και πιο αντιπροσωπευτικά με το ανθρώπινο σώμα (voxelized phantoms με attenuation maps). Η διαδικασία αυτή ακολουθήθηκε κατ' αυτόν τον τρόπο καθώς όσο αυξάνεται η πολυπλοκότητα του ομοιώματος, τόσο αυξάνεται και ο υπολογιστικός χρόνος ο οποίος απαιτείται για την διεξαγωγή των προσομοιώσεων, μια πολύ σημαντική παράμετρος όταν η εκτέλεση μιας και μόνο προσομοίωσης απαιτεί τουλάχιστον 1 ημέρα συνεχούς λειτουργίας σε έναν υπολογιστή (η χρήση συστημάτων cluster δεν ήταν ακόμα δυνατή κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας).

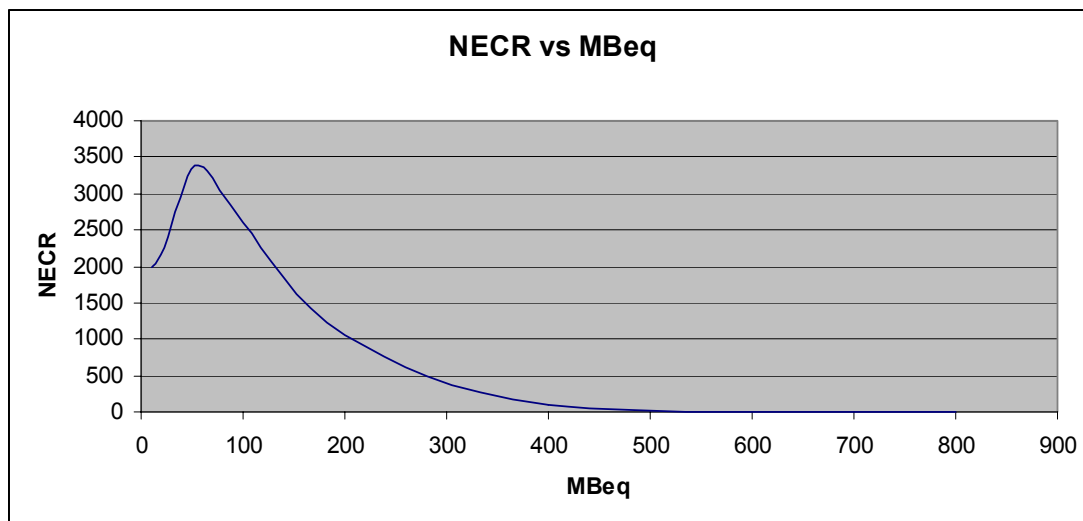
Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι μια γραμμική πηγή δεν αποτελεί ρεαλιστικό μοντέλο για την μοντελοποίηση κλινικών συστημάτων. Ο λόγος γι' αυτό είναι ότι δεν είναι δυνατόν σε κλινική εξέταση να εμφανιστεί περιοχή με ακριβώς την ίδια ενεργότητα σε όλο το οπτικό πεδίο (Field of View) του απεικονιστικού συστήματος PET. Όμως, ακριβώς επειδή πρόκειται για μια ακραία περίπτωση θεωρήθηκε σκόπιμο να εξεταστεί προκειμένου να μπορέσει να μελετηθεί καλύτερα η απόκριση του PET συστήματος και σε αυτή την περίπτωση.

Σε αντιστοιχία με την προηγούμενη σειρά προσομοιώσεων παρατίθενται στη συνέχεια τα αποτελέσματα της παρούσας σειράς προσομοιώσεων:

Κανονικοί Ασθενείς (ακτίνα κυλίνδρου 10.15cm): Singles, True, Randoms, Scatters Rate και NECR.







Παρατηρήθηκε σε αυτή τη σειρά προσομοιώσεων ότι υπάρχουν αρκετές ομοιότητες με την περίπτωση της σημειακής πηγής, η οποία αναλύθηκε στην ενότητα 5.3.2 στα παρακάτω σημεία:

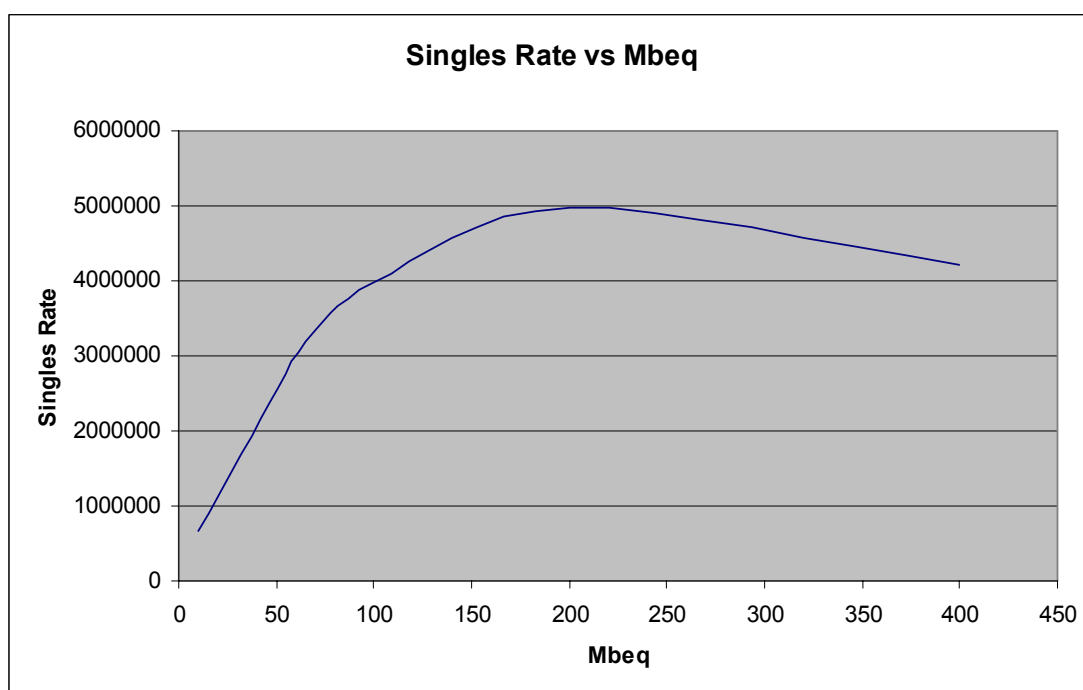
- 1) Ο ρυθμός των trues μειώνεται σε μικρότερη δοσολογία από ότι ο ρυθμός των randoms.
- 2) Ο ρυθμός των randoms ακολουθεί σχεδόν τον ρυθμό των singles.
- 3) Ο NECR ακολουθεί περίπου τον ρυθμό μέτρησης των trues.

