

RECONSTRUCTION D'IMAGES EN TOMOGRAPHIE
D'ÉMISSION PAR POSITRONS AVEC TEMPS DE VOL
ULTRA-PRÉCIS

par

Maxime Toussaint

Thèse présentée au Département d'informatique
en vue de l'obtention du grade de philosophiæ doctor (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, 10 décembre 2021

Le 10 décembre 2021

Le jury a accepté la thèse de Maxime Toussaint dans sa version finale

Membres du jury

Professeur Jean-Pierre Dussault
Directeur
Département d'informatique

Professeur Roger Lecomte
Codirecteur
Département de médecine nucléaire et radiobiologie

Professeur Pierre-Marc Jodoin
Membre interne
Département d'informatique

Andrew Reader
Professeur
Membre externe
Département d'ingénierie biomédicale
King's College London

Professeur Djemel Ziou
Président-rapporteur
Département d'informatique

Sommaire

La tomographie d'émission par positrons (TEP) est une modalité de l'imagerie médicale qui permet de caractériser des processus biologiques *in vivo* dans un sujet. Depuis l'introduction de cette modalité, la formation de l'image TEP a toujours reposé sur des méthodes inverses. Ces méthodes sont nécessaires puisque la résolution temporelle des détecteurs TEP est insuffisante pour permettre la formation directe de l'image d'intérêt. Or, même sans avoir une telle résolution temporelle, l'introduction de cette information, dénommée temps de vol (TDV), dans le processus de reconstruction engendre une multitude de bénéfices qui améliorent la qualité des images reconstruites. L'importance de ces bénéfices étant corrélée à la résolution TDV de la caméra TEP, il n'est pas étonnant que le développement de détecteurs TEP rapides soit une branche active de recherche. Dans la dernière décennie, plusieurs percées en instrumentation ont permis d'améliorer significativement la résolution TDV des caméras TEP, au plus grand bénéfice de la qualité des images TEP. Ces avancées sont prometteuses au point que l'atteinte d'une résolution ultra-précise en TDV, suffisante pour permettre la formation directe de l'image TEP, n'est qu'une question de temps pour une partie de la communauté scientifique. Cependant, l'écart à couvrir pour atteindre une telle résolution reste important et beaucoup d'efforts sont investis pour l'atteindre.

Cette thèse étudie donc le problème de reconstruction des images TEP dans le contexte de résolution ultra-précise en TDV. Les objectifs de cette étude sont d'établir une meilleure compréhension des bénéfices possibles dans la perspective qu'une telle résolution pourra être atteinte et de déterminer si un nouveau modèle de reconstruction de l'image TEP pourrait être développé pour mieux exploiter la résolution ultra-précise en TDV. Une telle résolution TDV n'est pas pour l'instant disponible,

SOMMAIRE

alors cette étude se base sur des données simulées pour atteindre ces objectifs.

Cette étude du cas extrême où la résolution TDV serait ultra-précise a permis de mettre en lumière les conditions nécessaires pour l'atteindre, mais aussi les bénéfices qu'elle conférerait à l'imagerie TEP. Dans un premier temps, l'importance de la correction de la profondeur d'interaction dans les détecteurs TEP a été mise en évidence par l'introduction d'un nouveau modèle pour caractériser le processus statistique du TDV. Ensuite, l'effet bénéfique du TDV sur la limite de la résolution spatiale qu'une caméra TEP peut atteindre a été démontré. Pour finir, un nouveau modèle de reconstruction d'images TEP est présenté comme une solution potentielle pour s'attaquer au problème de reconstruction d'images TEP lorsqu'il y a peu de données. Ce modèle repose sur la résolution ultra-précise en TDV pour exploiter une paramétrisation avec plus de degrés de liberté que l'approche standard. Ainsi, les résultats présentés dans cette thèse indiquent que le changement de paradigme induit par l'accès à une résolution ultra-précise en TDV dans le processus de reconstruction ouvre la voie à des innovations qui pourraient bonifier significativement l'imagerie TEP.

Mots-clés: Tomographie d'émission par positrons ; Temps de vol ; Méthode itérative ; Modélisation ; Simulation.

Remerciements

Ce doctorat fut un défi difficile à relever et j'ai douté plus d'une fois de ma capacité à mener à terme ce projet. Je suis presque certain que sans l'appui de ceux qui m'ont entouré durant cette période, je n'aurais pas réussi à produire la thèse que vous avez entre les mains. J'espère que ces quelques mots que j'immortalise ici vont transmettre au moins une fraction de toute la gratitude que j'ai envers ceux qui m'ont appuyé pendant mon doctorat.

Pour commencer, j'aimerais remercier mes superviseurs Jean-Pierre Dussault et Roger Lecomte. Non seulement ils ont été des mentors de qualité pour affiner mes instincts de chercheur, ils m'ont aussi souvent conseillé sur des problèmes d'ordre personnel. Messieurs, vos instincts aiguisés m'ont toujours impressionné et vous représentez, encore à ce jour, des sommets que je désire atteindre. J'espère que j'ai réussi à vous rendre fier de mes progrès et que je ne vous ai pas causé trop de soucis. J'ai apprécié l'appui professionnel et moral que vous m'avez donné tout au long de cette thèse et je vais garder précieusement en mémoire notre longue épopée.

Faire de la recherche, ça ne se fait pas que dans sa tête : elle se fait dans un local peuplé de collègues qui partagent ce désir d'explorer l'inconnu et cette passion pour la recherche. Ces collègues deviennent souvent des amis et des complices dans les hauts et des bas de la recherche : réussir à publier des résultats, la procrastination, le stress de conférence, etc. Au cours de ma thèse, j'ai été membre de deux groupes de recherche et je vais garder un tendre souvenir des interactions que j'ai eu avec mes collègues dans chacun des deux.

Le BISOUS, soit le Bureau d'Imagerie, de Simulation et d'Optimisation de l'UdeS, a été mon point d'attache principal lors de la thèse et, comme il se doit, un endroit agréable pour faire de la recherche. Je tiens à remercier mes collègues Bisounours

REMERCIEMENTS

pour les bons souvenirs : Grosbisou, Maminours, Grostaquin, Ti'coquine, Grosfasol, Groscopain, Grosgâteau, Groscascou, Grosfarceur et Toucâlin. Nos bisouslophie, soit parler science avec un peu de bière, ont été des moments propices de discussion qui ont permis d'élargir nos horizons au-delà de notre recherche et ainsi tendre à devenir de vrais scientifiques. Membres du Bisous, merci de m'avoir accueilli, et ce, malgré que je vous empêchais de siffler.

Le groupe d'instrumentation LabPET, ou mes collègues du CHUS comme je disais souvent, a été ma résidence secondaire. Je suis reconnaissant qu'ils m'ont accueilli parmi eux malgré mes présences sporadiques. Je tiens à faire une mention particulière à mes *Bro-CHUS* qui ont dû m'endurer tout le long du doctorat. Notre complicité et nos interactions vont rester de doux souvenirs pour moi. Je sais que vous étiez trop gêné d'admettre votre joie au fait que je m'inquiétais de votre posture, mais, pour l'amour de Dieu, une colonne vertébrale ce n'est pas un serpent !

Je tiens à remercier plus particulièrement Francis Loignon-Houle pour les merveilleuses années que j'ai passé en sa compagnie. Cet homme a été mon éternel, du point de vue d'une thèse, compagnon de discussions scientifiques, mais aussi un soutien moral de qualité et un compagnon de bière plus qu'agréable. Je suis certain que mon doctorat aurait été moins intéressant sans toi et je ne regrette aucunement nos collaborations, et ce, même si je vais continuer de dire que la physique, c'est compliqué. Tu n'as peut-être pas pris une balle pour moi, mais tu as déjà échangé de repas avec moi pour m'éviter des troubles de digestion ce qui est *presque* pareil. Francis, merci encore pour tous et *may the DD guide you forever* !

Bien entendu, je ne peux pas oublier l'appui de mes amis hors campus. Je tiens particulièrement à remercier Gabriel Lapointe, Alexandre Levasseur, Hugues Gingras, Michael Paquette et Pascal Tousignant. Vous avez répondu présent pour fêter les bons moments, mais aussi pour me remonter le moral quand j'en avais bien besoin. Votre amitié m'est précieuse et je compte sur vous pour continuer de m'endurer. Et maintenant, vous allez pouvoir me laisser la paix avec le "quand est-ce que tu vas finir ton doctorat ?" !

Je veux aussi remercier ma mère pour tous ses encouragements.

Je tiens aussi à faire une brève mention à tous ceux qui m'ont aidé, directement ou indirectement, malgré qu'on n'était que des connaissances, voir des inconnus. J'inclus

REMERCIEMENTS

dans cette catégorie les secrétaires qui devaient gérer mes dossiers compliqués, les techniciens qui devaient gérer ma capacité à tout briser et les employés de cafétéria qui commençaient à me connaître à force de me voir passer année après année. Vous n'avez pas changé ma vie, mais l'accumulation de vos coups de pouce et encouragement ont clairement contribué à ce que mon doctorat soit agréable.

Bon, je pense que je n'oublie personne. Si c'est le cas, ne m'en tenez pas rancune : vous savez que ma mémoire n'est pas mon point fort ! Cependant, vous avez clairement le droit de m'exiger une bière pour réparation morale.

Cher lecteur, chère lectrice, j'espère que ce document vous sera utile et que la lecture de cette section a satisfait votre curiosité !

Abréviations

Termes francophones :

2D Deux dimensions

3D Trois dimensions

LMH Largeur à mi-hauteur

PI Profondeur d'interaction

RTC Résolution temporelle en coïncidence

TDR Tube de réponse

TDV Temps de Vol

TEP Tomographie d'émission par positrons

Termes anglophones :

COV «Coefficient of variation »

CRC «Contrast recovery coefficient »

CRLB «Cramér-Rao lower bound »

CTR «Coincidence time resolution »

CW «Confidence weighted »

DOI «Depth of interaction »

FWHM «Full width at half maximum »

GATE «Geant4 Application for Tomographic Emission »

ABRÉVIATIONS

GM «Gauss-Markov »

L-BFGS-B «Limited memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno with bounds»

LOR «Line of response »

LTE «Light transfer efficiency »

MAP «Maximum a posteriori »

MLEM «Maximum-likelihood expectation-maximization »

MLP «Most likely position »

MSE «Mean squared error »

PADE «Parametrization of the angular distribution of emission »

PDE «Photon detection efficiency »

PDF «Probability density function »

PET «Positron emission tomography »

PVR «Peak-to-valley ratio »

RMSE «Root mean squared error »

SNR «Signal-to-noise ratio »

SPTR «Single Photon Time Resolution »

UDE «Uniform distribution of emission »

TOF «Time-of-Flight »

TOR «Tube of response »

Table des matières

Sommaire	ii
Remerciements	iv
Abréviations	vii
Table des matières	ix
Liste des figures	xiii
Liste des tableaux	xvi
Introduction	2
1 Mise en contexte	6
1.1 La tomographie d'émission par positrons	7
1.1.1 Signal observé	9
1.1.2 Système d'acquisition	10
1.1.3 Limitations du système d'acquisition	15
1.1.4 Principe derrière la reconstruction	19
1.2 Le temps de vol en TEP	24
1.2.1 Propriétés du Temps de Vol et ses bénéfices	25
1.2.2 Historique et perspective de la résolution temporelle	28
1.2.3 Problématique	30
1.3 État de l'art en reconstruction TEP avec TDV	31
1.3.1 Modélisation du TDV	32

TABLE DES MATIÈRES

1.3.2	Étalonnage des mesures Temps de Vol	38
1.3.3	Effet sur les événements nuisibles	40
1.3.4	Méthodes de reconstruction	44
2	Modèle analytique du biais temporel induit par la profondeur d'interaction en TEP	56
2.1	Introduction	62
2.2	Theory	63
2.2.1	Processes underlying annihilation photon timing with scintillation detectors	64
2.2.2	Current model and its limitations	65
2.2.3	Revised model : photon time spread discretization	68
2.3	Methods	72
2.3.1	Scintillation detector properties	72
2.3.2	Signal modeling	73
2.3.3	Order statistics and estimators	75
2.3.4	Evaluation of the Coincidence Time Resolution	76
2.4	Results	77
2.4.1	DOI bias	77
2.4.2	CTR with DOI bias	79
2.5	Discussion	82
2.5.1	<i>MergedPTS</i> model for typical detectors	84
2.5.2	Relevance of the proposed model when DOI correction is available	84
2.5.3	CTR in RMSE or FWHM	85
2.5.4	Evaluation of the best CTR with the proposed model	85
2.6	Conclusion	86
2.7	Compléments	88
2.7.1	Définition de θ	88
2.7.2	Limitation du modèle proposé	89
2.7.3	Répercussions sur le problème de reconstruction	90
2.7.4	Suite de ce travail	92

TABLE DES MATIÈRES

3 Amélioration de la résolution spatiale en TEP par l'utilisation du TDV ultra-rapide	93
3.1 Introduction	97
3.2 Simulation setup	98
3.2.1 Simulation configuration	99
3.2.2 Image reconstruction	100
3.2.3 Scanner spatial resolution lower bound	101
3.2.4 Qualitative evaluation of spatial resolution	102
3.2.5 Brain phantom	103
3.3 Results	104
3.3.1 Scanner spatial resolution lower bound	104
3.3.2 Qualitative evaluation of spatial resolution	105
3.3.3 Brain phantom	108
3.4 Discussion	112
3.4.1 Further analysis of the results	112
3.4.2 Review of the methodology	113
3.4.3 Limitations of the methodology	114
3.4.4 Considerations for practical application	116
3.4.5 Spatial resolution limit with ultra-fast TOF	117
3.5 Conclusion	119
3.6 Acknowledgments	120
3.7 Compléments	121
3.7.1 Borne inférieure de la résolution spatiale	121
3.7.2 Suite de ce travail	123
3.7.3 Paramètres de simulation	125
3.7.4 Paramètres des reconstructions	127
4 Un nouveau modèle pour la reconstruction d'images en TEP-TDV avec peu de coïncidences	131
4.1 Introduction	136
4.2 Parameterizing of the Angular Distribution of Emission (PADE) Model	138
4.3 Simulation setup	144

TABLE DES MATIÈRES

4.3.1	Data simulation	144
4.3.2	Image reconstruction	145
4.3.3	Comparison of the models	147
4.4	Results	148
4.5	Discussion	155
4.5.1	Review of the $PADE_{opt}$ model	155
4.5.2	Potential of the PADE paradigm	158
4.6	Conclusion	160
4.7	Acknowledgments	161
4.8	Compléments	162
4.8.1	Remarques supplémentaires sur l'approche PADE	162
4.8.2	Étalonnage du modèle proposé	163
4.8.3	Paramètres de simulation et des reconstructions	165
4.8.4	Implantation de l'approche PADE	166
4.8.5	Perspectives pour l'approche PADE	170
	Conclusion	172
	A Suite des contributions scientifiques résultant de la thèse	176

Liste des figures

1.1	Exemples d'images TEP obtenues avec différents radiotraceurs	8
1.2	Processus de l'annihilation	10
1.3	Exemple de caméra TEP	11
1.4	Exemples de module de détection utilisé dans une caméra TEP	13
1.5	Exemples de TDR purement géométrique	14
1.6	Exemples de quatre types d'événements	16
1.7	Représentation visuelle des différentes sources de flou spatial	17
1.8	Déterminer la position d'une annihilation selon les temps d'arrivée des photons	20
1.9	Illustration du volume probable de l'origine d'une coïncidence : sans TDV et avec TDV	25
1.10	Représentation visuelle de la fonction de réponse TDV	26
1.11	Évolution dans les années de la résolution TDV des caméras TEP clinique	29
1.12	Représentation du flou induit par le TDV comparativement à celui induit par le TDR	30
1.13	Système d'axe utilisé pour définir un tube de réponse	33
1.14	Représentation visuelle des fonctions de rétroprojection	35
1.15	Représentation visuelle du TDV discrétisé	37
1.16	Représentation visuelle d'une fenêtre en coïncidence qui varie selon le tube de réponse	38
2.1	Schematic of a scintillation detector	65
2.2	Visual representation of the photon time spreads for a typical scintillation detector	67