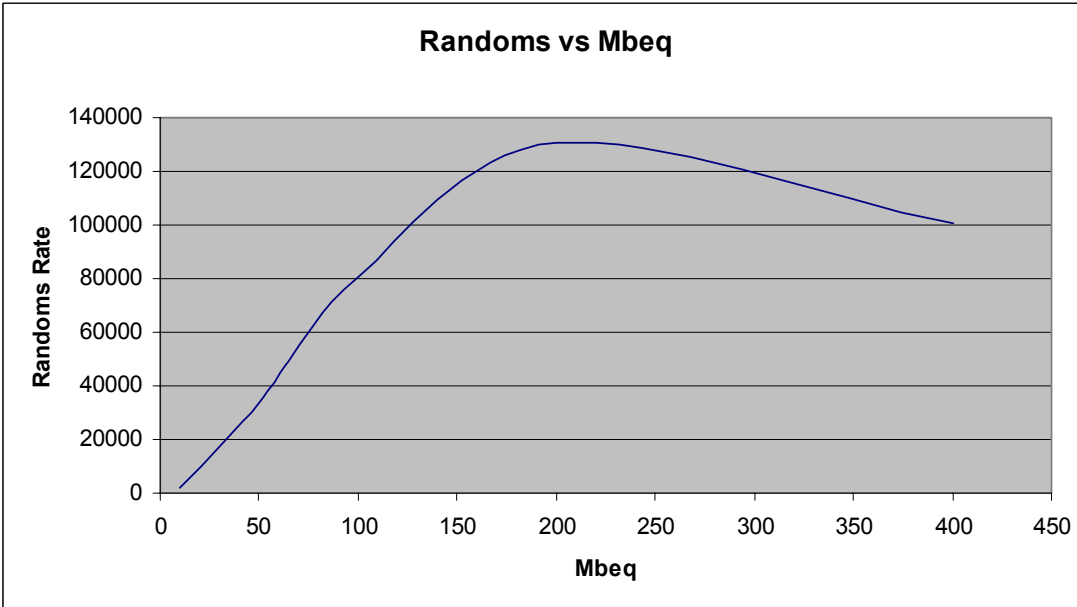
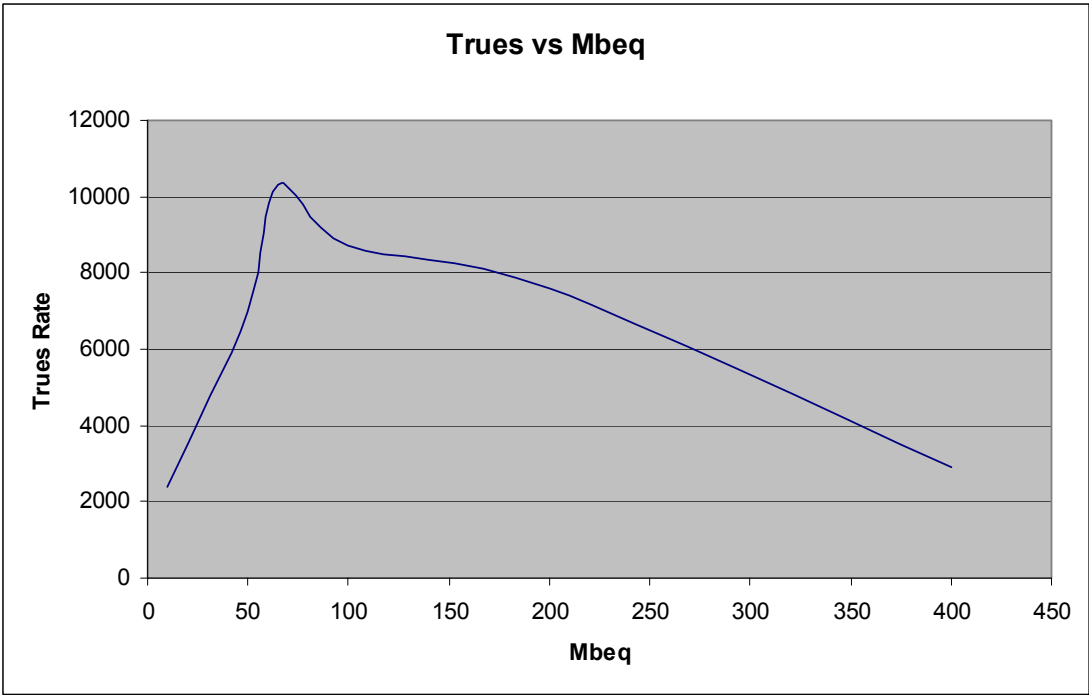
Παρατηρείται όμως και ένα αρκετά σημαντικό γεγονός, ότι ο NECR εμφανίζει το μέγιστό του σε πολύ κοντινό σημείο με αυτό της αντίστοιχης προηγούμενης σειράς προσομοιώσεων (60MBeq σε σχέση με τα 65MBeq και μάλιστα με μικρότερη από 1% διαφορά του μεγίστου με την τιμή του NECR στα 65MBeq εδώ). Στην περίπτωση όμως της σημειακής πηγής, παρότι έχει την μορφή της καμπύλης του ρυθμού των trues έχει ωστόσο την κορυφή του σε σημείο όπου τα trues δεν παρουσιάζουν μέγιστο. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο για την περαιτέρω διερεύνηση αυτού του φαινομένου.

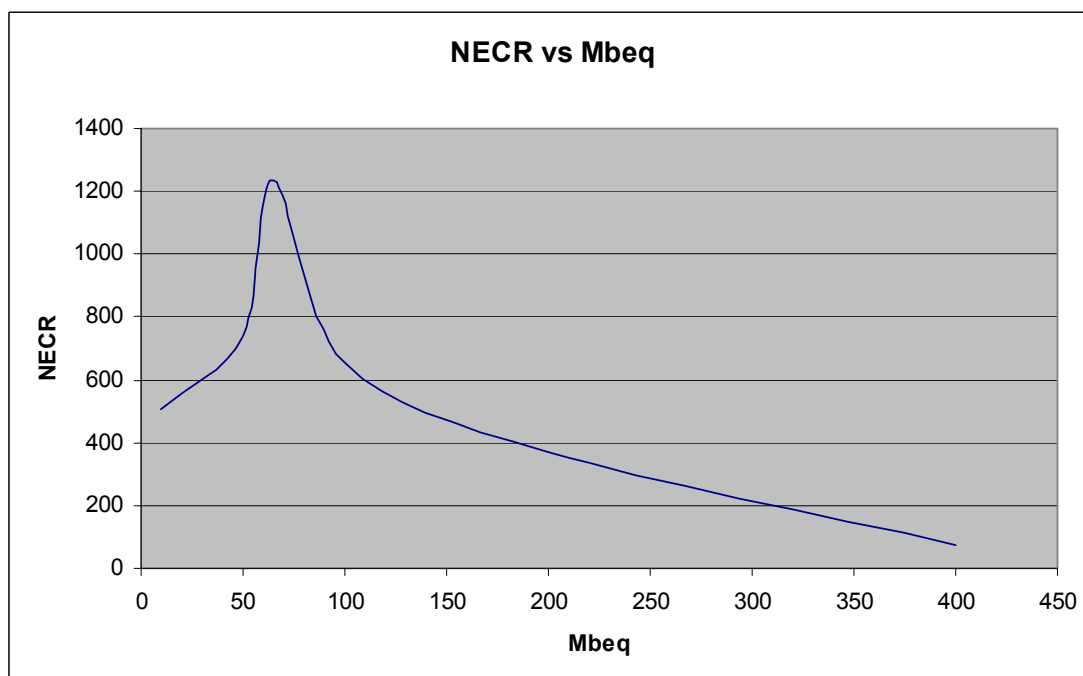
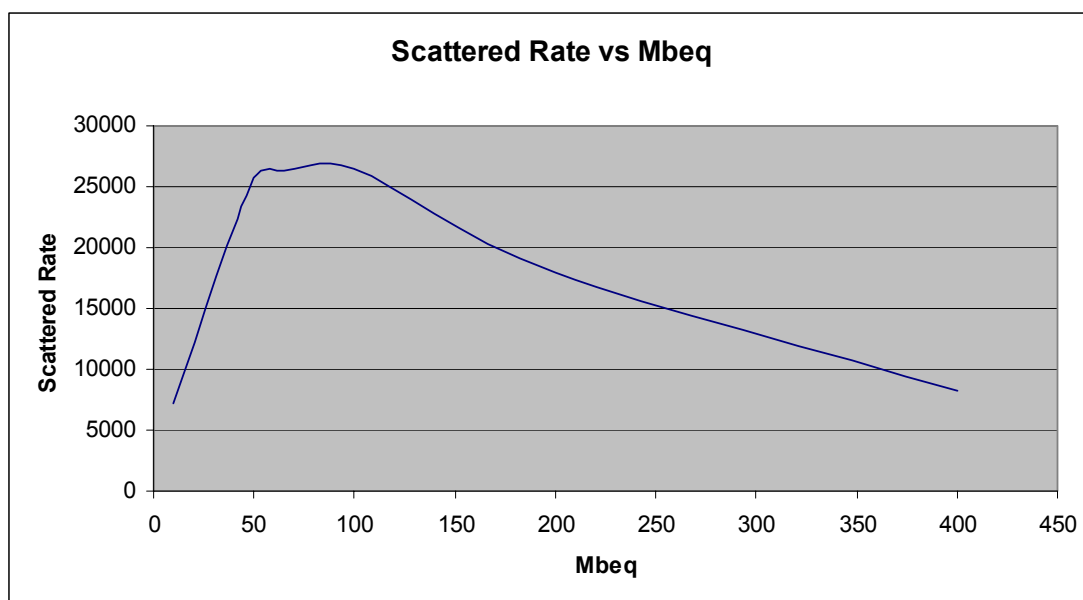
Από τις αναλυτικές μετρήσεις από αυτή την σειρά των προσομοιώσεων, παρατηρείται κάτι που δεν ίσχυε στην περίπτωση της σημειακής πηγής, ο ρυθμός των scatters είναι σε **όλες** τις προσομοιώσεις μεγαλύτερος από τον ρυθμό των trues. Το ίδιο συμβαίνει και για τα randoms (εκτός από την πρώτη προσομοίωση στα 10MBeq). Έτσι, συμπεραίνεται πλέον, ότι σημασία σε αυτή την περίπτωση έχει η αναλογία αυτών των μεγεθών, και η εξέλιξη αυτής της αναλογίας σε σχέση με την αύξηση των επιμέρους μεγεθών. Αυτό ακριβώς το μέγεθος μας δείχνει ο NECR, πότε δηλαδή έχουμε τη βέλτιστη ποιότητα σήματος, πότε δηλαδή το ωφέλιμο τμήμα του σήματος είναι αρκετά σημαντικότερο από τα υπόλοιπα τμήματα. Γι αυτό ακριβώς και είναι τόσο σημαντικό μέτρο αξιολόγησης της επίδοσης ενός συστήματος, καθώς όπως παρατηρείται και σε αυτήν την περίπτωση, μπορεί να υπάρχουν σημεία της χορηγούμενης δόσης όπου τα trues να μετρώνται με μεγαλύτερο ρυθμό, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι το σήμα έχει μεγαλύτερη αξία. Εξάλλου, αξίζει να σημειωθεί ότι αν και για τα randoms υπάρχει κάποιος έμμεσος τρόπος (delayed coincidence windows) που να τα μειώνει στις πραγματικές μετρήσεις στο PET, ωστόσο δεν υπάρχει αντίστοιχος τρόπος για τα scatters, τα οποία μετρώνται στο πραγματικό PET σαν trues. Αρκετά σημαντικό είναι ότι τα scatters στις περισσότερες μελέτες ομοιωμάτων διεθνώς παραλήπονται, είτε λόγω του ότι δεν υπάρχει τρόπος να μετρηθούν είτε λόγω του ότι τα θεωρούν ως πολύ λίγα σε σχέση με τον ρυθμό μέτρησης των υπόλοιπων μεγεθών.

Τέλος, σε σύγκριση με την προηγούμενη σειρά προσομοιώσεων, ο NECR πάλι παρουσιάζει μια μικρότερη βέβαια σε σχέση με πριν, αλλά αρκετά σημαντική ελαστικότητα ως προς το εύρος στο οποίο επιτυγχάνεται το 90% τουλάχιστον του μεγίστου του. Σε αυτήν την περίπτωση δηλαδή παρατηρήθηκε ότι ο NECR βρίσκεται περίπου πάνω από το 90% του μεγίστου του σε τιμές από 40MBeq έως 80MBeq (το αντίστοιχο διάστημα στη σημειακή πηγή ήταν από 35 έως 100MBeq). Επομένως υπάρχει πάλι μια αρκετά σημαντική ελαστικότητα του συστήματος και σε αυτή την περίπτωση, ώστε να δημιουργούνται οι προσδοκίες ότι ένα σύστημα μοντελοποίησης βασισμένο σε εξισώσεις οι οποίες προσεγγιστικά δίνουν τον ρυθμό του NECR να μπορούσε πιθανώς να ήταν αποδοτικό για την πρόβλεψη της βέλτιστης δόσης.

Λίγο Εύσωμοι Ασθενείς(ακτίνα κυλίνδρου 15.22cm): Singles, True, Randoms, Scatters Rate και NECR.



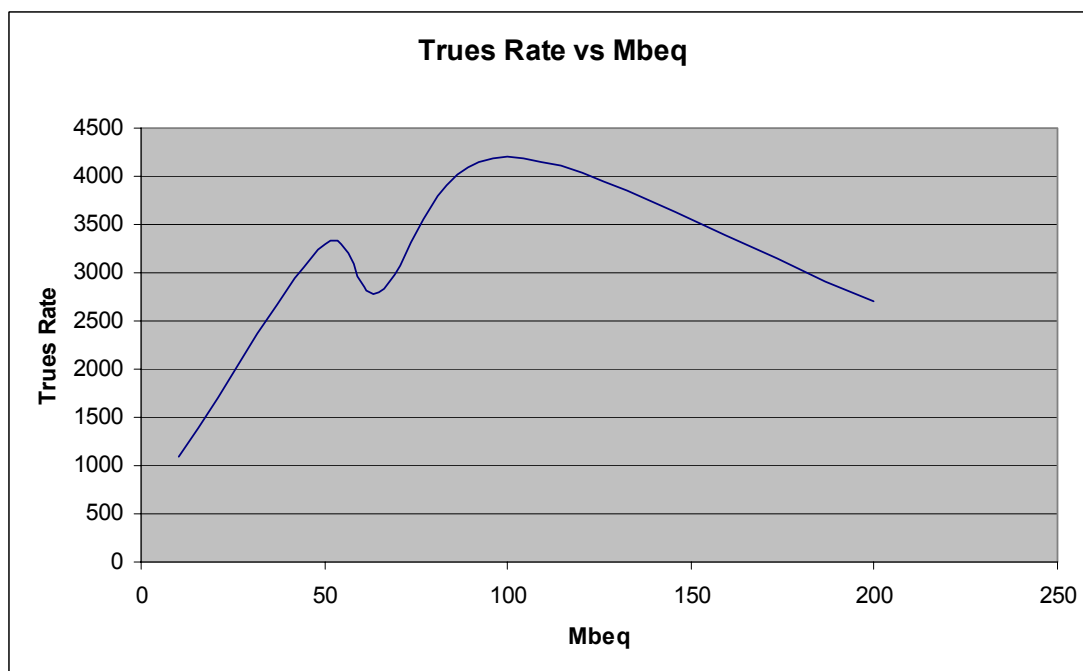
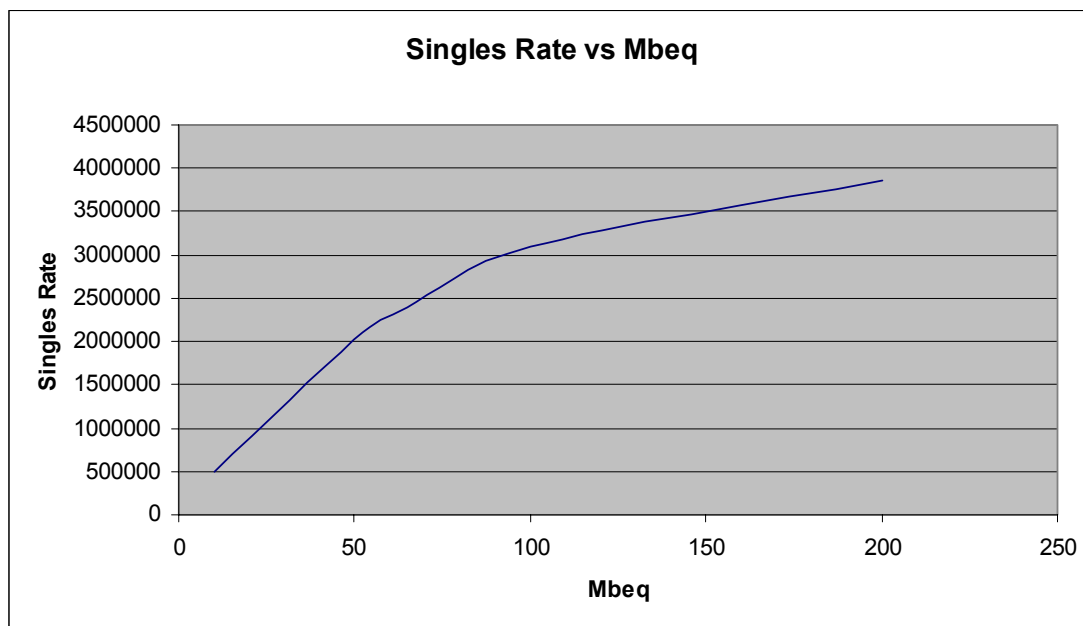