LISTE DES FIGURES

2.3	Example that showcases the limitations of the <i>MergedPTS</i> model . . .	69
2.4	Schematic of coincident detectors that describes the theoretical bias .	71
2.5	Distributions of three primary triggers arrival times for a 20-mm long LYSO detector as a function of DOI	78
2.6	Amplitude of time bias for DOI combinations for two detectors type and three orders of photon	79
2.7	Coincidence time resolution of four estimators as a function of the number of primary triggers for two <i>Typical</i> scintillation detectors . . .	80
2.8	Coincidence time resolution of four estimators as a function of the number of primary triggers for a 30-mm <i>Typical</i> scintillation detectors	81
2.9	Coincidence time resolution of four estimators as a function of the number of primary triggers for two <i>Ideal</i> scintillation detectors	82
3.1	The three phantoms used in the study.	102
3.2	Visual example of the process used to analyze the resolving power with the Hot Spot phantom.	103
3.3	FWHM spatial resolution for the nine 2D configurations as a function of radial position.	105
3.4	FWHM spatial resolution for the three geometries with <i>2-mm TOF</i> as a function of TOF binning.	106
3.5	Reconstructions of the <i>HotSpots</i> phantom with <i>2-mm TOF</i>	107
3.6	Peak-to-valley ratio of the sectors of the <i>HotSpots</i> phantom for the best images obtained with the nine 2D configurations.	109
3.7	Sagittal slice of three images produced from the acquisition of the <i>Big- Brain</i> phantom with the 3D scanner.	110
3.8	Expanded area of sagittal slice from three images produced from the acquisition of the <i>BigBrain</i> phantom with the 3D scanner.	111
3.9	Résolution spatiale en LMH pour les trois géométries avec <i>2-mm TOF</i> en fonction du nombre de discrétisation du TDV	123
3.10	Représentation visuelle de la probabilité géométrique de détecter une paire de photons d'annihilation dans un TDR pour deux sources pon- ctuelles	128

LISTE DES FIGURES

3.11	Représentation visuelle de la variation du TDV induite par les angles d'émission d'une source ponctuelle	130
4.1	Representation of the cyclic nature of PET emission and the impact of j_i^{ref} for an octogonal-shaped scanner with one detector per panel . . .	140
4.2	Visual representation of the process behind (4.3) using the example in Fig. 4.1	142
4.3	Visual intuition of the effect of low counts in TOF-PET reconstructions	149
4.4	The CRC ratio of the five smallest spots and the background recovery ratio as a function of the number of iterations for the four models . .	151
4.5	The COV of the five smallest spots and the background as a function of the number of iterations for the four models	152
4.6	Visual comparison of two images reconstructed with the PADE approach against the MLEM	154
4.7	Comparison of the projection-wise distribution of the proposed implementation of the PADE approach and the groundtruth of the simulation	156
4.8	Exemple d'artéfact possible dans l'étalonnage d'une implantation de l'approche PADE	165

Liste des tableaux

2.1	Glossary and notations	66
2.2	Properties of the <i>Typical</i> and <i>Ideal</i> scintillation detectors	73
3.1	Spatial resolution limit of the studied scanners and the CTR considered	100

Some of us are turtles; we crawl and struggle along, and we haven't maybe figured it out by the time we're 30. But the turtles have to keep on walking.

JOHN B. GOODENOUGH

Introduction

Dans plusieurs domaines, des techniques astucieuses ont dû être développées afin de pallier les limites des instruments disponibles. Toutefois, il arrive aussi que des avancements en instrumentation fassent que ces techniques deviennent désuètes. Ce phénomène risque de se produire, à moyen terme, pour la tomographie d'émission par positrons (TEP) où la reconstruction d'images, qui nécessite actuellement l'utilisation de méthode itérative, pourrait être accomplie directement grâce à l'amélioration de la résolution temporelle¹ des caméras TEP. Dans cette thèse, le problème de reconstruction d'images TEP est étudié dans le contexte où une telle résolution temporelle est disponible afin de déterminer si elle peut servir à repousser les frontières de l'imagerie TEP.

La TEP est une modalité d'imagerie médicale non invasive qui permet d'observer des processus biologiques se produisant à l'intérieur d'un sujet [34, 81]. Malgré qu'elle est davantage connue pour ses applications en oncologie [80, 89], la TEP est aussi utilisée en cardiologie [71, 80] et en neurologie [80, 130, 138]. Cette modalité repose sur l'injection d'un radiotracer choisi de sorte que sa concentration dans le sujet permette d'étudier le processus biologique d'intérêt. La formation de l'image TEP consiste à résoudre un problème inverse reposant sur la détection des rayons d'annihilation émis par ces radiotraceurs. Cette modalité d'imagerie médicale nécessite seulement une faible quantité de radiotracer pour produire une image utilisable, ce qui permet de limiter la dose injectée et l'impact du radiotracer sur le processus biologique d'intérêt [34, 81]. Ainsi, la quantité d'information disponible pour la formation de l'image est restreinte et l'utilisation de méthodes itératives est nécessaire pour obtenir

1. La capacité de déterminer le temps de détection du signal en TEP.

INTRODUCTION

des images de bonne qualité. Actuellement, la résolution spatiale² de ces imageurs est de l'ordre de 4.0 mm pour des caméras de taille clinique ce qui est proche de leur limite théorique [119].

L'utilisation du temps de détection des photons d'annihilation en TEP, dénommée le Temps de Vol (TDV), permet de délimiter plus précisément l'origine du radiotracer [158]. Cette délimitation offre une multitude d'avantages, dont la réduction du bruit, l'atténuation des artefacts et l'accélération des méthodes itératives [18, 22, 29, 88, 117, 165, 166]. De plus, une résolution TDV, aussi dénommée résolution temporelle, meilleure que 30 picosecondes (ps), que nous dénommerons TDV ultra-précis pour faire court, permettrait, pour les caméras de taille clinique, la formation directe de l'image avec une résolution spatiale équivalente à celle obtenue par les méthodes de reconstruction itératives.

Actuellement, la meilleure résolution TDV disponible dans une caméra TEP clinique se rapproche de 200 ps [204], ce qui correspond à une précision spatiale de 30 mm. En 2020, une résolution temporelle de 58 ps a été atteinte avec des détecteurs TEP à l'aide d'un banc de test optimisé [67]. Différentes avenues ont été considérées pour atteindre un TDV ultra-précis [83, 111]. Un défi a même été formellement établi autour de cet objectif [23]. Malgré tout, il n'y a pas consensus dans la communauté scientifique sur la pertinence et la faisabilité d'atteindre une telle résolution TDV [170] puisque certaines des avenues envisagées affecteraient d'autres paramètres de performance de la caméra, e.g. la sensibilité des détecteurs.

Ainsi, il y a un intérêt à répertorier les avantages conférés par un TDV ultra-précis. De plus, un aspect intrigant d'un TDV ultra-précis en TEP est qu'il introduit un changement de paradigme dans le processus de reconstruction : la résolution TDV n'est plus la source principale du flou dans le problème inverse. On s'intéresse particulièrement à exploiter ce changement de paradigme dans le processus de reconstruction afin de repousser les limites actuelles de l'imagerie TEP.

La majeure partie des contributions de cette thèse sur cette problématique ont pris la forme de trois articles qui sont insérés et discutés dans les chapitres 2, 3 et 4. Chacun de ces chapitres se clôt sur une section intitulée «Compléments» dans laquelle

2. La distance minimale qui doit y avoir entre deux structures ponctuelles pour garantir leur discrimination.

INTRODUCTION

sont élaborés certains concepts qui n'ont pas pu être inclus dans l'article.

Le premier chapitre, quant à lui, est composé des notions nécessaires pour comprendre le contexte de ces articles et leur impact dans le domaine. Il présente une description sommaire du processus de reconstruction en TEP, du TDV et de son inclusion dans le processus de reconstruction, et de l'état de l'art des différentes utilisations du TDV. Les références des articles et les citations de la thèse sont fusionnées dans une seule bibliographie, à la fin de cette thèse, afin d'éviter les doublons.

Le chapitre 2 porte sur la modélisation de la fonction de réponse du TDV. Dans ce chapitre, nous démontrons qu'un des phénomènes qui influence la résolution du TDV, la profondeur d'interaction, a été jusqu'ici sous-estimé dans la littérature, e.g. [55, 96, 182], et un modèle plus adéquat est proposé pour modéliser ce phénomène. Grâce à ce nouveau modèle, nous démontrons aussi que sans correction pour la profondeur d'interaction, il est impossible d'atteindre une résolution TDV en deçà de ~ 50 ps avec des détecteurs TEP conventionnels. L'estimation de la profondeur d'interaction est une problématique connue [74], mais ces méthodes sont rarement appliquées pour corriger le TDV puisque l'impact de la profondeur d'interaction sur le TDV est négligeable pour des résolutions au-delà du 100 ps. L'impact principal des résultats du chapitre 2 dans cette thèse est que nous présumons que l'effet de la profondeur d'interaction sur le TDV est corrigé dans un contexte de TDV ultra-précis.

Le chapitre 3 porte sur l'effet du TDV sur la résolution spatiale. En TEP, il a été démontré que la résolution spatiale est bornée inférieurement par la fonction de flou induite par quatre phénomènes, dont la taille des détecteurs [119]. Cette borne dicte que la résolution TDV ne devrait pas avoir d'influence sur la résolution spatiale. Or, nous démontrons, à l'aide de simulations, qu'une résolution ultra-précise en TDV permet de mitiger le flou induit par la taille des détecteurs. Cette découverte ouvre la voie à utiliser des détecteurs de plus grande taille sans perte de résolution spatiale ce qui serait avantageux pour la conception des caméras TEP. De plus, ce gain en résolution spatiale pourrait potentiellement être meilleur avec un modèle de reconstruction qui exploite plus directement une résolution ultra-précise en TDV.

Le chapitre 4 présente un nouveau modèle de reconstruction pour la TEP TDV avec peu de données. La reconstruction d'images avec peu de données comporte plusieurs défis en TEP [164], et ce, malgré les récents progrès en TDV [93]. De plus, les

INTRODUCTION

auteurs de [209] ont démontré que dans ce contexte une méthode analytique pouvait mieux performer que la méthode itérative classique ce qui est surprenant considérant que le premier ne prend pas de l'aspect stochastique des données. Ces deux observations laissent croire que le modèle itératif classique n'est pas adéquat pour ce genre de problème. Alors, nous avons étudié une nouvelle approche pour le problème de reconstruction TEP qui exploite une paramétrisation avec un plus grand nombre de degrés de liberté grâce au TDV ultra-précis. Les résultats présentés dans ce chapitre montrent que le modèle proposé peut offrir un certain gain comparativement au modèle classique. Malgré que ce gain soit limité, il permet de démontrer que cette nouvelle manière d'approcher le processus de reconstruction a tout de même le potentiel d'améliorer la qualité des images reconstruites avec peu de données en TEP TDV ultra-précis.

Le dernier chapitre présente une synthèse des contributions scientifiques de cette thèse et de leur impact sur l'imagerie TEP. Il suggère aussi quelques perspectives pour continuer les travaux présentés dans cette thèse.

L'annexe A décrit des contributions sur des sujets connexes à celui de la thèse. Cette description se limite à une brève mise en contexte et une énumération des contributions scientifiques qui en ont découlé.

Chapitre 1

Le temps de vol ultra précis en TEP

Ce chapitre a pour but de présenter les fondements de la reconstruction en tomographie d'émission par positrons (TEP) avec Temps de Vol (TDV) et son état de l'art afin de permettre à des lecteurs hors du domaine de se plonger directement dans les articles insérés dans cette thèse.

Les principes de base de la TEP sont présentés ici, en se limitant à une brève description de son histoire et en se concentrant sur les concepts qui ont une influence sur la modélisation du processus de reconstruction, en outre ce qui exploite directement le TDV. Par la suite, nous enchaînons avec ce que représente le TDV en TEP, soit une description des concepts qui régissent cette information, les bénéfices que ça apporte et son évolution dans le temps. La troisième section est dédiée aux applications qui découlent d'une utilisation explicite du TDV, en particulier dans le processus de reconstruction, mais aussi sur son effet bénéfique sur la qualité du signal acquis par une caméra TEP. La dernière section présente nos choix logiciels, que ce soit en termes d'avantages, d'inconvénients ou de limitations. Elle permet ainsi de mettre en évidence les limitations des études faites au cours de cette thèse, contrairement aux autres sections qui mettent de l'avant l'état actuel de la littérature.

1.1 La tomographie d'émission par positrons

La TEP est une modalité d'imagerie médicale qui permet d'observer des processus métaboliques et physiologiques *in vivo*. Elle repose sur l'injection de radiotraceurs qui s'accumulent dans les zones d'intérêt et qui émettent un signal permettant de localiser ces zones d'accumulation. L'acquisition du signal est passive : après l'injection il faut attendre que les radiotraceurs se distribuent dans le sujet et qu'ils émettent leur signal. Les avantages de cette modalité sont sa sensibilité¹ et sa spécificité² ce qui permet d'étudier des phénomènes d'intérêt sans les perturber. Les inconvénients les plus rapportés sont sa résolution spatiale³, qui est de quelques millimètres, et la dose de radioactivité à laquelle le patient est exposé.

La TEP est utilisée dans plusieurs branches de la médecine, mais plus particulièrement en cardiologie, neurologie et oncologie [71, 80, 89, 130, 138]. Cette modalité peut être utilisée pour étudier n'importe quel processus biologique, à condition qu'il existe un radiotracer dont la cinétique et la concentration peuvent être modulées par ce processus. Habituellement, l'interprétation des images TEP est directe : la valeur d'un voxel représente la quantité de radiotracer accumulé dans le volume correspondant dans le sujet. Cette propriété de l'image TEP, qui nécessite un traitement particulier [197], fait que cette modalité est quantitative, c'est-à-dire qu'elle permet une comparaison directe d'images provenant de différentes caméras TEP ou acquis à différents moments. Trois exemples d'images TEP sont présentés à la figure 1.1. La figure 1.1a présente une image obtenue par l'injection de ^{18}F -FDG, soit le radiotracer le plus utilisé en TEP. Cette molécule est analogue au glucose et ainsi s'accumule dans les zones qui consomment beaucoup d'énergie ce qui permet, entre autres, de détecter des cancers. Bien entendu, l'interprétation de l'image doit se faire avec une connaissance des processus métaboliques sous-jacents : la concentration dans la vessie dans la figure 1.1a n'indique pas que cet organe consomme excessivement de l'énergie, mais plutôt le fait que l'excès de ^{18}F -FDG est excrété via les reins et la voie urinaire. La figure 1.1b est obtenue avec un radiotracer pour les récepteurs d'estrogène alors

1. Capacité d'observer le signal d'intérêt

2. Capacité de minimiser les faux-positifs

3. La distance minimale qui doit y avoir entre deux structures ponctuelles pour garantir leur discrimination.

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

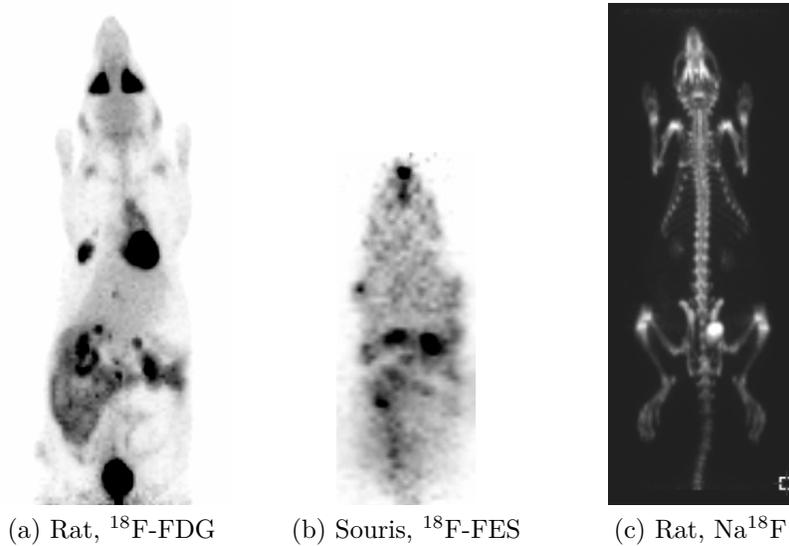


Figure 1.1 – Exemples d’images TEP obtenues avec différents radiotraceurs. Dans les images en (a) et (b), la concentration du radiotraceur est indiquée par une échelle de couleurs linéaire où le noir indique une plus forte concentration du radiotraceur. Dans l’image en (c), l’échelle de couleurs est inversée.

que la figure 1.1c est obtenue avec un radiotraceur qui s’accumule principalement dans les os.

La description de la TEP que nous faisons dans ce document comporte peu de détails sur l’instrumentation d’une caméra et omet quasi complètement les concepts chimique et biologique qui entourent le développement de radiotraceurs. Si le lecteur est intéressé par ces facettes de la l’imagerie TEP, nous conseillons de consulter les ouvrages [34, 81]. D’autres concepts laissés de côté dans cette thèse sont les étapes nécessaires pour la génération d’une image TEP quantitative et le diagnostic des images TEP. Malgré l’importance de ces concepts pour l’imagerie TEP, il suffit pour cette thèse de savoir que les images TEP sont souvent bruitées et que toute amélioration apportée à la qualité de l’image va être bénéfique pour la quantification et l’interprétation des images [122]. Les ouvrages [112, 197] sont suggérés pour le lecteur intéressé à ces sujets.

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

1.1.1 Signal observé

L'objectif de l'image produite par une caméra TEP est de représenter l'accumulation d'un radiotracteur dans un sujet. Ce radiotracteur est composé de deux éléments : la molécule vectrice et l'isotope radioactif. La première composante détermine où et comment le radiotracteur va s'accumuler tandis que la deuxième génère un signal qui permet de délimiter la position de la molécule vectrice dans le sujet. Ainsi, le choix de radiotracteur et du protocole d'acquisition doivent être faits judicieusement afin d'assurer que l'image obtenue corresponde au phénomène d'intérêt.

Les isotopes utilisés en TEP sont des émetteurs de positrons. Par leur nature, ils tendent à redevenir stables en transformant un de leur proton en trois composantes : un neutron, un positron et un neutrino. Le neutron prend la place du proton dans l'isotope, tandis que le positron et le neutrino sont éjectés. Le neutrino est ignoré pour la suite puisqu'il est quasiment indétectable par une caméra TEP. Le positron, quant à lui, est dévié à plusieurs reprises par les électrons du milieu jusqu'à ce qu'il perde suffisamment d'énergie cinétique pour s'annihiler avec un électron. La distance entre l'émission et l'interaction est dénommée la portée du positron et dépend de l'énergie cinétique de départ du positron et de la densité électronique du milieu où il se déplace. Par exemple, la moyenne de la portée du positron dans l'eau est de ≈ 0.6 mm pour le ^{18}F et ≈ 2.5 mm pour le ^{15}O [21, 99]. L'annihilation du positron avec un électron correspond à une conversion de la masse des deux particules en énergie, soit 1022 keV, qui est émise sous la forme de deux photons d'annihilation. Il est possible que plus de deux photons soient émis lors d'une annihilation, mais ce phénomène est rarement exploité en TEP du à sa faible prévalence et à la complexité de traitement que ça exigerait. Les deux photons d'annihilation sont émis dans la même direction, mais dans des sens opposés. Cette direction est aléatoire et isotrope dans la sphère 3D. L'énergie cinétique résiduelle du positron induit une déviation dans la colinéarité des photons d'annihilation qui suit une loi normale enroulée⁴ centrée à 180° avec une largeur à mi-hauteur (LMH) de 0.5° [100]. Ce phénomène est dénommé l'acolinéarité des photons d'annihilation. L'ensemble de ces phénomènes sont représentés à la figure 1.2.

4. Résultat d'une loi normale enroulée sur le cercle unitaire

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

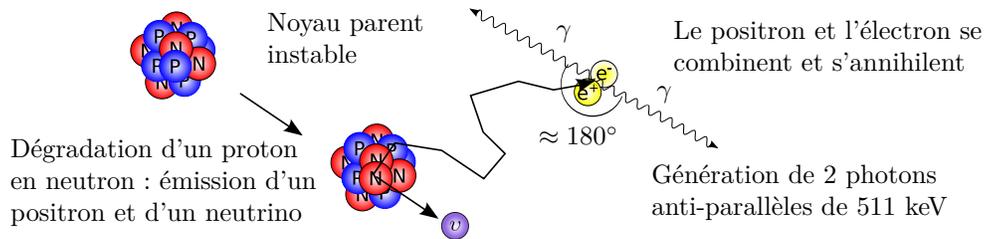


Figure 1.2 – Processus de l'annihilation [inspiré de www.depts.washington.edu].

Les deux photons émis suite à l'annihilation se déplacent à la vitesse de la lumière telle qu'observée dans le vide et c'est la détection de cette paire qui constitue le signal qui permet de faire de l'imagerie TEP. Ainsi, les processus physiques permettant la génération du signal induisent deux sources de flous relativement à la distribution d'intérêt : la portée du positron et l'acolinéarité des photons d'annihilation. De plus, un photon d'annihilation peut être absorbé ou diffusé par les tissus du sujet. Lors d'une diffusion par effet Compton, l'angle de diffusion suit la loi de Klein-Nishina [85] et cet angle est directement relié à une perte d'énergie décrite par l'équation de Compton [12]. La résolution en énergie des caméras TEP permet seulement d'exclure les photons diffusés à grand angle [34, 86]. Pour finir, le nombre de désintégrations d'une source d'isotopes radioactifs pour un intervalle de temps donné suit une loi de Poisson. Alors, l'afflux du signal n'est pas contrôlable outre que dans la quantité de radiotraceurs injectés dans le sujet.

1.1.2 Système d'acquisition

Une caméra TEP est un système de détection qui entoure une partie du sujet afin d'intercepter les photons d'annihilation émis par les radiotraceurs (e.g. figure 1.3a). Il est avantageux d'envelopper au maximum la zone d'intérêt puisque la direction d'émission des paires de photons est isotrope. Toutefois, il est inconcevable, que ce soit en termes de conception ou de coût, de construire une sphère permettant d'envelopper complètement le sujet, alors la dose injectée doit être choisie en considération du recouvrement partiel du sujet. Ainsi, une des caractéristiques de comparaison des caméras est la sensibilité, soit la proportion de paires de photons détectés relativement à la dose injectée. Une caméra TEP a généralement la forme d'un cylindre composé de

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

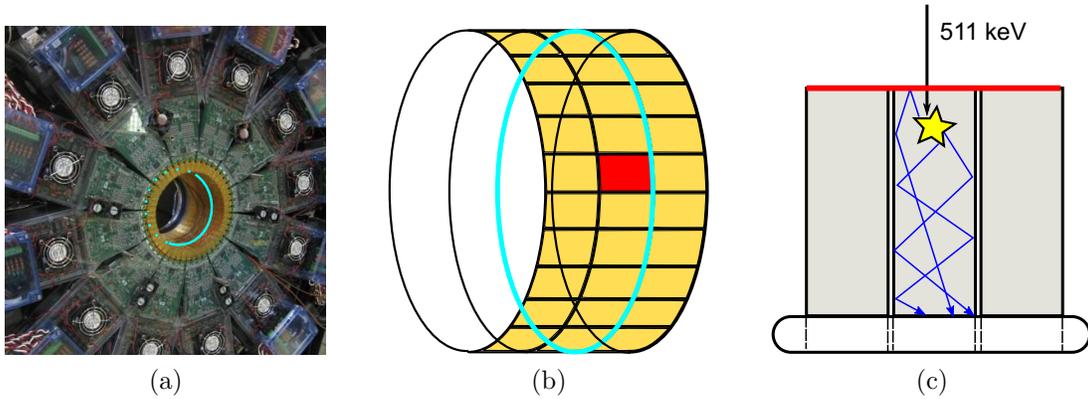


Figure 1.3 – Un exemple de caméra TEP : (a) est une vue focalisée de l'intérieur du LabPET [8], une caméra TEP développée à Sherbrooke, (b) représente une vue simplifiée de la surface de détection et (c) un exemple de module de détection (Le cristal (zone grise) convertit le photon d'annihilation en photons lumineux qui sont captés par les photodétecteurs (zone blanche)). La ligne turquoise et la ligne rouge ont été ajoutés pour mettre en évidence la relation entre les trois images.

blocs de détecteurs, e.g. figure 1.3b, ce qui permet de recouvrir une portion du sujet à des coûts abordables. Leur sensibilité est habituellement inférieure à 5% [34, 202]. Des caméras TEP spécialement conçues pour une zone d'intérêt permettent un meilleur recouvrement et ainsi d'améliorer la sensibilité de la caméra. Le *Helmet-PET plus chin*, qui ressemble à un casque de coiffeur avec un protège-menton, est un exemple de caméra TEP développée spécialement pour l'imagerie du cerveau [7]. Récemment un prototype de caméra corps entier, qui a la forme d'un cylindre de ≈ 2 mètres de long, a été construit [16]. Cette caméra possède, en théorie, une sensibilité 40 fois supérieure aux caméras classiques ce qui permet de produire de meilleures images, de réduire le temps d'acquisition ou de réduire la dose injectée. Cependant, le coût de cette caméra est largement supérieur aux autres caméras TEP, alors il ne devrait pas servir de point de référence à court terme. Notez que le gain en sensibilité est seulement de 300% à 400% pour un organe spécifique [202].

Le but d'un détecteur TEP est d'évaluer le temps d'arrivée et l'énergie des photons d'annihilation qu'il intercepte. Il peut être subdivisé en deux composantes. La première est un matériau dont l'objectif est d'intercepter les photons d'annihilation émis par le radiotracer et de produire une réaction quantifiable lorsqu'il y a inter-

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

ception. Le choix de matériaux est un compromis entre la capacité d'arrêt du photon d'annihilation et la précision avec laquelle il peut quantifier le temps d'arrivée et l'énergie d'un photon d'annihilation. Généralement, cette composante est un cristal scintillateur dense, mais d'autres matériaux ont été utilisés [86]. Afin d'alléger le texte, nous utilisons le terme «cristal» pour représenter cette composante. Une portion des photons d'annihilation ne sera pas interceptée par le cristal ou fera un dépôt partiel de leur énergie. Le cristal convertit l'énergie du photon d'annihilation en photons de scintillation, souvent dans le spectre du visible. La génération de ces photons de scintillation est indépendante de la direction d'arrivée du photon d'annihilation, donc ils permettent seulement de déterminer qu'il y a eu interaction et non le lieu d'origine de la particule qui a interagi avec le cristal. Le photodétecteur est la deuxième composante du détecteur TEP et il sert à convertir les photons de scintillation sous une forme qui peut être traitée par le reste de l'électronique. Le processus de détection est schématisé à la figure 1.3c. Il n'est pas nécessaire pour cette thèse de comprendre le fonctionnement et l'historique des différents détecteurs TEP et le lecteur est référé aux ouvrages [86, 196] s'il désire de plus amples informations sur le sujet. Cependant, la viabilité de concevoir, dans un futur proche, un détecteur TEP avec une excellente résolution temporelle, aussi dénommée résolution TDV, est discutée à la section 1.2.2 puisqu'elle supporte l'intérêt de la thèse.

Les cristaux ont généralement la forme d'un prisme rectangulaire dont la face dirigée vers le sujet est beaucoup plus petite que les faces adjacentes (e.g. figure 1.3c). Cette configuration permet un meilleur échantillonnage de la position d'interception dans la caméra tout en augmentant la probabilité d'intercepter les photons d'annihilation. En effet, la plupart des détecteurs TEP ne permettent pas de déterminer le lieu d'interaction du photon d'annihilation dans le cristal, d'où l'intérêt de décomposer la surface de détection. Certaines caméras TEP combinent plusieurs cristaux à quelques photodétecteurs ce qui permet de diminuer la complexité du système et son coût en échange d'introduire une imprécision lors de l'interprétation du signal, ce qui inclut le cristal où l'interaction du photon d'annihilation a eu lieu [34] (e.g. figure 1.4 (b) et (c)). Dans ce même ordre d'idée, des détecteurs en forme de bloc, dénommé monolithique, sont aussi utilisés en TEP [62] (e.g. figure 1.4 (d)). Ce type de détecteur offre une meilleure efficacité de détection des photons d'annihilation (l'électronique pour

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

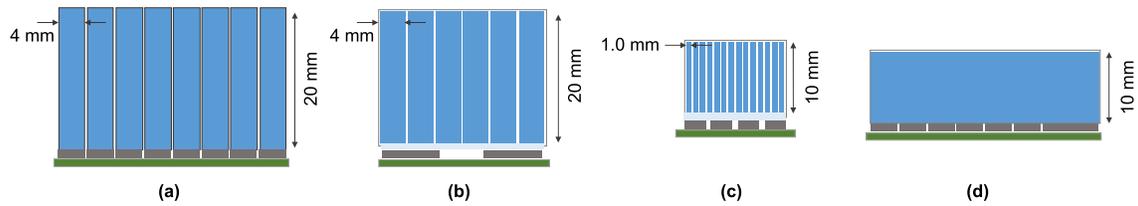


Figure 1.4 – Exemples de module de détection utilisé dans une caméra TEP. Les éléments en bleu représentent les cristaux, ceux en gris les photodétecteurs et ceux en vert l'électronique. (a) Couplage individuel entre les cristaux et les photodétecteurs. (b) Couplage avec partage de lumière avec des détecteurs de taille typique pour l'imagerie clinique. (c) Couplage avec partage de lumière avec des détecteurs de taille typique pour l'imagerie préclinique. (d) Détecteur de type monolithique. La figure provient de [56] qui a été publié en 2020 dans IEEE.

les détecteurs individuels nécessite plus d'espace) et pour les photons de scintillations (moins de réflexion avant la détection). Afin d'offrir un échantillonnage adéquat, le volume du cristal est virtuellement partitionné et les photons de scintillation sont exploités pour déterminer dans quelle partition le photon d'annihilation a interagi. L'interaction de plusieurs photons d'annihilation dans un même cristal ou dans des cristaux connectés au même photodétecteur peut engendrer une erreur de lecture qui va affecter la performance de toutes ces configurations. Ainsi, la conception des détecteurs qui composent une caméra TEP est un compromis dans la précision de caractérisation du photon d'annihilation en termes de position, temps d'arrivée et d'énergie.