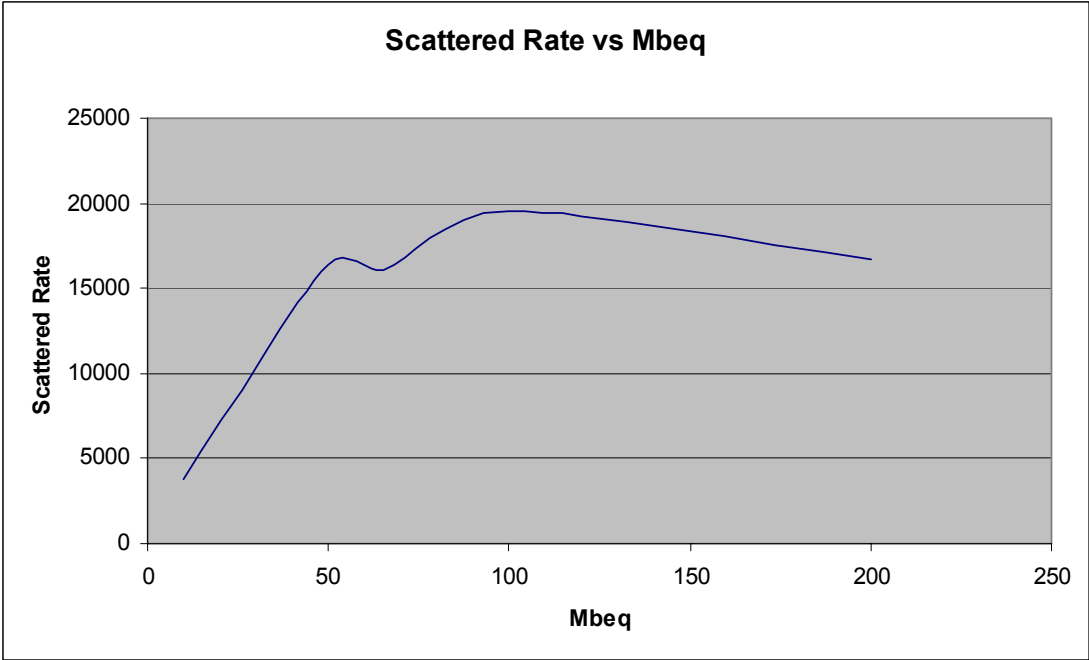
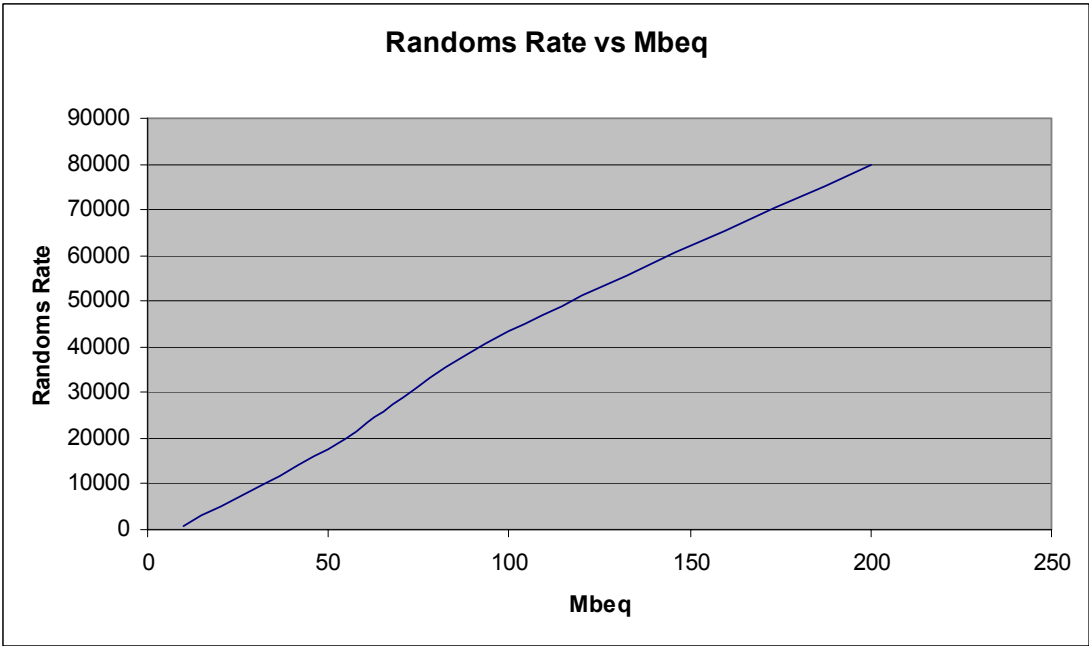