En exploitant les propriétés des paires de photons d'annihilation, il est possible de déterminer le tube de réponse (TDR), soit le volume d'où peut provenir une paire de photons d'annihilation détectés. La figure 1.5 présente deux exemples de TDR dans le cas où la portée de positron et l'acolinéarité des photons d'annihilation sont ignorées et que chaque cristal est couplé individuellement à un photodétecteur. Or, une paire de photons d'annihilation partage seulement un lieu d'origine et un temps d'émission. Ainsi, une fenêtre de coïncidence est utilisée pour déterminer si deux photons d'annihilation proviennent d'une même annihilation. Celle-ci consiste à coupler les photons d'annihilation qui ont une différence de temps d'arrivée suffisamment courte pour pouvoir provenir de la même annihilation. Une paire de photons couplée de cette

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

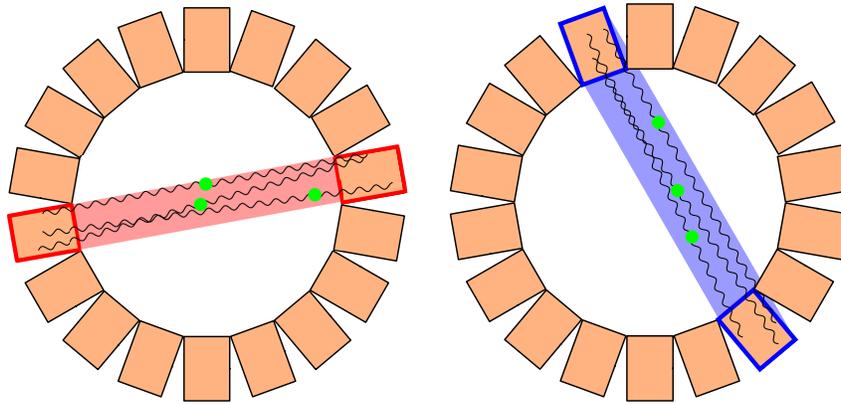


Figure 1.5 – Les zones de couleurs sont des exemples de TDR dans le cas où seulement l'aspect géométrique de la détection en coïncidence est modélisé. Plus particulièrement, la portée de positron et l'acolinéarité des photons d'annihilation ne sont pas prises en compte et chaque cristal est couplé individuellement à un photodétecteur. Les cercles verts représentent des lieux d'annihilations qui peuvent être détectées, sous les hypothèses précédentes, par la paire de détecteurs correspondant au TDR.

façon est dénommée une coïncidence. Plusieurs structures ont été développées pour représenter la distribution de ces coïncidences dans les paires de détecteurs d'une caméra TEP. Tout d'abord, il y a l'histogramme qui consiste à sommer le nombre de coïncidences détectées pour chacune des paires de détecteurs. Cette représentation est souvent éparsée puisque le nombre de paires de détecteurs dont le TDR intersecte la zone d'image est souvent beaucoup plus grand que le nombre de coïncidences détectées dans une acquisition. Ensuite, il y a le sinogramme qui consiste à représenter la distribution des coïncidences dans une discrétisation de l'espace des projections. Certaines des méthodes analytiques de reconstruction assument que l'échantillonnage est uniforme dans l'espace des projections ce qui peut être représenté par un sinogramme. Pour finir, il y a le mode liste qui consiste à enregistrer une liste des coïncidences avec leurs caractéristiques. Au minimum, cette structure conserve les coordonnées de la paire de détecteurs qui a observé une coïncidence, mais il est aussi possible d'y retrouver l'énergie des photons d'annihilation détectés et leur différence de temps d'arrivée (i.e. leur TDV). Ce format est moins efficace à manipuler, mais il permet le traitement *a posteriori* des données contrairement à l'histogramme et au sinogramme. Par exemple, il permet de subdiviser les données dans le temps pour

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

faire une étude dynamique de la concentration du radiotracer dans le sujet.

1.1.3 Limitations du système d'acquisition

Le signal exploité pour trouver la distribution du radiotracer dans le sujet est la mise en coïncidence de paires de photons d'annihilation. Or, certains des phénomènes décrits précédemment peuvent entraîner une erreur ou un flou entre ce qui est observé et ce qui est recherché.

Pour commencer, il faut savoir que le processus de reconstruction exploite les TDRs afin de faire le lien entre les coïncidences et la distribution dans le sujet. Pour cette raison, il est avantageux de caractériser les différents types d'événements qui peuvent avoir lieu lors d'une acquisition. Un événement qui engendre une coïncidence et dont le lieu d'origine est situé à l'intérieur du TDR associé à la paire de détecteurs qui a observé la coïncidence est défini comme étant une vraie coïncidence. Un événement est dit diffusé lorsqu'au moins un de ces photons d'annihilation a été dévié suffisamment pour que la coïncidence qui en résulte soit affectée à une autre paire de détecteurs que ce qu'elle aurait été sans cette diffusion (figure 1.6b). Cette diffusion peut avoir lieu dans le sujet ou dans la caméra. Un événement atténué, quant à lui, est caractérisée par l'absorption d'au moins un de ces photons d'annihilation par le sujet (figure 1.6c). La probabilité de diffusion et d'absorption des photons d'annihilation est corrélée à la densité et à l'étendue du milieu qu'ils parcourent, alors leur prévalence et leur distribution dans l'histogramme/sinogramme varient selon le sujet imagé. Soit μ_i le coefficient linéaire d'atténuation du voxel i d'un sujet imagé par une caméra TEP. Alors, la loi de Beer-Lambert dicte que le facteur d'atténuation du TDR j est

$$a_j = e^{-\sum_i l_{j,i}\mu_i}, \quad (1.1)$$

où $l_{j,i}$ est la longueur d'intersection entre le voxel i et le TDR j . Ainsi, le facteur d'atténuation d'un TDR est indépendant de la position de l'annihilation dans le TDR. L'estimation du nombre moyen de coïncidences provenant d'événements diffusés dans un TDR est plus complexe. En effet, leur lieu d'origine probable n'est pas limitée au TDR (e.g. 1.6b) et leur distribution dans les TDRs dépend de la distribution du radiotracer dans le sujet [215]. Un événement fortuit (figure 1.6d) correspond au cas

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

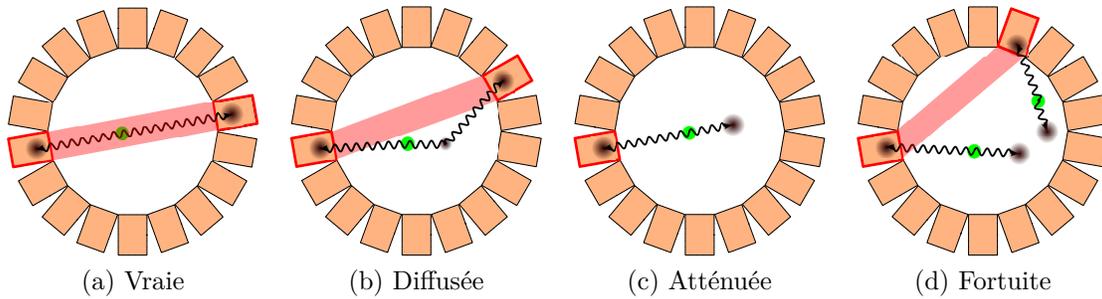


Figure 1.6 – Exemples de quatre types d'événements. La zone verte indique le lieu d'origine de l'annihilation, le volume gris représente une interaction du photon avec la matière, l'encadré rouge indique quels détecteurs ont intercepté les photons et le TDR associé à la paire de détecteurs qui a observé la coïncidence.

où deux photons d'annihilation qui ne proviennent pas de la même annihilation sont couplés. Le taux de coïncidences provenant d'événements fortuits dépend de la largeur de la fenêtre de coïncidence et du taux de comptage des détecteurs [161]. Pour un sujet donné, le taux de coïncidences provenant d'événements diffusés varie linéairement avec le taux d'activité, alors que le taux de coïncidences provenant d'événements fortuits varie quadratiquement [34]. Il peut aussi avoir eu plus de deux détections dans une fenêtre de coïncidence. Généralement, la première détection est ignorée récursivement jusqu'à ce que seulement deux détections se retrouvent dans la fenêtre de coïncidence. Un événement multiple peut être causée par le dépôt partiel de l'énergie d'un photon d'annihilation dans plusieurs cristaux (généralement deux) et elle est dénotée comme étant une coïncidence triple. Actuellement, les résolutions en énergie et en temps ne sont pas suffisantes pour déterminer avec certitude le bon TDR et ces coïncidences sont souvent ignorées dans les caméras cliniques. Malgré tout, plusieurs méthodes ont été proposées pour s'attaquer à ce problème [26, 115].

Il y a cinq sources de flou qui sont intrinsèques au processus d'acquisition de la caméra PET. Deux d'entre elles sont liées à la physique qui mène à l'émission du signal : la portée du positron et l'acolinéarité des photons d'annihilation. Le portée du positron embrouille la position du radiotracteur en faisant varier le lieu d'annihilations provenant d'une source ponctuelle, tel qu'illustré à la figure 1.7a. La fonction de réponse qui correspond à cet étalement est une bi-exponentielle avec un point de rebroussement en zéro. Cependant, la portée du positron varie selon la

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

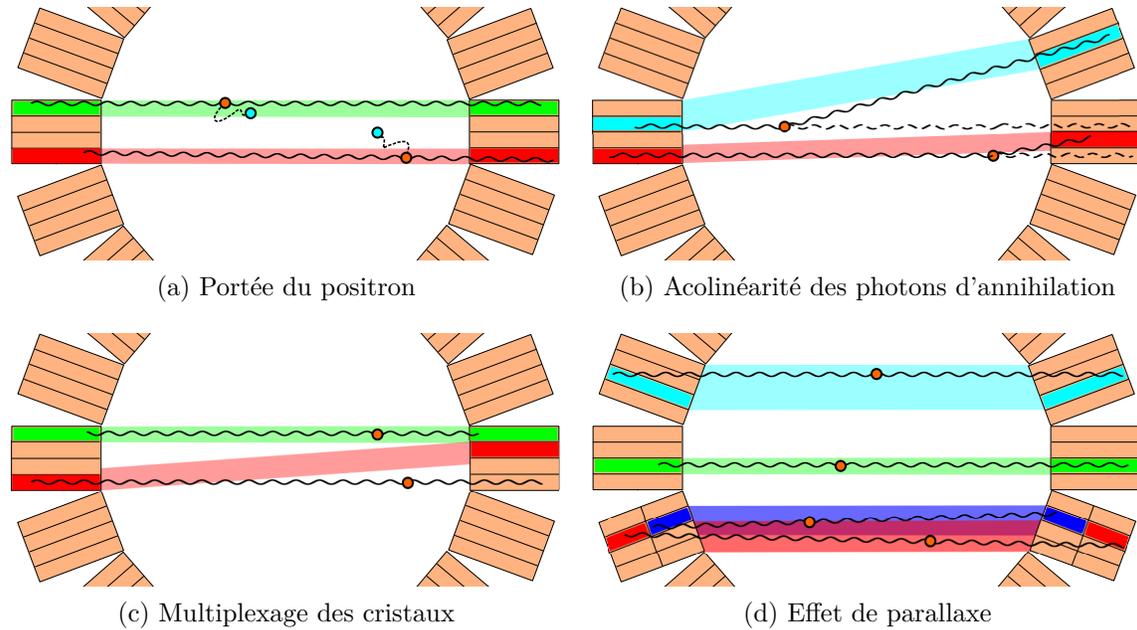


Figure 1.7 – Représentation visuelle des différentes sources de flou spatial. Les cercles cyan et orange représentent respectivement des lieux d'émissions de positron et des lieux d'annihilations. Une paire de détecteurs qui a observé une coïncidence est colorée d'une même couleur et la zone correspondante est le TDR lorsque seulement l'aspect géométrique de la détection en coïncidence est modélisé (voir fig. 1.5). Dans (a), les courbes pointillées représentent le déplacement du positron avant son annihilation. Dans (b), les ondes pointillées représentent le déplacement du photon d'annihilation dans le cas où la paire de photons aurait été colinéaire. Dans (c), le cas en rouge montre un exemple où l'électronique associe le signal au mauvais détecteur. Dans (d), la comparaison entre le cas en vert et celui en cyan exhibe l'effet de parallaxe sur la largeur du TDR. Les cas bleu et rouge exhibent l'effet bénéfique, sur la largeur des TDRs, d'être capable de déterminer exactement dans quelle moitié du cristal, dans le sens de la longueur, qu'un photon d'annihilation est intercepté.

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

densité du milieu, alors la fonction de réponse est non-stationnaire dans un sujet, surtout dans des zones où la densité de matière varie subitement (e.g. périphérie des poumons ou du cerveau). L'acolinéarité des photons d'annihilation augmente le nombre de paires de détecteurs qui peuvent observer une source ponctuelle et ainsi en élargit la zone probable. La magnitude de ce flou augmente avec la distance entre le lieu d'émission et le lieu de détection (figure 1.7b). Sa fonction de réponse au centre de la caméra est une gaussienne avec une LMH de $\tan(0.25^\circ) = 0.0044R$, où R est le rayon de la caméra TEP [100]. Les trois autres sources de flou sont causées par des choix instrumentaux. Pour commencer, il y a la taille de la face intérieure des détecteurs qui affecte directement la largeur des TDRs, tel qu'illustré aux figures 1.5 et 1.7. Cette face est habituellement autour du $4 \times 4 \text{ mm}^2$ dans les caméras TEP clinique et autour de $1 \times 1 \text{ mm}^2$ pour les caméras précliniques. Lorsque la caméra TEP exploite un principe de multiplexage entre des cristaux et des photodétecteurs, il faut aussi prendre en compte l'erreur sur le décodage (figure 1.7c). Pour finir, la forme allongée des détecteurs en TEP entraîne un effet de parallaxe en périphérie de la zone d'acquisition de la caméra, c'est-à-dire un élargissement des TDRs puisque les paires de détecteurs mis en coïncidence sont obliques entre eux (TDR vert vs cyan dans la figure 1.7d). À cause de ce phénomène, la résolution spatiale des caméras TEP se dégrade rapidement dans le sens radial [119]. Pour mitiger l'effet de ce dernier phénomène, des méthodes pour évaluer la profondeur d'interaction dans le cristal ont été développées. Même si la résolution en profondeur d'interaction se limite souvent à déterminer dans quelle moitié du cristal a eu lieu l'interaction, c'est suffisant pour limiter considérablement l'élargissement des TDRs en périphérie (e.g. TDR cyan vs les TDRs bleu et rouge dans la figure 1.7d). Cette dernière observation est relativement intuitive quand on prend en compte que la disposition des détecteurs forme un cylindre et que le sujet occupe un volume restreint dans ce cylindre. Les méthodes d'estimation de la profondeur d'interaction reposent sur un système de détection spécialisé qui affecte la performance des détecteurs et augmente le coût des détecteurs [74]. Pour ces raisons, la plupart des caméras TEP ne sont pas conçues pour faire de la correction de profondeur d'interaction.

L'effet de ces cinq sources de flou sur la résolution spatiale d'une caméra TEP pour une position d'intérêt dans la caméra a été décrite dans [119] et prend la forme

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

suivante :

$$\Gamma = \alpha \sqrt{(0.0044R)^2 + s^2 + \left(\frac{d}{2}\right)^2 + b^2 + \frac{(Lr)^2}{r^2 + R^2}}, \quad (1.2)$$

où R est le rayon de la caméra, s est la LMH de la portée du positron, d est la largeur du détecteur selon la face dirigée vers le sujet, b est le facteur de décodage des cristaux, r est la distance radiale de la position d'intérêt et L est la profondeur d'interaction moyenne d'un photon d'annihilation dans le cristal. Cette formule est souvent utilisée pour définir la limite en résolution spatiale qu'une caméra TEP peut atteindre, où le facteur α est un coefficient empirique utilisé pour ajuster selon le type de reconstruction. Habituellement, c'est la valeur au centre de la caméra qui est rapporté ce qui veut dire que le dernier facteur de l'équation (1.2) est omis. Ainsi, la résolution spatiale ultime d'une caméra TEP peut être établie à 2.36 mm en LMH pour une caméra clinique [119]. Toutefois, l'équation (1.2) repose sur l'hypothèse que les cinq phénomènes sont indépendants et que la LMH du flou final est égale à l'addition quadratique de la LMH de chacun des phénomènes. Alors, il faut prendre cette limite avec un grain de sel dans les cas extrêmes puisque, par exemple, la LMH est une mesure peu représentative pour les distributions avec un point de rebroussement, e.g. la portée du positron.