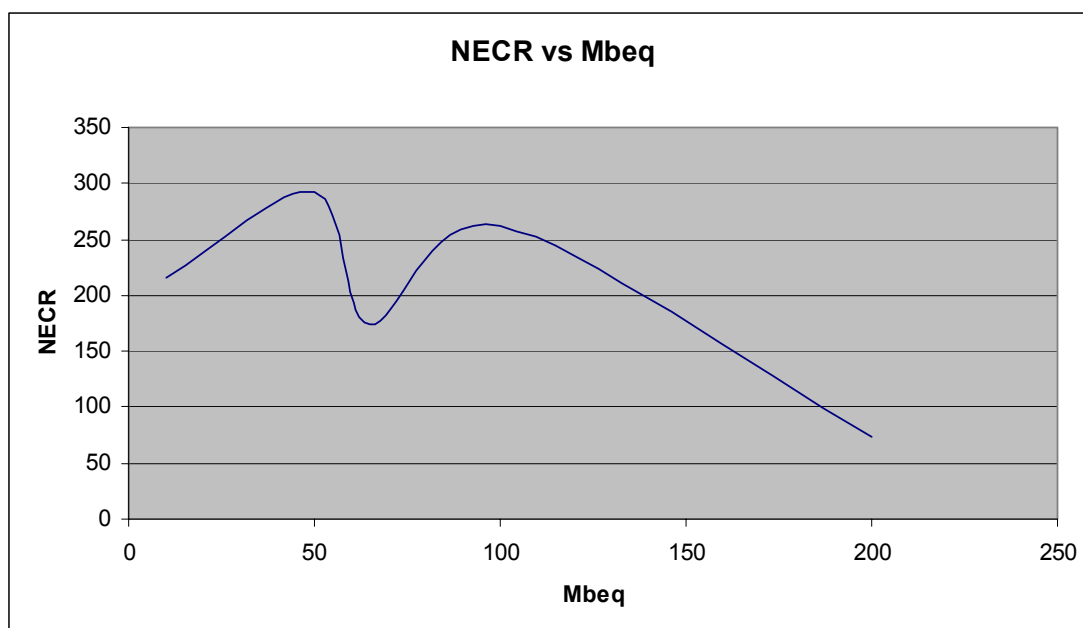
Σε αυτή τη σειρά προσομοιώσεων παρατηρούνται γενικώς ότι ειπώθηκε και στην περίπτωση της προηγούμενης πληθυσμιακής ομάδας ομοιωμάτων (με ακτίνα 10,15cm), όσον αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων μεγεθών που μετρώνται (singles, trues, randoms, scatters rate και NECR). Όμως υπάρχουν και σημαντικές διαφορές. Κυριότερη είναι ότι η αιχμή για τον NECR είναι πολύ πιο απότομη, και το εύρος του διαστήματος μέσα στο οποίο επιτυγχάνεται το 90% του μέγιστου NECR περιορίζεται σημαντικά. Αποτέλεσμα είναι να απαιτείται αρκετά πιο καλή προσέγγιση σε περίπτωση δημιουργίας ενός συστήματος μοντελοποίησης βασισμένο σε εξισώσεις. Αρκετά ενδιαφέρον ωστόσο προκαλεί το γεγονός ότι το συγκεκριμένο ομοίωμα εμφανίζει μέγιστο NECR ακριβώς στο ίδιο σημείο όπου εμφάνιζε το αντίστοιχο με σημειακή πηγή (τα 65MBeq). Η διαφορά ωστόσο του NECR στην προηγούμενη ακριβώς κατηγορία ήταν πάρα πολύ μικρή μεταξύ των 60 και 65MBeq (μικρότερη από 1% της τιμής του μεγίστου). Αυτή η παρατήρηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ακόμα και με γραμμική πηγή, το βέλτιστο για το συγκεκριμένο ομοίωμα, παρά τις αλλαγές στην διάμετρό του αλλά και στην πηγή, παραμένει το

ίδιο και δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Πάλι βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι ο ρυθμός των scatters είναι αρκετά μεγαλύτερος για όλες τις προσομοιώσεις οι οποίες εκτελέστηκαν αλλά σημαντικά μικρότερος σε σχέση με το ομοίωμα της προηγούμενης περίπτωσης, κάτι που είναι σύμφωνο με την διεθνή βιβλιογραφία, όπου υποστηρίζεται ότι όσο μεγαλώνει ο όγκος του ασθενή τόσο μειώνεται και η επίδραση των scatters στις απεικονίσεις, καθώς τα περισσότερα scatters δεν μπορούν να φύγουν από το σώμα του ασθενή και απορροφώνται μέσα σε αυτό.

Περισσότερο Εύσωμοι Ασθενείς(ακτίνα κυλίνδρου 20.3cm): Singles, True, Randoms, Scatters Rate και NECR.

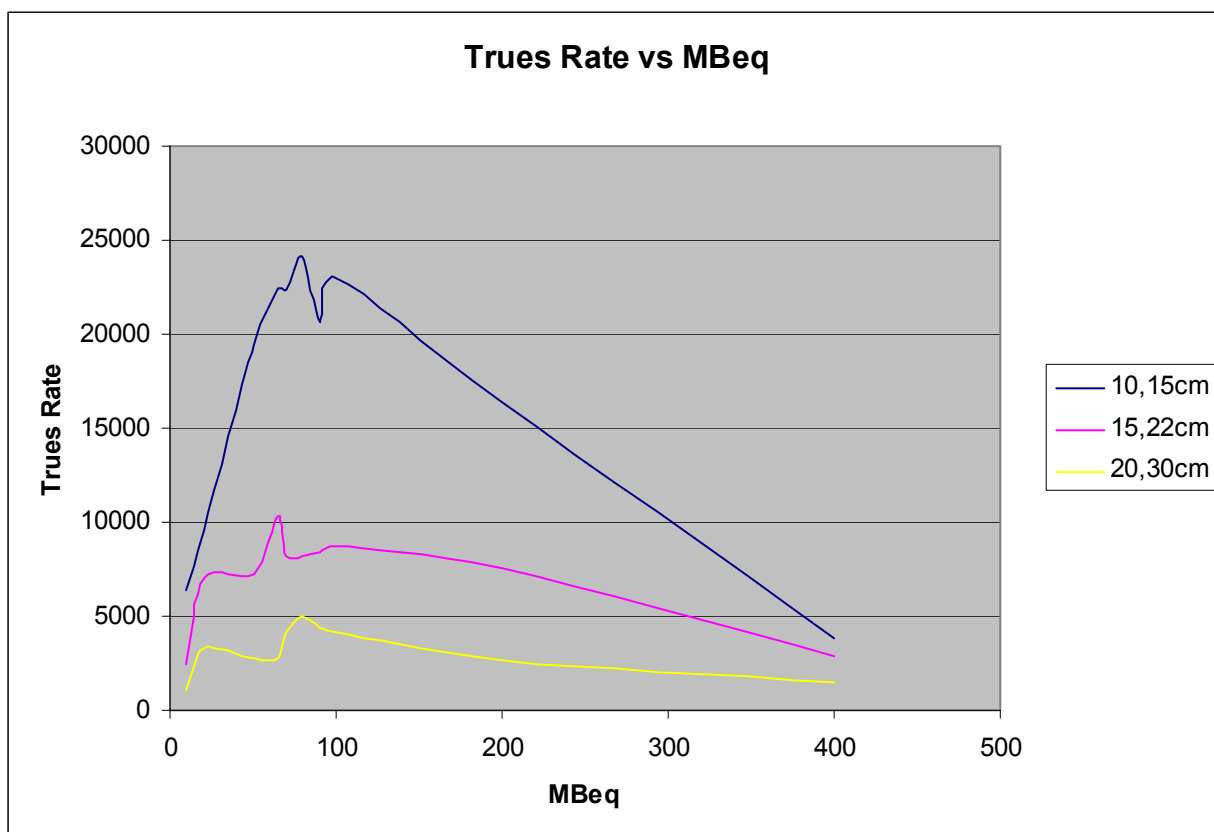
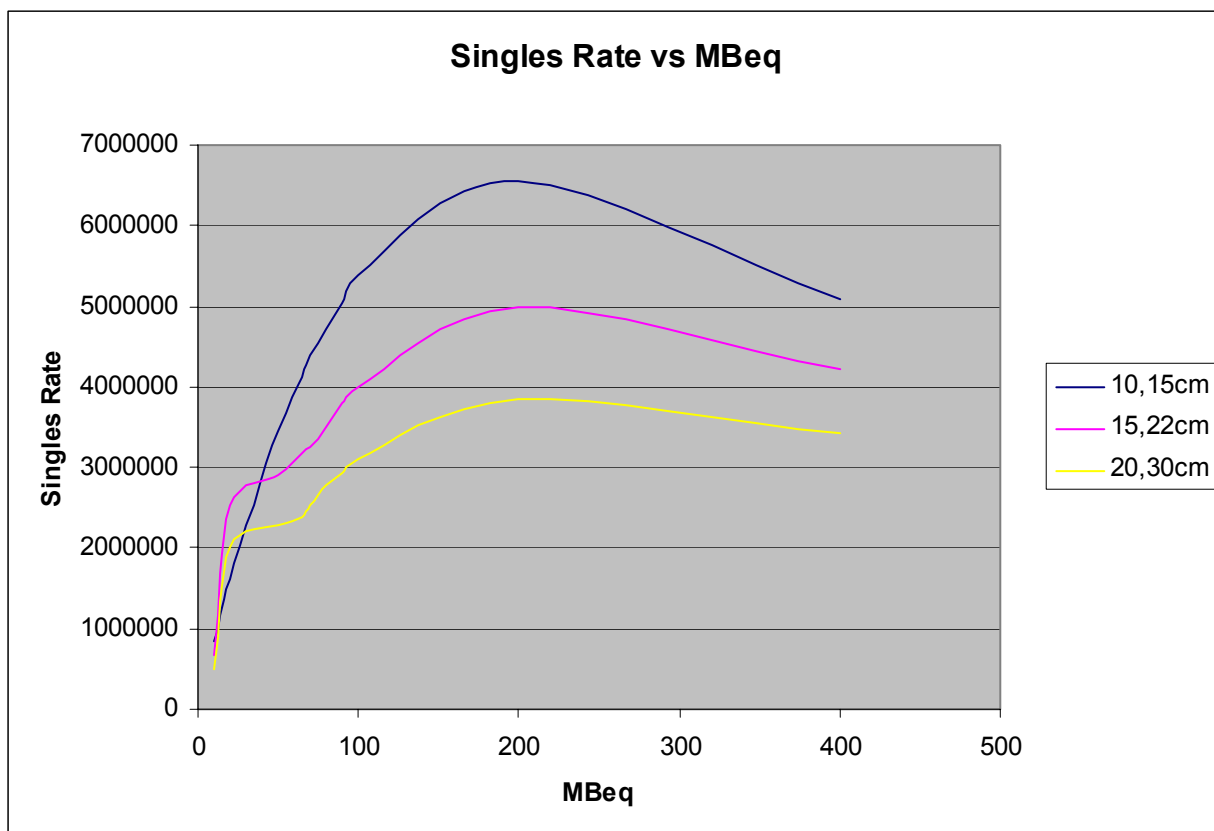