1.1.4 Principe derrière la reconstruction

Pour déterminer la position d'une annihilation (p), il est suffisant, avec quelques hypothèses simplificatrices, de connaître la différence de temps d'arrivée des photons d'annihilation (t_0, t_1), i.e. leur TDV ($t_1 - t_0$), et leur position spatiale lors de leur détection (d_0, d_1). En particulier, on peut montrer que

$$p = \frac{d_1 + d_0}{2} - \left(c \left(\frac{t_1 - t_0}{2} \right) \left(\frac{d_1 - d_0}{D} \right) \right), \quad (1.3)$$

où D est la distance entre d_0 et d_1 , et c est la vitesse de la lumière dans le vide. La figure 1.8 illustre ce calcul. Cependant, la précision temporelle des caméras TEP a longtemps été insuffisante pour localiser, même grossièrement, la portion du TDR qui contient la source. Dans cette situation, la seule information disponible pour la

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

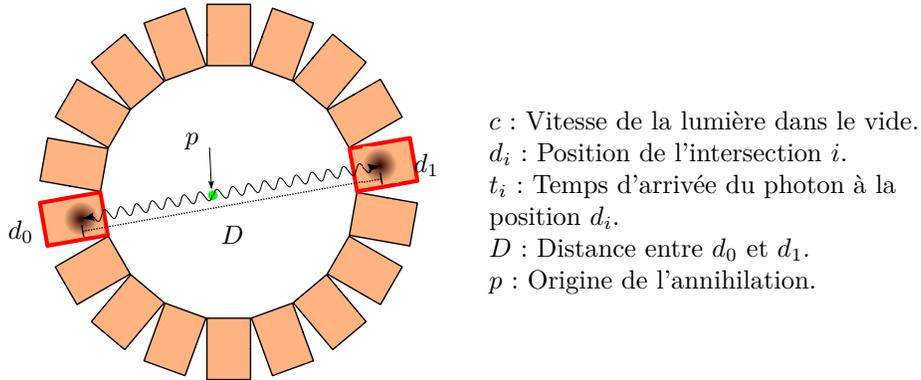


Figure 1.8 – Représentation visuelle de comment déterminer la position d'une annihilation selon la position de détection de la paire de photons d'annihilation et leur temps d'arrivée.

reconstruction de l'image TEP est le nombre de coïncidences observé par paire de détecteurs.

Le théorème de projection de Radon offre un outil qui permet de faire un lien entre le nombre de coïncidences observées par paire de détecteurs et la distribution spatiale des annihilations [91]. En effet, ce théorème stipule que si l'ensemble des projections d'un signal dans un objet est disponible, il est alors possible d'obtenir la variation spatiale du paramètre qui régit les projections de ce signal dans cet objet [140]. Or, le nombre de coïncidences qui devrait être observé par une paire de détecteurs est le nombre d'annihilations qui ont eu lieu dans le TDR de la paire de détecteurs pondéré par la probabilité que leurs photons d'annihilation soient détectés par la paire de détecteurs. Vu sous cet angle, un TDR représente une projection du signal TEP à travers l'objet et le terme projection sera employé pour désigner une paire de détecteurs à partir de maintenant. Ainsi, la transformée de Radon peut être employée pour modéliser le processus d'acquisition en TEP et le théorème de projection de Radon garantit que la distribution spatiale des annihilations peut être retrouvée par la distribution des coïncidences dans les paires de détecteurs. Cependant, la reconstruction de la distribution spatiale des annihilations dans le sujet, soit l'image TEP, est limitée à la partie du sujet qui se retrouve à l'intérieur de l'enveloppe convexe délimitée par les détecteurs. En effet, la caméra TEP ne peut pas observer les coïncidences, i.e. projections, provenant de l'extérieur de ce volume. Ainsi, une image TEP représente

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

habituellement une discrétisation en 3D de la distribution spatiale des annihilations dans une portion, dans le sens de la hauteur, du sujet. Le théorème de projection de Radon offre aussi une méthode de reconstruction analytique. Dans le cas de la TEP, elle repose sur l'utilisation d'un sinogramme qui segmente uniformément le domaine des projections ce qui nécessite de faire des interpolations à partir de l'histogramme. Le fait que le sinogramme est une représentation discrète du domaine des projections n'empêche pas la reconstruction de l'image, mais en limite la qualité. Cependant, pour utiliser le théorème de projection de Radon en 3D il faut que l'échantillonnage dans l'espace des projections, i.e. la sphère, respecte la condition de Orlov [133, 226]. Cette condition dicte que la zone d'échantillonnage doit intersecter avec tous les grands cercles de la sphère. Cette méthode analytique a été exploitée initialement car elle demande relativement peu de ressources et elle est très rapide. Toutefois, elle a été délaissée puisqu'elle ne prend pas en compte la nature statistique des données mesurées, ce qui fait que les images obtenues sont bruitées.

La modélisation de l'acquisition TEP à l'aide de la transformée de Radon fait que la reconstruction d'image peut être représentée sous la forme d'un problème inverse linéaire. Pour la suite, nous définissons la zone image comme étant le volume pour lequel on veut déterminer la distribution des annihilations. Ce volume doit être inclus dans l'enveloppe convexe délimitée par les détecteurs de la caméra et il est habituellement un parallélépipède rectangle afin de faciliter sa représentation discrète en 3D. Soit λ un vecteur qui représente la distribution des annihilations dans la zone image segmentée en I voxels, y un vecteur qui représente la répartition des coïncidences dans les J projections de la caméra et R une matrice telle que $R_{j,i}$ représente la probabilité qu'une annihilation qui a lieu dans le voxel i soit détectée dans la projection j , alors la relation entre λ et y est $R\lambda = y$ si les différentes sources de bruit sont omises. Si la matrice R prend adéquatement en compte de la position spatiale des détecteurs relativement à la zone image, alors λ représente la concentration du radiotraceur dans le sujet selon sa discrétisation de la zone image. À partir de ce point, nous utilisons aussi le terme TDR pour définir l'objet mathématique qui représente la probabilité qu'une annihilation émise par une source ponctuelle soit détectée dans une projection. Ainsi, la matrice R , dénommée la matrice système dans la littérature, est une représentation discrète des TDRs d'une caméra TEP. Elle représente la structure la plus coûteuse à

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

manipuler en reconstruction TEP, que ce soit en termes de calcul ou de mémoire. Une représentation exacte d'un TDR nécessite la modélisation de la portée du positron, de l'angle solide défini par sa paire de détecteurs, de l'effet de l'acolinéarité sur cet angle solide, de la probabilité d'atténuation d'au moins un des photons d'annihilation et de la probabilité de détection de la paire de photons d'annihilation par la paire de détecteurs. Plusieurs méthodes ont été étudiées pour approximer les TDRs et elles se regroupent en trois catégories, dictées en ordre croissant de précision : représentation analytique des phénomènes, simulation Monte Carlo et représentation empirique [77, 97]. Cependant, les caméras TEP sont composées de plusieurs milliers de détecteurs ce qui engendre des millions de projections possibles et il devient alors impraticable de sauvegarder en mémoire chacun des TDRs. Afin de diminuer le fardeau de la matrice système en termes de calcul et de mémoire, les détecteurs sont souvent disposés de sorte que certains des TDRs soient symétriquement équivalents. Aussi, certains des phénomènes sont parfois négligés (e.g. acolinéarité des photons d'annihilation) afin de simplifier la construction de la matrice système ce qui permet à un plus grand nombre de TDR d'être semblables à symétrie près [97]. Les TDRs peuvent aussi être construits seulement lorsque nécessaire, aussi dénommé calcul au vol (*on-the-fly*), ce qui permet de contourner l'utilisation de la mémoire au détriment d'une augmentation du temps de calcul [77]. Il suffit pour cette thèse de savoir que la qualité de l'image reconstruite est directement corrélée à la précision de la matrice système, mais que certains compromis sont nécessaires pour limiter le fardeau computationnel. Les ouvrages [77, 97] offrent une revue exhaustive des différentes méthodes pour construire une matrice système.

L'utilisation de TDR permet de mieux caractériser le processus d'acquisition TEP, mais elle n'est pas suffisante pour représenter la nature stochastique du processus d'acquisition. Or, le nombre d'émissions d'une source suit une loi de Poisson et le taux qu'elle émet dans une projection peut être estimé par le TDR de la projection. Si on assume que les émissions des sources présentes dans un TDR sont indépendantes, alors le nombre de coïncidences observées dans la projection suit une loi de Poisson dont le paramètre est la somme des événements détectés dans la projection et

$$E[y_j] = \sum R_{j,i} \lambda_i^*, \forall j \in [1, J], \quad (1.4)$$

1.1. LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS

où λ_i^* est le nombre d'émissions provenant du voxel i . Les taux de comptage par projection sont aussi assumés comme étant indépendants. La métrique la plus utilisée en TEP pour représenter l'adéquation aux données est la log-vraisemblance qui s'écrit, en utilisant les propriétés décrites précédemment et en omettant les constantes

$$\mathcal{L}(\lambda) = - \sum_{j,i}^{J,I} R_{j,i} \lambda_i + \sum_j y_j \ln \left(\sum_i R_{j,i} \lambda_i \right) \quad (1.5)$$

[34]. Ainsi, le processus de reconstruction consiste à trouver la solution qui maximise l'équation 1.5 sachant que λ ne peut pas être négatif. Il s'agit du modèle de reconstruction d'images TEP le plus utilisé actuellement [34]. Plusieurs algorithmes peuvent être utilisés pour trouver la solution optimale de l'équation 1.5. Le plus populaire dans la littérature est l'algorithme de maximisation de l'espérance du maximum de vraisemblance (*Maximum Likelihood Expectation Maximisation*, MLEM) [5, 34]. La méthode itérative qui en résulte est

$$\lambda_i^n = \left(\frac{\lambda_i^{n-1}}{\sum_j R_{j,i}} \right) \left(\sum_j R_{j,i} \left(\frac{y_j}{\sum_i R_{j,i} \lambda_i^{n-1}} \right) \right), \forall i \in [1, I], \quad (1.6)$$

où n est le nombre d'itérations. Les caméras TEP cliniques utilisent habituellement une des variantes de cet algorithme puisqu'elles sont simples à utiliser et produisent des résultats satisfaisants, à condition que le nombre d'itérations soit choisi judicieusement. Cette condition vient du fait que la solution optimale du modèle de log-vraisemblance est bruitée et que l'algorithme MLEM en TEP reconstruit les basses fréquences (i.e. structures grossières de l'objet) avant les hautes fréquences (i.e. petites structures de l'objet et le bruit). D'autres modèles ont été étudiés pour la reconstruction d'image en TEP dont le fait d'assumer que les projections suivent une loi gaussienne au lieu d'une loi de Poisson [51]. Cette approximation est adéquate s'il y a beaucoup de coïncidences par projection et le modèle devient un problème quadratique qui est plus facile à résoudre. La description des différents modèles et algorithmes employés en reconstruction TEP sans TDV est omise puisque leurs variantes avec TDV, qui vont être présentées à la section 1.3.4, leur sont supérieures. On propose au lecteur de consulter [112, 139, 152] s'il désire en connaître davantage

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP

sur le sujet.

La relation présentée à l'équation 1.4 prend la forme

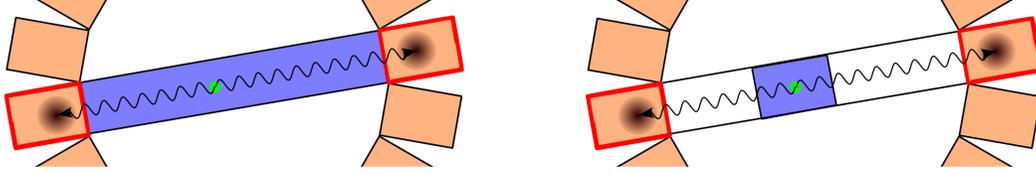
$$E[y_j] = a_j \sum_i^I R_{j,i} \lambda_i^* + r_j + s_j, \forall j \in [1, J] \quad (1.7)$$

lorsque les facteurs correspondants aux événements nuisibles sont inclus, où a_j est le facteur d'atténuation de la projection j , s_j est l'estimation du nombre moyen de coïncidences provenant d'événements diffusés dans la projection j et r_j est l'estimation du nombre moyen de coïncidences provenant d'événements fortuits observés dans la projection j . Ainsi, le processus de reconstruction consiste à retrouver le lieu d'origine des vraies coïncidences et les autres facteurs sont seulement pris en considération afin de modéliser adéquatement la dissociation entre ce qui est observé et l'image reconstruite. Ces facteurs peuvent aussi être corrigés directement dans l'histogramme avant de faire la reconstruction. Cependant, ces modifications changent la loi de probabilité de y ce qui doit être pris en compte dans le modèle [219]. La relation de l'équation 1.7 n'est pas sans défauts puisqu'une surestimation de ses coefficients peut forcer à zéro certains des λ_i et ainsi induire un biais dans la reconstruction [93, 164]. Ce genre de problème arrive surtout lorsque l'acquisition compte peu de coïncidences. La description des différentes approches pour estimer ces facteurs est présentée dans la section de revue de littérature portant sur les avantages de l'inclusion du TDV, soit la section 1.3.2, puisque, encore là, le TDV apporte des bénéfices significatifs.

1.2 Le temps de vol en TEP

Le TDV des photons d'annihilation est toujours utilisé en TEP, même si ce n'est que pour déterminer les coïncidences. Cependant, la dénomination caméra TEP TDV est réservée aux caméras dont la résolution TDV est suffisante pour être utilisée dans le processus de reconstruction. La figure 1.9 illustre comment le TDV, lorsque sa résolution est suffisante pour partitionner les TDRs, permet de mieux restreindre la zone probable de l'origine d'une coïncidence et ainsi améliorer le processus de reconstruction. Cette section a pour but de présenter le contexte nécessaire pour cerner la problématique de cette thèse. La description concrète des différentes manières d'uti-

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP



(a) Lieu d'origine probable sans utiliser le TDV (b) Lieu d'origine probable en utilisant le TDV

Figure 1.9 – Illustration du volume probable de l'origine d'une coïncidence : (a) sans TDV et (b) avec TDV.

liser le TDV est présentée dans la section suivante, qui porte sur l'état de l'art de l'utilisation du TDV en TEP. Pour commencer, nous décrivons la forme que prend le TDV et nous énumérons les différents avantages de son utilisation dans le processus de reconstruction. Ensuite, nous présentons l'historique du TDV du point de vue de sa résolution et des perspectives d'amélioration. Cette section se termine sur la formalisation de la problématique de cette thèse.

1.2.1 Propriétés du Temps de Vol et ses bénéfices

La figure 1.9 représente une simplification de l'imprécision en TDV, où sa fonction de réponse serait une loi uniforme, ce qui ne correspond pas à la réalité. Le TDV est le résultat de la soustraction des temps d'arrivée de deux photons d'annihilation mis en coïncidences. L'estampillage temporel d'un photon d'annihilation peut être divisé en trois composantes : e le temps de création du photon d'annihilation, t le temps écoulé entre l'émission du photon d'annihilation et son arrivée à la face du détecteur, et b l'estampillage du photon d'annihilation à partir du moment où il arrive à la face du cristal. On considère la fonction de réponse résultant des coïncidences observées par une paire de détecteurs, dénoté A et B , dont le TDR englobe une source ponctuelle (illustré à la figure 1.10). Dans ce cas, t_A (t_B) est constant pour toutes les coïncidences puisqu'il est directement proportionnel à la distance qui sépare la source de la surface du détecteur A (B) et $e_A = e_B$ pour toutes les coïncidences. Pour l'instant, il suffit de savoir que la fonction de réponse dans un détecteur (e.g. b_A) est généralement une gaussienne et qu'elle est stationnaire relativement au temps d'arrivée du photon d'annihilation à la surface de son cristal (i.e. $e_A + t_A + b_A$ est défini par la même

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP

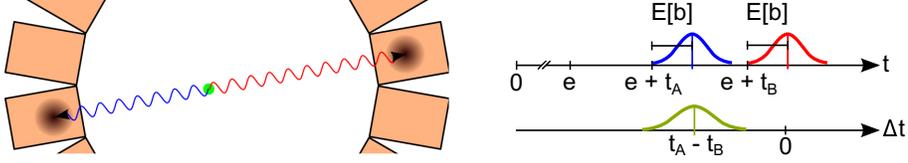


Figure 1.10 – Représentation visuelle de la fonction de réponse du TDV pour une source ponctuelle (Rond vert). Le graphique selon t représente les fonctions de réponse d’estampillage temporel des deux détecteurs pour la source ponctuelle. e est le temps de création de la paire de photons d’annihilation. t_1 et t_0 sont le temps écoulé entre l’émission de la paire de photons d’annihilation et leur arrivé à la face de leur détecteur respectif. b est le temps moyen d’estampillage d’un photon d’annihilation à partir du moment où il arrive à la face du cristal. Le graphique selon Δt représente la fonction de réponse du TDV de cet exemple. On remarque que e et b n’ont pas d’influence sur cette dernière.

fonction de réponse que b_A outre une translation de $e_A + t_A$). Le processus d’estampillage temporel est indépendant entre deux détecteurs en coïncidence puisqu’ils sont dissociés d’un point de vue électronique (i.e. $b_A \sim b_B$). Ainsi, la fonction de réponse du TDV est une gaussienne dont la moyenne est $t_A - t_B$ et sa variance est la somme des variances de b_A et b_B . Cette observation est vraie pour toute source ponctuelle et pour tous les TDRs. Dans la littérature, la résolution TDV est habituellement qualifiée par la LMH de sa fonction de réponse ce qui représente, lorsqu’elle est gaussienne, 2.355 fois son écart-type. L’équation (1.3), réécrite en termes de la distance avec le centre du TDR (Δx) prend la forme

$$\Delta x = \frac{c\Delta t}{2}, \quad (1.8)$$

où la fonction de réponse de Δx est une gaussienne dont la moyenne est $\frac{cE[\Delta t]}{2}$ et son écart-type est $\frac{c\sqrt{\text{Var}[\Delta t]}}{2}$. Ainsi, on constate que la résolution TDV d’une caméra TEP est directement proportionnelle à sa capacité de déterminer l’origine d’une coïncidence le long de son TDR.