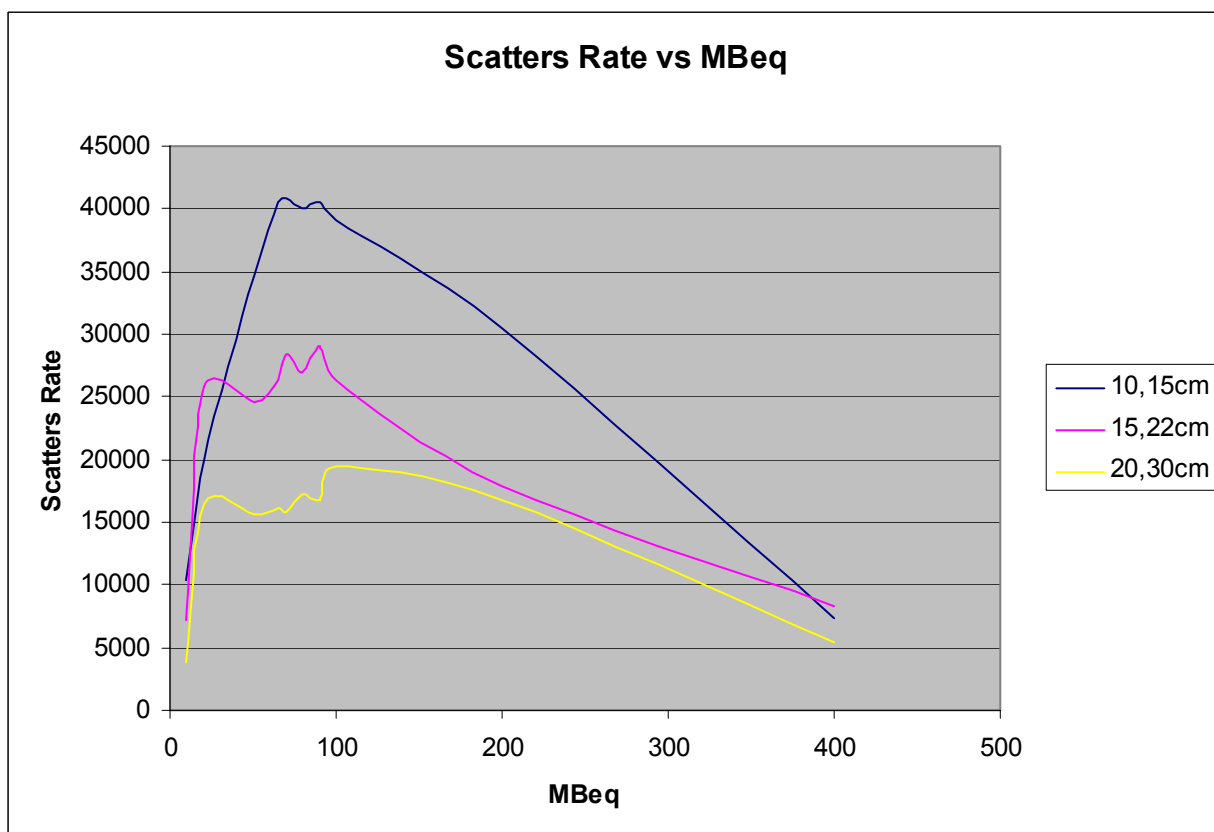
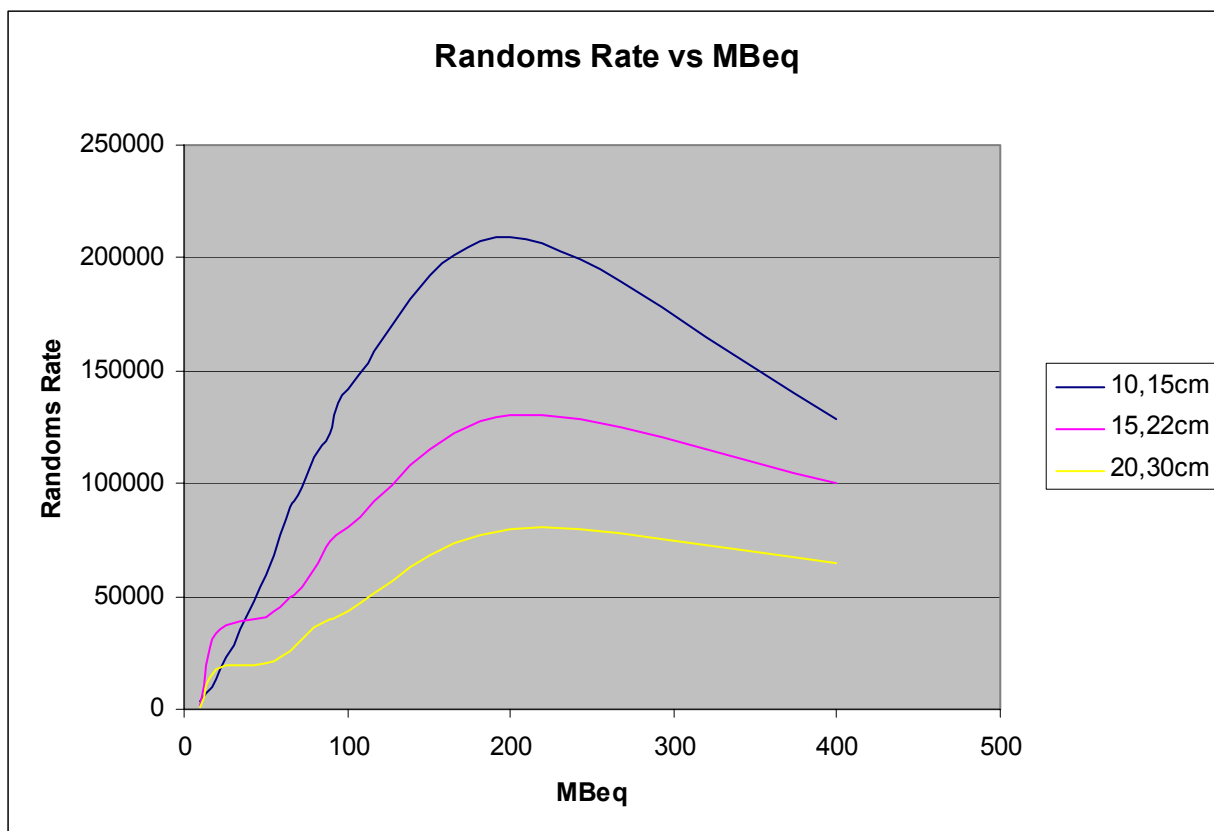