L’information TDV ajoute une nouvelle dimension dans le processus d’échantillonnage des paires de photons d’annihilation qui est nettement bénéfique pour la TEP à condition qu’il n’y ait pas d’erreurs d’étalonnage ou d’interprétation. L’avantage le

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP

plus direct de ce meilleur échantillonnage est une amélioration du rapport signal à bruit ou *signal to noise ratio* (SNR) de l'image reconstruite [18, 22, 29, 117]. Un des modèles développés pour représenter le gain en SNR que le TDV offre est

$$(\text{SNR}_{\text{Gain}})^2 = \frac{2D}{c\Delta t}, \quad (1.9)$$

où D est la taille du sujet [18]. L'équation (1.9) est déduite à partir du fait que l'information sur le signal n'est plus étalée sur toute la longueur du TDR qui intersecte le sujet (D) mais plutôt sur la longueur délimitée par la LMH du TDV. Par exemple, l'équation indique qu'une résolution TDV de ≈ 500 ps permet de doubler le SNR pour un sujet ayant un diamètre de 30 cm. D'autres modèles ont été proposés afin de tenir compte de la fonction de réponse du TDV comparativement à la distribution des événements nuisibles [22] ou de l'effet du TDV sur les coïncidences provenant d'événements fortuits [29]. Ils indiquent tous qu'améliorer la résolution TDV est directement bénéfique pour la qualité des images TEP. Bien qu'ils soient déduits en présumant une reconstruction analytique de l'image, les gains prédits semblent correspondre à ce qui est obtenu avec l'algorithme MLEM [205]. Le gain en SNR offert par le TDV peut aussi servir à diminuer la quantité de radiotraceurs injectés ou le temps d'acquisition comparativement à une caméra sans TDV [165]. La réduction des zones échantillonnées permet aussi de limiter la propagation d'artefacts causés par des erreurs ponctuelles dans le domaine des projections [31] et permet d'accélérer la convergence des algorithmes itératifs [88]. Cette dernière propriété va de soi dans le cas de l'algorithme MLEM puisque sa convergence dépend de la taille des structures et que le TDV limite la taille de l'incertitude induite par l'échantillonnage. Le TDV ouvre aussi la voie à la reconstruction d'image avec des caméras à angle limité, c'est-à-dire qui ne respecte pas la condition d'Orlov pour l'échantillonnage des projections, sans déplacer la caméra TEP [157, 158]. Le TDV, dans cette situation, permet de contrebalancer les projections manquantes. De plus, si le flou induit par l'erreur sur le TDV devient équivalent à la résolution spatiale de la caméra TEP, il serait alors possible de former directement l'image sans avoir recours à la reconstruction, et ce, sans perte de résolution spatiale [111]. Pour atteindre cet objectif, une résolution TDV de l'ordre de 10 ps, soit une précision spatiale 1.5 mm, serait suffisante

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP

considérant que la résolution spatiale ultime d'une caméra TEP clinique est évaluée à 2.36 mm [119]. Cependant, cette conclusion est hâtive selon les auteurs de [166] puisque la formation directe de l'image néglige certains facteurs (e.g. coïncidences provenant d'événements fortuits et diffusés) qui sont nécessaires pour produire une image quantitative, une propriété primordiale pour l'imagerie TEP. Une résolution TDV sous la nanoseconde ouvre la voie à d'autres applications dans des contextes particuliers qui seront présentées dans la section 1.3.

1.2.2 Historique et perspective de la résolution temporelle

Les premières caméras TEP TDV ont été conçues dans les années 80 [189, 214]. Leur résolution TDV, aussi dénommée résolution temporelle, était d'environ 500 ps ce qui offrait une précision spatiale de ≈ 7.6 cm le long des TDRs [123]. Cependant, leur efficacité de détection, soit le pourcentage d'émissions qu'une caméra intercepte sous forme de coïncidence, était significativement inférieure à celle des caméras sans TDV [98]. Pour cette raison, les tomographes TEP TDV ont connu peu de succès dans ces années.

Les progrès en instrumentation dans les années 2000 ont permis la création de caméras possédant des performances suffisantes en précision TDV et en efficacité de détection pour leur commercialisation [30]. Par exemple, le *Vereos Digital PET/CT* de *Philips*, présenté en 2013, possède une résolution TDV de 350 ps (i.e. 5.25 cm) ce qui est amplement suffisant pour être bénéfique dans l'imagerie de l'humain [124]. Grâce à ces avancées, l'étude des avantages offerts par une meilleure résolution TDV a connu un regain de popularité [22, 29, 117]. Les auteurs de [224] prédisaient en 2016 que si la tendance se maintenait, des caméras TEP avec une résolution TDV de l'ordre de 20 ps, soit une résolution suffisante pour permettre la formation directe de l'image, seraient disponibles en 2025 (voir figure 1.11).

Durant les travaux de cette thèse, il y a eu beaucoup de progrès en instrumentation pour le TDV. À ce jour, la caméra TEP avec le meilleur TDV parmi ceux disponibles commercialement en clinique est le *Biograph Vision PET/CT* de *Siemens* avec une résolution TDV de ≈ 210 ps [204]. Ce cas a été ajouté en orange dans la figure 1.11 où il semble suivre la tendance observée en [224]. Plusieurs prototypes de détecteur TEP

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP

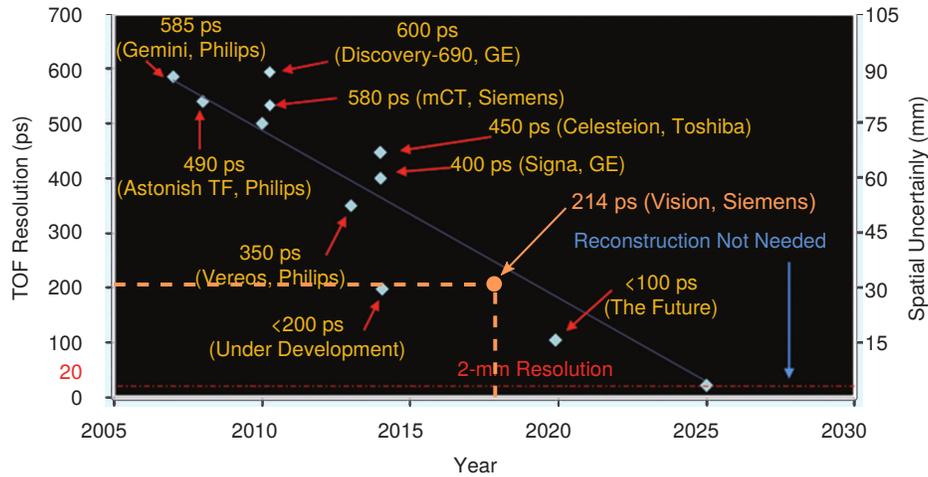


Figure 1.11 – Évolution de la résolution TDV des caméras TEP clinique qui sont disponibles commercialement selon les années. La figure est une adaptation de [224] qui a été publié en 2016 dans IEEE. Les modifications (couleur orange) se limitent à l’ajout de la caméra *Biograph Vision PET/CT* de *Siemens*.

atteignent une résolution TDV meilleure que 200 ps [14, 167, 213]. Récemment, une résolution TDV de 58 ps a été atteinte avec des détecteurs de 3 mm de long dans un banc de test optimisé [67]. La meilleure résolution TDV mesurée, actuellement, est ≈ 30 ps [132]. Bien que la sensibilité de ces deux derniers prototypes n’est pas suffisante pour une caméra TEP, ces résultats indiquent qu’il reste de la place pour améliorer la résolution TDV des caméras TEP. L’utilisation de processus physique plus rapide et le développement de nouvelles technologies semble toutefois nécessaire pour continuer de progresser en termes de résolution TDV [166]. Une feuille de route a été proposée sur les différentes approches qui semblent prometteuses pour atteindre une résolution TDV de l’ordre de 10 ps [111] et l’exploration de certaines d’entre elles est déjà bien entamée [83]. Les progrès en résolution TDV sont un des thèmes récurrents de la *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference* et un concours portant sur l’atteinte d’une résolution TDV de 10 ps avec des détecteurs TEP a même été officiellement lancé [23]. Donc, l’avenir semble prometteur en termes de progrès sur la résolution TDV en TEP.

1.2. LE TEMPS DE VOL EN TEP

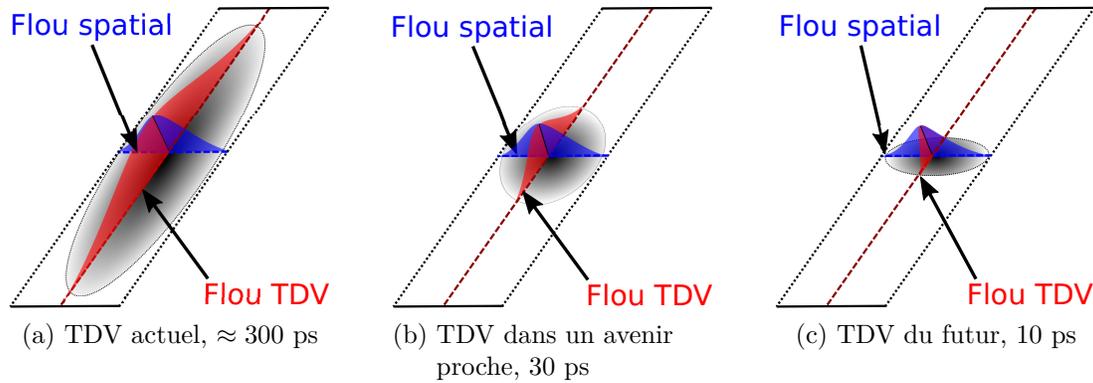


Figure 1.12 – Représentation de la fonction de réponse pour une source ponctuelle qui est au centre d'un TDR selon trois ordres de grandeur de résolution TDV. La fonction de réponse du TDR est représentée en bleu, alors que celle du TDV est représentée en rouge. La zone grise représente la zone d'origine probable selon la combinaison de la fonction de réponse du TDR et de celle du TDV pour une source centrée dans le TDR.

1.2.3 Problématique

Ainsi, nous anticipons que les avancées en instrumentation vont, à moyen terme, permettre de former les images TEP directement grâce au TDV, et ce, sans perte de résolution spatiale. Cependant, il n'y a pas consensus dans la communauté scientifique sur l'intérêt d'atteindre une telle résolution TDV [154, 170]. La plupart des approches proposées dans [111] ont, dans leur mise en application actuelle, une sensibilité moindre comparativement aux détecteurs TEP classiques, ce qui pourrait annuler le gain offert par le TDV. Une autre critique redondante dans les discussions en conférence est qu'une résolution TDV de ≈ 100 ps serait suffisante pour la TEP. En effet, des nouvelles limitations apparaissent lorsque cette résolution est dépassée, alors les progrès en termes de résolution TDV risquent de nécessiter de nouveaux développements théoriques et technologiques, et de mobiliser une quantité toujours croissante de traitement des données et de ressources. Alors, il est primordial de prédire l'ensemble des avantages que pourrait apporter une telle résolution TDV afin de juger adéquatement l'intérêt de l'atteindre.

En particulier, il serait dommage que l'atteinte d'une résolution ultra-précise en TDV ne serve seulement qu'à s'affranchir des méthodes itératives. Après tout, une

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

telle résolution temporelle a pour conséquence que la source d'incertitude qui domine le processus de reconstruction n'est plus l'imprécision du TDV. L'erreur sur le TDV induirait alors un flou du même ordre, voire même inférieur, que celui des TDRs, comme illustré à la figure 1.12. Ainsi, une résolution TDV meilleure que 30 ps, que nous dénommons résolution ultra-précise en TDV, ou simplement TDV ultra-précis, à partir de maintenant, pourrait changer le paradigme du processus reconstruction TEP. C'est sur cette conjecture que cette thèse a commencé, soit la volonté de comprendre les répercussions d'une résolution ultra-précise en TDV sur le processus de reconstruction TEP. L'encadré qui suit résume les grandes lignes du contexte et des contributions de cette thèse.

Objectif : Étudier la situation où le flou induit par le temps de vol est moindre ou égal à celui induit par la largeur des tubes de réponse.

Hypothèse : Dans ce contexte, un changement de paradigme se produit dans le processus de reconstruction d'images TEP qui ouvre la voie à repousser les frontières de l'imagerie TEP.

Principales contributions :

- Proposer un nouveau modèle pour représenter la fonction de réponse du Temps de Vol lorsqu'elle est affectée significativement par la profondeur d'interaction du photon d'annihilation. (Chapitre 2)
- Démontrer qu'un temps de vol ultra-précis permet de mitiger l'effet de la taille des détecteurs sur la résolution spatiale. (Chapitre 3)
- Introduire un nouveau paradigme de reconstruction d'images TEP-TDV pour les acquisitions à faible activité. (Chapitre 4)

1.3 État de l'art en reconstruction TEP avec TDV

Avant de décrire les contributions de cette thèse, il sera utile de présenter les différentes approches qui exploitent le TDV afin d'améliorer la qualité des images reconstruites en TEP. Ces approches n'ont pas été étudiées dans un contexte TDV

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

ultra-précis, mais les bénéfices qu'elles apportent sont corrélés à la résolution TDV. Cette revue est divisée en deux parties : les méthodes qui utilisent le TDV pour traiter les différentes sources d'erreurs dues aux événements nuisibles et celles qui incorporent le TDV dans un modèle de reconstruction d'image. Au préalable de cette revue, les différentes approches utilisées dans la littérature pour modéliser le TDV dans le processus de reconstruction et les possibles sources d'erreur dans l'utilisation du TDV sont présentées. La revue qui suit n'est pas exhaustive puisqu'elle vise seulement à fournir le contexte nécessaire pour apprécier les contributions de cette thèse. Les publications [30, 166, 199] devraient permettre au lecteur de compléter ces connaissances sur les différentes applications du TDV.

1.3.1 Modélisation du TDV

La modélisation de l'information TDV dans le processus de reconstruction a pris différentes formes dans la littérature. La formulation présentée précédemment présume que le lieu de détection des photons d'annihilation est connu exactement (e.g. figure 1.8). Cependant, le système de détection en TEP permet seulement de délimiter le lieu d'origine d'une coïncidence à un TDR et non à une droite infinitésimale. Ainsi, la modélisation de l'information TDV doit tenir compte de celle des TDRs. Soit $TDR(x, y, z | j) : \mathbb{R}^3 \rightarrow [0, 1]$ la fonction qui représente la probabilité qu'une émission qui a lieu à la position $[x, y, z]$ dans le domaine image soit détectée dans le TDR j . Afin de simplifier le parallèle entre les TDRs et leur fonction de réponse TDV respective, nous définissons la fonction $TDR(u, v, w | j) : \mathbb{R}^3 \rightarrow [0, 1]$ tel que $[u, v, w]$ sont les coordonnées de $[x, y, z]$ dans la base $[\vec{u}_j, \vec{v}_j, \vec{w}_j]$ centré en $m_j = 0.5 \cdot d_j^B + 0.5 \cdot d_j^A$ où d_j^B et d_j^A représentent les barycentres des deux détecteurs du TDR j . La figure 1.13 représente le système d'axe résultant de ce changement de base. On fixe $\vec{u}_j = (d_j^A - d_j^B) / \|d_j^A - d_j^B\|_2$ afin qu'il représente toujours la direction alignée le long du TDR. Ainsi, $TDR(0, v, w | j)$ paramétrise le plan qui est à mi-chemin entre d_j^B et d_j^A pour le TDR j .

On pose trois hypothèses pour obtenir la fonction de réponse du TDV telle que définie dans la littérature. Pour commencer, on présume que les fonctions de réponse d'estampage temporelle des détecteurs de la caméra TEP sont invariantes à

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

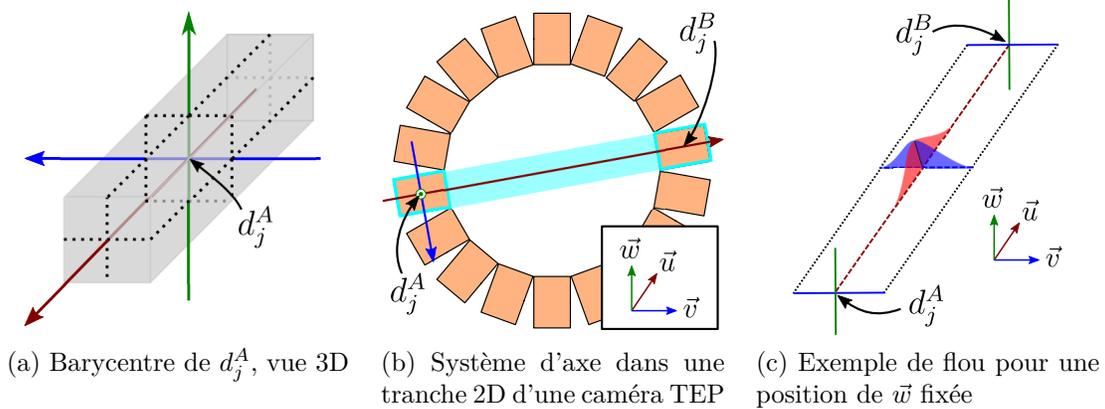


Figure 1.13 – Système d'axe utilisé pour définir un TDR. La direction axiale, \vec{u}_j , est déterminée par les barycentres des détecteurs, e.g. (a), du TDR j . Le plan transversal, (\vec{v}_j, \vec{w}_j) , est perpendiculaire à \vec{u}_j , tel qu'illustré en (b). Les courbes colorées en rose et en bleu en (c) représentent respectivement un exemple de flou induit par le TDV et celui dû au TDR.

la position d'interaction et à l'énergie déposée dans le détecteur. Ensuite, on présume que l'estampage temporelle des détecteurs sont indépendants et qu'ils suivent la même loi gaussienne. Pour finir, on présume que le temps écoulé entre l'émission du positron et l'interaction du photon d'annihilation dans un détecteur est uniquement déterminé par la distance, selon \vec{u}_j , entre le lieu d'émission du positron et le barycentre du détecteur. Sous ces hypothèses, la fonction de réponse d'estampage temporelle des détecteurs pour un photon d'annihilation qui est intercepté au temps r^* est $\mathcal{N}(r | r^* + e, \sigma_{\text{TDV}}/\sqrt{2})$ où $\mathcal{N}(r | \mu, \sigma)$ est la fonction de densité de la gaussienne 1D centrée en μ avec un écart-type de σ , e est une constante qui représente le temps de réponse moyen du détecteur et σ_{TDV} est la résolution TDV de la caméra définie en écart-type. Or, le TDV consiste à mettre en coïncidence l'estampage temporel de deux détecteurs et il faut convertir cette information dans le domaine spatial avec l'équation (1.8). Ainsi, la fonction de réponse du TDV pour une source ponctuelle à la position $[u^*, v^*, w^*]$ dans le TDR j devient, lorsque représentée dans le domaine spatial,

$$TDV(\vec{s} | u^*, j) = \mathcal{N}\left(u | u^*, \frac{c \cdot \sigma_{\text{TDV}}}{2}\right) \cdot \chi_{TDR(\vec{s}|j) > 0.0}(\vec{s}), \quad (1.10)$$

où $\vec{s} = [u, v, w]$ et $\chi_A(\vec{s})$ est la fonction indicatrice de l'ensemble A . Notez que la

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

moyenne du TDV pour les coïncidences observées dans le TDR j et provenant d'une source ponctuelle à la position $[u, v, w]$ est $\frac{2u}{c}$ et que l'équation (1.10) est indépendante de $[v, w]$. La fonction $TDV()$ est l'élément de base pour modéliser l'information TDV dans le processus de reconstruction.

Certaines des méthodes de reconstruction proposées dans la littérature reposent sur une première estimation de l'origine des coïncidences dans le domaine image en utilisant seulement leur information TDV. Cette estimation, dénommée pré-image, est obtenue en combinant le résultat de l'étalement de chacune des coïncidences à l'aide d'une technique de rétroprojection. Deux techniques de rétroprojection ont été étudiées dans la littérature. La notation $Image[h()]$ est employée pour représenter le concept d'interpolation de la fonction $h()$ dans le domaine image segmentée en I voxels. La rétroprojection par position la plus probable (*most likely position*, MLP) [188] consiste à assumer qu'une coïncidence provient des voxels qui intersectent le maximum de la fonction de réponse du TDV. Supposons que le TDV d'une coïncidence observée dans le TDR j est t^* , alors l'étalement de cette coïncidence dans la pré-image Im est

$$Im = Im + Image \left[\chi_{\delta(u - \frac{c \cdot t^*}{2}) > 0.0}(\vec{s}) \cdot \chi_{TDR(\vec{s}|j) > 0.0}(\vec{s}) \right] / cst, \quad (1.11)$$

où $\delta()$ est la distribution de Dirac et cst est la somme des voxels de l'image résultant de la rétroprojection de la coïncidence. La figure 1.14a représente un exemple d'une coïncidence rétroprojeté par MLP. Notez que la formation directe de l'image grâce à un TDV ultra-précis consiste à utiliser l'équation (1.11) avec toutes les coïncidences acquises. L'autre fonction de rétroprojection est dénommée pondération par la fonction de réponse (*confidence weighted*, CW) [188] et elle consiste à étaler la fonction de réponse du TDV le long du TDR et centré selon l'information TDV. Supposons que le TDV d'une coïncidence observée dans le TDR j est t^* , alors l'étalement de cette coïncidence dans l'image Im par rétroprojection CW est

$$Im = Im + Image \left[TDV \left(\vec{s} \mid \frac{c \cdot t^*}{2}, j \right) \right] / cst. \quad (1.12)$$

Un exemple de coïncidence rétroprojeté par CW est représenté à la figure 1.14b.

La majeure partie des méthodes de reconstruction itérative repose sur une re-

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

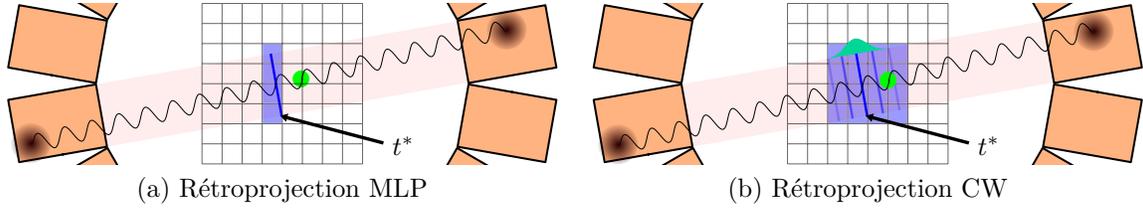


Figure 1.14 – Représentation visuelle des fonctions de rétroprojection. Supposons que deux photons d’annihilation émis à partir d’une source ponctuelle située dans le cercle vert ont une différence de temps d’arrivée t^* . Les pixels en bleu représentent ceux qui sont affectés par la fonction de rétroprojection. Pour la rétroprojection MLP (a), la coïncidence est étalée sur les pixels qui intersectent le plan transversal de ce TDR en $u = 0.5 \cdot c \cdot t^*$. Pour la rétroprojection CW (b), la coïncidence est étalée sur les pixels qui intersectent la fonction $TDV()$ de ce TDR centré en $u = 0.5 \cdot c \cdot t^*$. Les lignes bleues représentent visuellement la portion de la coïncidence étalée par la rétroprojection.

présentation discrète de l’information TDV. Soit Ω_{TDV} la fenêtre de coïncidence d’une caméra TEP et T le nombre de discrétisations de l’information TDV. Dans ce contexte, t^* pour représenter le TDV d’une coïncidence et t représente l’indice de son segment temporel (i.e. $t \in [1, T]$). Supposons que le domaine de l’information TDV (i.e. $[-\Omega_{\text{TDV}}, \Omega_{\text{TDV}}]$) est partitionné uniformément. Soit y_j^t le nombre de coïncidences observé dans le TDR j avec un TDV dans le segment temporel t . Une coïncidence avec un TDV t^* est associée au segment temporel t lorsque

$$t^* \in \left[\frac{\Omega_{\text{TDV}}}{T}(2(t-1) - T), \frac{\Omega_{\text{TDV}}}{T}(2t - T) \right). \quad (1.13)$$

Cette structure correspond à l’histogramme dans une caméra TEP TDV. Notez que l’ordre de la mise en coïncidence des temps d’arrivée est important lors de la discrétisation de l’information TDV contrairement à la mise en coïncidence qui nécessite seulement de confirmer que la différence, en absolue, est inférieur à Ω_{TDV} . Cette représentation discrète de l’information TDV nécessite d’adapter la matrice système. La fonction qui suit représente la partition de l’information TDV dans un TDR :

$$\Pi_t(u) = \begin{cases} 1.0, & \text{si } u \in \left[\frac{\Omega_{\text{TDV}}^{\text{Spat.}}}{T}(2(t-1) - T), \frac{\Omega_{\text{TDV}}^{\text{Spat.}}}{T}(2t - T) \right], \\ 0.0, & \text{autrement} \end{cases}, \quad (1.14)$$

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

où $\Omega_{\text{TDV}}^{\text{Spat.}} = \frac{c \cdot \Omega_{\text{TDV}}}{2}$ est la conversion du domaine du TDV en distance, dans la direction \vec{u}_j , relativement au centre du TDR. Ici encore, l'équation (1.14) dépend seulement de u à cause des hypothèses faites précédemment. Alors, la fonction de réponse du TDV pour les coïncidences détectées dans le segment TDV t et dans le TDR j est

$$TDV(\vec{s} | t, j) = \int TDV(u - \tau, v, w | 0, j) \Pi_t(\tau) d\tau, \quad (1.15)$$

soit la convolution entre la fonction de réponse du TDV et la fonction porte correspondant au segment TDV t . La figure 1.15 est une représentation visuelle de l'équation (1.15). Par construction, la fonction de réponse du TDV et celle du TDR sont indépendantes, alors la probabilité que la paire de photons d'annihilation émise par un positron dans le voxel i soit détectée par le TDR j et avec un TDV dans le segment temporel t est

$$P_{j,i}^t = \text{Image}[TDV(\vec{s} | t, j) \cdot TDR(\vec{s} | j)]_i. \quad (1.16)$$

Le nombre de projections défini dans la matrice système d'une caméra TEP avec T discrétisations de l'information TDV est ainsi T fois plus grand que son équivalent sans TDV. Il n'y a pas, au meilleur de mes connaissances, d'étude sur le choix de T . Cependant, il faut prendre en compte que l'équation (1.14) tend vers $\Pi_t()$ si T est trop petit ce qui revient à artificiellement empirer la résolution TDV disponible pour la reconstruction.

Cette modélisation du TDV dans la matrice système représente le cas de base et plusieurs modifications peuvent y être apportées. Tout d'abord, les caméras TEP TDV cliniques utilisent, au meilleur de mes connaissances, la même fenêtre de coïncidence pour tous les TDRs. Or, cette approche pourrait changer avec une résolution ultra-précise en TDV puisque la longueur de l'intersection, selon \vec{u} , entre la zone imagée et un TDR peut varier de plusieurs centimètres dans une même caméra (e.g. figure 1.16). Une telle modification aurait pour conséquence que l'équation (1.15) deviendrait dépendante du TDR par l'entremise de $\Pi()$ et la fonction de réponse TDV discrète pourrait être plus étroite dans certains des TDRs. Ensuite, il faut aussi prendre en compte que la matrice système sans TDV est souvent considérée trop volumineuse pour être conservée en mémoire, même lorsque seulement les valeurs non nulles sont gardées. Or, l'introduction du TDV augmente le nombre de valeurs non

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

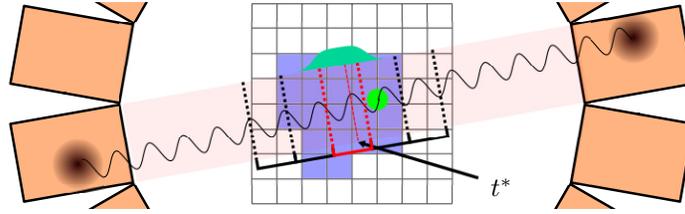


Figure 1.15 – Représentation visuelle du TDV segmenté. L’information TDV de ce TDR est partitionnée uniformément en cinq segments. Supposons que deux photons d’annihilation émis à partir d’une source ponctuelle située dans le cercle vert ont une différence de temps d’arrivée t^* . Alors, cette coïncidence serait affectée au segment qui est délimité en rouge. La courbe en turquoise représente sa fonction de réponse TDV. Les pixels en bleu représentent ceux qui ont une probabilité non nulle de contenir le lieu d’origine de la coïncidence. Notez que cette représentation ne prend pas en compte la fonction de réponse du TDR, alors elle ne correspond pas à la matrice P .

nulles dans la matrice système⁵. Les méthodes de calcul au vol pour estimer la matrice P deviennent ainsi plus intéressante lorsque la discrétisation T augmente. De plus, la fonction de réponse TDV varie seulement le long de \vec{u} , alors elle se modélise directement avec les techniques de tracé de rayons qui sont utilisées par les méthodes de calcul au vol. Pour finir, différentes méthodes ont été étudiées pour approximer l’équation (1.15) et ainsi limiter le coût computationnel pour évaluer les composantes de la matrice P [44, 50]. L’évaluation de ces méthodes a été faite avec des résolutions TDV >50 ps et les résultats montrent qu’un gain important en vitesse de calcul peut être atteint sans affecter significativement la qualité des reconstructions. Cependant, on ne peut pas conclure sur leur validité lorsque la résolution TDV est ultra-précise.

Au cours des dernières années, des détecteurs avec une fonction de réponse TDV non gaussienne ont commencé à faire leur apparition [15, 79, 145]. Or, la majorité des études portant sur l’effet du TDV en TEP assume que le TDV suit une distribution gaussienne. Alors, il y a un intérêt à déterminer les conséquences de ce changement de distribution sur les gains que l’information TDV confère à la TEP. Les auteurs de [47] ont étudié l’effet du choix de modélisation du TDV sur la qualité des images reconstruites lorsque la résolution temporelle est affectée significativement par la profondeur d’interaction des photons d’annihilation. Dans ce contexte, la fonction de

5. Pour s’en convaincre, il suffit de regarder la figure 1.15 et de remarquer que le nombre de pixels bleu serait moindre si on se limitait à la zone définie par le trait rouge.