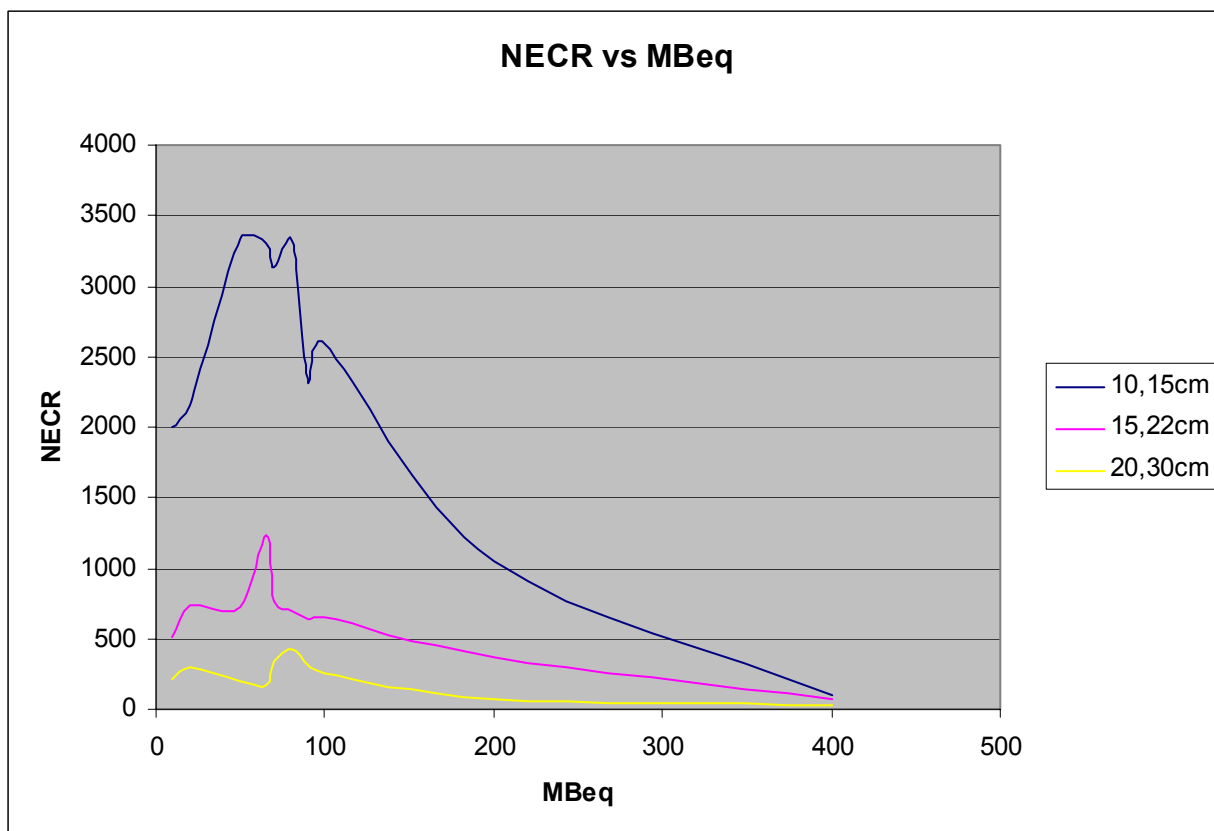


Δυστυχώς σε αυτή την τελευταία σειρά προσομοιώσεων εμφανίστηκε μια «απρόβλεπτη» συμπεριφορά της απόκρισης του συστήματος κατά την εκτέλεση των προσομοιώσεων στα 65MBeq το οποίο θεωρήθηκε ότι είναι σφάλμα του λογισμικού προσομοίωσης. Ωστόσο, στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι έτσι είναι πραγματικά η απόκριση του συστήματος. Η απόκλιση αυτή από τα αναμενόμενα αποτελέσματα ευτυχώς δεν επηρέασε τα γενικά συμπεράσματα τα οποία εξακολουθούν και ισχύουν σε αυτή την περίπτωση. Δηλαδή ο ρυθμός των scatters εξακολουθεί και είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των trues σε όλες τις εκτελέσεις των προσομοιώσεων και ομοίως και τα randoms (με εξαίρεση την πρώτη προσομοίωση με δοσολογία στα 10MBeq). Παρατηρήθηκε και πάλι το ίδιο σημείο κορεσμού του συστήματος όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις, αλλά και ότι ο ρυθμός των scatters είχε μειωθεί και άλλο σε σχέση με την προηγούμενη σειρά προσομοιώσεων σε λιγότερο εύσωμους ασθενείς, επιβεβαιώνοντας για άλλη μια φορά τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας για μείωση των scatters όσο αυξάνεται ο όγκος του εξεταζόμενου ασθενή. Το σημείο του μεγίστου NECR ωστόσο μεταβλήθηκε αυτή τη φορά αρκετά (50MBeq) σε σχέση με όλες τις προηγούμενες σειρές των προσομοιώσεων, έχοντας ακόμα πιο μικρό εύρος διαστήματος όπου ο NECR να είναι μεγαλύτερος από το 90% του μεγίστου του.

Μια συγκριτική απεικόνιση της απόκρισης του συστήματος σε σχέση με τους ρυθμούς των Singles, Trues, Randoms, Scatters και NECR σε σχέση με την χορηγούμενη δόση απεικονίζεται παρακάτω:







Ακτίνα Ομοιωμάτων:	10.15cm	15.22cm	20.30cm
Σημείο Βέλτιστου NECR(MBeq):	50	65	80

Ακτίνα Ομοιωμάτων:	10.15cm	15.22cm	20.30cm
Εύρος τιμών για τις οποίες ισχύει ότι: NECR(MBeq)>90%MAX(NECR):	50-80	60-68	75-85

Η εξαγωγή όμως εξισώσεων στην περίπτωση της γραμμικής πηγής αποτελεί ένα πιο πολύπλοκο θέμα από ότι στην σημειακή πηγή και δεν είναι αρκετά εύκολη ,ειδικά εξαιτίας της απρόβλεπτης συμπεριφοράς του συστήματος στους ιδιαίτερα εύσωμους ασθενείς και θα πρέπει να διερευνηθεί. Ωστόσο, αρκετά σημαντική είναι η παρατήρηση ότι οι εξισώσεις που δόθηκαν στην περίπτωση 5.3.2 με την σημειακή πηγή, μπορούν να εφαρμοστούν και σε αυτή την περίπτωση της γραμμικής πηγής, για την εύρεση του μεγίστου, με ακρίβεια περισσότερο από 92% για τις δύο πρώτες περιπτώσεις αλλά ουσιαστικά αποτυγχάνει να προβλέψει την τρίτη περίπτωση. Περαιτέρω ανάλυση και περισσότερες σειρές προσομοιώσεων θα απαιτηθούν προκειμένου να μπορέσουν να εξαχθούν εξισώσεις οι οποίες στη γενική

περίπτωση να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπάρξουν συμπεράσματα με ακρίβεια μεγαλύτερη του 90% γενικότερα, ώστε να επιτυγχάνεται σε όλες τις περιπτώσεις η πρόβλεψη του μέγιστου NECR.

Ωστόσο, όπως σημειώθηκε και νωρίτερα, ένα τέτοιο ομοίωμα αποτελεί μια ακραία περίπτωση η οποία δεν είναι ρεαλιστική. Είναι όμως ένα καλό μοντέλο για να μελετηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό η μεταβολή στην απόκριση του συστήματος, όταν υπάρχει υψηλή ή συγκρίσιμη συγκέντρωση στα άκρα του οπτικού πεδίου του συστήματος, σε σχέση με αυτήν στο κέντρο του οπτικού πεδίου.

5.4. Γενικότερα συμπεράσματα- Προτάσεις

Με τις παραπάνω προσομοιώσεις διαπιστώθηκε ότι όντως ο NECR έχει ένα συγκεκριμένο εύρος διαστήματος δοσολογίας κατά το οποίο παρατηρείται το μέγιστό του. Η αυξανόμενη δόση δεν επιτυγχάνει τα καλύτερα αποτελέσματα, ακόμα και σε περιπτώσεις αρκετά εύσωμων ασθενών. Επίσης, τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά (όπως ο όγκος) του ασθενή έχουν καθοριστική σημασία στην επίδοση ενός PET συστήματος. Όμως παρά την μείωση των απόλυτων τιμών των ρυθμών (όπως ο ρυθμός των trues), η περιοχή βέλτιστης απόδοσης του συστήματος παραμένει να είναι σε συγκεκριμένο εύρος τιμών της χορηγούμενης δόσης. Η ακριβής όμως βέλτιστη χορηγούμενη δόση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα διαφορετικά κάθε φορά χαρακτηριστικά του ασθενή. Γι' αυτό και είναι απαραίτητη η ξεχωριστή μελέτη κάθε περίπτωσης ώστε να μπορούν να εξαχθούν περισσότερο ακριβή συμπεράσματα. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι είναι δυνατόν να υπάρχει μια αρκετά καλή πρόβλεψη της απόκρισης ενός PET συστήματος με χρήση αριθμητικών μεθόδων, βασισμένων στα δεδομένα των προσομοιώσεων, ώστε να επιτυγχάνεται ο βέλτιστος ρυθμός του NECR. Τέτοιες μεθοδολογίες μπορούν να αποτελέσουν την αρχή μιας διαφορετικής προσέγγισης και του τρόπου – πρωτοκόλλου με το οποίο χορηγούνται μέχρι τώρα τα ραδιοϊσότοπα στον ασθενή, καθώς και στον χρόνο απορρόφησης που αναμένεται να υπάρχει η βέλτιστη απόδοση ως προς την απεικόνιση.

Είναι σχεδόν βέβαιο ότι μετά από τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με έναν επιπλέον μεγάλο αριθμό προσομοιώσεων, είναι μάλλον εφικτή η δημιουργία μιας μοντελοποίησης του απεικονιστικού συστήματος PET ώστε να μπορεί να δίνει με αρκετή αξιοπιστία μια ικανή πρόβλεψη για την βέλτιστη χορηγούμενη δοσολογία σε ασθενείς. Όμως, κάτι τέτοιο για να δημιουργηθεί, απαιτούνται οι δοκιμές σε πολύ περισσότερα ομοιώματα (phantoms) κυρίως μεγαλύτερης πολυπλοκότητας (voxelized και με attenuation maps), ώστε να μπορούν να είναι αντιπροσωπευτικά μιας κατηγορίας πληθυσμού ασθενών.

Για να επιτευχθεί όμως η πραγματοποίηση τόσο μεγάλης πολυπλοκότητας και ανάλυσης μελέτης, απαιτείται πάρα πολύ μεγάλη υπολογιστική ισχύς (κάτι που μπορεί να προσφέρει ένα σύστημα cluster).

Οι εξισώσεις όμως που θα προκύψουν από μια τέτοια μελέτη θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως «οδηγοί» για την δημιουργία ενός περισσότερο αποδοτικού συστήματος, το οποίο μπορεί να βασίζεται και σε ένα νευρωνικό δίκτυο. Κάτι τέτοιο όμως απαιτεί πολύ μεγαλύτερη μελέτη και έρευνα, κάτι που είναι πέραν των στόχων της παρούσας μελέτης.

Μετά από την εκτέλεση των προσομοιώσεων αυτών και την δημιουργία του μοντέλου προσομοίωσης, θα μπορούσε να ελεγχθεί η ποιότητα των αποτελεσμάτων από τις προσομοιώσεις σε κλινικό επίπεδο, με την εισαγωγή ομοιωμάτων σε PET συστήματα και της μέτρησης των ρυθμών των trues, randomness, singles ώστε να διασταυρωθούν τα θεωρητικά με τα πειραματικά αποτελέσματα. Έτσι θα μπορούσε να υπάρχει και ένα feedback και να γίνει καλύτερη διόρθωση του συστήματος το οποίο θα έχει δημιουργηθεί. Τέλος, με την εισαγωγή παραμέτρων όπως κάποια ογκομετρικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή, θα μπορεί το σύστημα να προσομοιώνει όσο γίνεται καλύτερα την απόκριση του συστήματος, βασισμένο στα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ασθενή αποφασίζοντας έτσι ποια πιθανώς να είναι η βέλτιστη δόση.

Όσον αφορά την αποδοτικότερη σχεδίαση ενός PET συστήματος, αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση ενός συστήματος αυτόματης προσαρμογής του δακτυλίου των ανιχνευτών του PET γύρω από τον ασθενή, όπως για παράδειγμα με χρήση αυτόματου συστήματος στόχευσης laser (κάτι που χρησιμοποιείται ήδη στους πλέον σύγχρονους CT τομογράφους) μπορεί και να επιφέρει καλύτερη απαλοιφή στα scatters, τα οποία μέχρι στιγμής είναι πολύ δύσκολο να αποφευχθούν από τα συμβατικά συστήματα PET. Και πάλι όμως η μελέτη της απόδοσης και επίδοσης ενός τέτοιου συστήματος προτείνεται για γενικότερη έρευνα και μελέτη.

Βιβλιογραφία

1. **“Optimizing Injected Dose in Clinical PET by Accurately Modeling the Counting-Rate Response Functions Specific to Individual Patient Scans.”**
Charles C. Watson, PhD1; Michael E. Casey, PhD; Bernard Bendriem, PhD; Jonathan P. Carney, PhD; David W. Townsend, PhD; Stefan Eberl, PhD; Steve Meikle, PhD; and Frank P. DiFilippo, PhD. **Journal of Nuclear Medicine** **2005; 46:1825–1834.**
2. **“Μοντελοποίηση Κλινικών Τομογραφικών Συστημάτων με Χρήση του Monte Carlo πακέτου Λογισμικού Προσομοίωσης Gate”**, Διπλωματική Εργασία Νικόλα Καρακατσάνη HMMY, Ε.Μ.Π. 2005.
3. **Evaluation of Clinical PET Count Rate Performance.** Charles C. Watson, *Senior Member, IEEE*, Michael E. Casey, *Senior Member, IEEE*, Thomas Beyer, Thomas Bruckbauer, David W. Townsend, *Senior Member, IEEE*, and David Brasse. *IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE*, VOL. 50, NO. 5, OCTOBER 2003
4. Δικτυακός Τόπος για την Φυσική του PET από το Πανεπιστήμιο του Michigan: http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/
5. **“The History of Positron Emission Tomography”**. Ronald Nutt, PhD CTI PET Systems, Knoxville, TN. *Molecular Imaging and Biology* Vol. 4, No. 1, 11–26. 2002