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

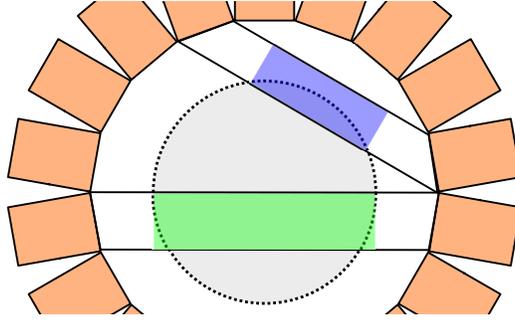


Figure 1.16 – Représentation visuelle d’une fenêtre en coïncidence qui varie selon le TDR. La zone grise représente le champ de vue. Rappel : le TDV est directement proportionnel à la distance entre le lieu d’origine de la paire de photons d’annihilation et le centre du TDR. La zone en vert représente les origines probables d’une coïncidence pour un TDR qui intersecte une région près du centre de la zone grise, alors que la zone en bleu correspond à un TDR qui intersecte la périphérie de la zone grise.

réponse du TDV peut prendre la forme d’une distribution laplacienne tronquée. Une étude semblable a été faite pour des détecteurs où la fonction de réponse du TDV est une mixture de deux distributions gaussiennes [46]. Les résultats de ces deux études indiquent une amélioration des images reconstruites semblable à ce qui est observé dans la littérature, i.e. avec une fonction de réponse TDV gaussienne, lorsque le TDV est modélisé adéquatement. Lorsqu’elle est modélisée incorrectement par une distribution gaussienne, ils observent une perte de qualité, quoi que limitée, dans l’image reconstruite. Dans le cas de [47], la plus petite résolution TDV étudiée est ≈ 25 ps, alors il n’est pas garanti que ces conclusions s’appliquent pour le cas TDV ultra-précis. Cependant, les fonctions de réponse du TDV observées jusqu’à présent sont des distributions symétriques, unimodales et avec des queues légères. Alors, il n’est pas impossible que la forme de la fonction de réponse du TDV ait une influence limitée sur la qualité des images reconstruites, à condition qu’elle soit modélisée adéquatement dans le processus de reconstruction.

1.3.2 Étalonnage des mesures Temps de Vol

La description de la fonction de réponse du TDV faite dans la section précédente présume que tous les détecteurs de la caméra ont le même biais et résolution tem-

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

porelle. Or, la performance d'un détecteur est sensible à divers phénomènes, alors ces deux paramètres peuvent varier différemment pour chacun des détecteurs [34]. L'étalonnage des détecteurs fait partie des méthodes d'entretien de toutes les caméras TEP puisque ça affecte la capacité de la fenêtre de coïncidence à déterminer les vraies coïncidences. La correction du biais temporel de chacun des détecteurs est triviale à condition de pouvoir la mesurer, alors que l'étalonnage vise à optimiser les paramètres de détection pour avoir la meilleure résolution temporelle. Dans certaines caméras TEP, l'ajustement indépendant est seulement applicable par sous-groupe de détecteurs, alors une variation de ces deux paramètres peut persister malgré ce pré-traitement. De plus, la résolution temporelle des détecteurs peut être dégradée par le taux de comptage de la caméra [28]. Alors, il y a un intérêt à comprendre les conséquences d'une disparité entre la modélisation du TDV dans un système et ces vraies performances.

Une modélisation erronée de la résolution temporelle entraîne une diminution du contraste dans les images reconstruites et peut introduire des artefacts dans les zones uniformes de l'image [28, 200, 205]. Surestimer la résolution temporelle de la caméra, c'est-à-dire assumer que sa LMH est plus étroite que la réalité, entraîne des artefacts plus prononcés que le fait de la sous-estimer [205]. Négliger de corriger les biais temporels dégrade aussi le contraste des images reconstruites et cette dégradation semble pire que celle observée lorsque la résolution temporelle est modélisée inadéquatement [28]. Cependant, toutes ces observations reposent sur des disparités importantes⁶ comparativement à ce qui est observé dans une caméra TEP clinique étalonnée adéquatement [211].

Les caméras TEP cliniques ont, au minimum, des dizaines de milliers de détecteurs, alors des techniques astucieuses ont été développées pour accomplir rapidement l'étalonnage des biais temporels [88, 90, 172]. Certaines de ces méthodes peuvent aussi être utilisées directement à partir de données d'un sujet, et ce, sans modification au protocole d'acquisition [149, 211]. De plus, une mire standard permet d'évaluer précisément la résolution temporelle des TDRs d'une caméra [200]. Bref, la correction des biais temporel et l'évaluation des résolutions TDV des TDRs d'un système semblent être des problèmes résolus et les récents développements consistent à accélérer ou sim-

6. sur/sous-estimation de 100 ps pour une résolution TDV de 200 ps.

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

plifier cette étape. Cependant, ces études et ces méthodes portent sur des détecteurs avec une résolution TDV > 100 ps, alors il reste à démontrer que ces conclusions sont valides pour une caméra TEP avec une résolution ultra précise en TDV. Par exemple, il serait intéressant de déterminer si utiliser la même fonction de TDV pour tous les TDRs, ce qui semble être la norme actuellement, est adéquat pour une caméra TEP avec TDV ultra-précis.

1.3.3 Effet sur les événements nuisibles

Les événements nuisibles sont des sources importantes de bruit en TEP [34]. Même avec une précision parfaite du TDV, le lieu d'origine et la validité d'une coïncidence ne peuvent pas être garanties. Malgré tout, le TDV permet d'améliorer l'estimation des facteurs correspondants aux événements nuisibles dans le domaine des projections. De plus, la portée des artefacts induits par une erreur d'estimation est réduite grâce à la délimitation spatiale induite par l'information TDV. Pour chacun des types d'événements nuisibles, nous présentons les techniques employées pour estimer leur distribution dans le domaine des projections et l'évolution de leur efficacité selon la résolution TDV. Cette revue devrait mettre en perspective l'impact des événements nuisibles pour une caméra TEP avec TDV ultra-précis. Par exemple, si une de ces sources d'erreurs est corrigée parfaitement avec une telle résolution TDV, il devient alors inutile de la considérer dans nos études.

Événements fortuits

Le taux de coïncidences provenant d'événements fortuits observé dans une acquisition est corrélé positivement à la largeur de la fenêtre de coïncidence [34]. Ainsi, une meilleure précision TDV permet de diminuer la prévalence des événements fortuits dans les données. Toutefois, la fenêtre de coïncidence doit être suffisamment large pour inclure les vraies coïncidences provenant de tout le volume du sujet imagé, et ce, en incluant l'imprécision du TDV. Les caméras cliniques ont généralement un champ de vue transversal d'au moins 50 cm, ce qui correspond à un TDV maximal de ≈ 3335 ps. Alors, si on prend comme exemple le *Biograph Vision PET/CT* de *Siemens* avec sa résolution TDV de ≈ 210 ps, le passage à une résolution TDV parfaite diminuerait la

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

fenêtre de coïncidence de $\approx 6\%$ seulement. Donc, les événements fortuits continueront d'être une source de bruit importante même avec un TDV ultra-précis.

Les méthodes pour évaluer la distribution des événements fortuits dans le domaine des projections n'ont pas changé avec l'amélioration de la résolution TDV. Une de ces techniques repose sur l'utilisation d'une fenêtre de coïncidence décalée [195]. Le taux de coïncidences provenant d'événements fortuits devrait être uniforme dans le temps, alors le taux de coïncidences observées avec ce décalage est une approximation adéquate du taux présent dans la fenêtre non-décalée. Toutefois, le décalage doit être suffisamment grand pour ne pas inclure de vraies coïncidences. Une autre technique consiste à utiliser la formule $2\tau s_1(j)s_2(j)$ où τ est la taille de la fenêtre de coïncidence et $s_1(j)$, $s_2(j)$ sont les taux de comptage observés par chacun des détecteurs du TDR j [194]. Cette approximation est précise à condition que $s_1(j)$ et $s_2(j)$ soient beaucoup plus grands que le nombre de coïncidences observées dans le TDR j .

Dans les reconstructions avec peu de coïncidences, l'erreur sur l'estimation de la distribution des coïncidences provenant d'événements fortuits induit des biais dans l'image reconstruite [164]. Ces biais surviennent lorsque l'estimation du taux de coïncidences provenant d'événements fortuits domine le nombre de coïncidences observées dans certains TDRs ce qui force à zéro les voxels intersectés par ces TDRs. La segmentation des TDRs par l'information TDV rend la distribution des événements plus éparsée dans l'histogramme, ce qui exacerbe ces biais. Donc, on peut s'attendre à ce qu'un modèle itératif avec un TDV ultra-précis soit particulièrement affecté par ce phénomène. La description des modèles de reconstruction qui ont été proposés dans la littérature pour s'attaquer à ce problème est faite au chapitre 4 puisque cette problématique est le sujet de l'article inséré à ce chapitre.

Événements atténués

La probabilité qu'au moins un des deux photons émis par une annihilation soit absorbé par le sujet est indépendante de leur origine dans le TDR. Ainsi, le facteur d'atténuation est le même pour tous les segments TDV d'un TDR. Habituellement, les facteurs d'atténuation peuvent être estimés à partir d'une autre modalité d'imagerie, comme la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique, ou par transmission à l'aide d'une source de 511 keV externe au sujet imagé [34]. La revue de

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

ces méthodes est omise puisque la qualité de leur estimation n'est pas affectée par la résolution du TDV. Notons cependant qu'une excellente résolution TDV permettrait d'accélérer l'acquisition pour les méthodes basées sur une source externe puisqu'il deviendrait possible de distinguer les coïncidences provenant du sujet de celles provenant de la source externe. On conseille les ouvrages [81, 82, 212, 227] si le lecteur désire avoir un aperçu de ces méthodes. Il suffit, pour cette thèse, de savoir qu'elles sont normalement plus qu'adéquates, mais qu'elles ont aussi leurs limitations ce qui a motivé le développement de méthodes qui reposent uniquement sur les données obtenues en TEP [13].

Le théorème de Radon démontre que le problème est inversible même sans TDV, alors on peut intuitivement se convaincre que l'inclusion de l'information temporelle dans l'histogramme entraîne un suréchantillonnage du problème inverse. Cette redondance dans l'échantillonnage a été formulée sous la forme de deux équations de cohérence permettant d'estimer les coefficients d'atténuation à une constante près [41]. Ces équations de cohérence forment un système de dérivées partielles dans le domaine des projections sans TDV, d'où la constante. Cette constante peut être déterminée à partir d'une connaissance *a priori* de l'objet imagé (e.g. le coefficient linéaire d'atténuation et la position des os sont généralement faciles à déterminer). Les auteurs de [94] offrent une autre solution analytique de ces équations de cohérence en exploitant la transformée de Fourier. Des méthodes itératives ont aussi été développées pour estimer l'image TEP et les coefficients d'atténuation [13]. Ces modèles d'estimation jointe peuvent être subdivisés en deux groupes selon qu'elles estiment les coefficients d'atténuation du sujet (MLAA qui vient de l'anglais *maximum likelihood reconstruction of attenuation and activity*) ou ceux des projections (MLACF qui vient de l'anglais *maximum likelihood attenuation correction factors*). Du point de vue du modèle de log-vraisemblance, la différence entre ces deux modèles est que les $[a_j]_1^J$ sont des variables dans le modèle MLACF, alors que la modélisation se fait via les $[\mu_i]_1^I$ pour le modèle MLAA. Le modèle MLAA permet d'inclure directement des *a priori* anatomiques dans le processus de reconstruction [142]. De son côté, le modèle MLACF converge plus rapidement que le précédent, mais le résultat n'est pas garanti de correspondre aux coefficients d'atténuation du sujet [143]. Les auteurs de [149] ont

7. Rappel : $a_j = e^{-\sum_i l_{j,i} \mu_i}$ (section 1.1.3).

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

aussi démontré que les méthodes d'estimation jointe sont particulièrement sensibles à la calibration du TDV (section 1.3.2). On peut s'attendre à ce que la performance de toutes ces méthodes soit corrélée à la résolution du TDV puisqu'elles reposent sur la redondance de l'échantillonnage dans le domaine des projections qui elle est plus précise suivant la résolution TDV. Cependant, la performance de ces méthodes est limitée par les autres sources de bruit qui réduisent la stabilité de la redondance. De plus, ces méthodes sont instables en périphérie du sujet puisque les projections qui intersecte le contour du sujet ont normalement peu de statistiques [13]. Ainsi, le TDV présente des alternatives intéressantes pour estimer les coefficients d'atténuation qui permettent de compléter, ou de remplacer si nécessaire, les méthodes basées sur l'utilisation d'un autre imageur ou d'une source externe de 511 keV.

Événements diffusés

L'atteinte d'une résolution ultra-précise en TDV aurait un impact limité sur la capacité d'exclure des coïncidences provenant d'événements diffusés issues d'une diffusion simple puisque la fenêtre de coïncidence est bornée inférieurement par la taille du sujet [34]. La question reste ouverte pour les événements diffusés issus de diffusion multiple. Cependant, la résolution en énergie des caméras TEP permet déjà d'exclure la majorité de celles-ci, ce qui entraîne que les coïncidences provenant d'événements diffusés sont souvent issues d'une diffusion simple [24]. Toutefois, certaines des approches considérées pour développer un détecteur TEP avec une résolution ultra-précise en TDV risquent d'avoir une moins bonne résolution en énergie que les détecteurs TEP typiques [166]. Alors, il est pertinent d'évaluer le potentiel d'une résolution ultra-précise en TDV pour cette tâche.

La distribution d'événements diffusés dans les données est, contrairement aux autres types d'événements nuisibles, dépendante du TDV, alors les méthodes d'estimation doivent être adaptées en conséquence [207, 210]. Ces méthodes reposent sur l'approche Monte Carlo, alors il suffit de conserver l'information TDV lors de la simulation. Cette dépendance ouvre aussi la voie à une nouvelle application du TDV. Une résolution en énergie et en TDV parfaite permet de délimiter le lieu d'origine d'un événement diffus simple à la surface d'un ellipsoïde dans la zone image (le cas 2D, soit en arc, est illustré à la figure 2 de [24]). Ainsi, la relation entre les coïnci-

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

dences provenant d'événements diffusés simples et leur lieu d'origine est un problème inverse basé sur des projections comme celui de la TEP classique [24, 72], outre que ces projections sont des surfaces d'ellipse au lieu d'être des droites. La performance de ces méthodes est corrélée à la résolution en énergie et en TDV de la caméra TEP. La méthode présentée dans [72] offre des résultats satisfaisants avec une résolution TDV de 100 ps et une résolution en énergie proche des caméras cliniques. Un TDV ultra-précis permettrait aussi de déterminer exactement le bon TDR pour une portion des coïncidences triples⁸ ce qui augmenterait le nombre de vraies coïncidences sans introduire de bruit dans l'acquisition. Ainsi, le TDV ultra-précis, s'il est jumelé à une résolution en énergie adéquate, permettrait d'améliorer la sensibilité des caméras TEP.

1.3.4 Méthodes de reconstruction

Certaines des approches de reconstruction TEP avec TDV sont des extensions directes de leur version sans TDV ce qui se comprend en notant que cette information, d'une certaine manière, permet simplement un échantillonnage plus précis de la zone image. Malgré tout, il est nécessaire d'étudier les différentes approches de reconstruction TEP avec TDV qui ont été proposées dans la littérature afin de déterminer les conséquences d'une résolution ultra-précise en TDV sur celles-ci. Pour chacune de ces approches, leurs concepts clés, les différentes méthodes qui en découlent et les répercussions de la précision du TDV sur leur implantation sont décrites. Cette section se clôt sur une rétroaction de l'état de l'art dans la reconstruction d'images TEP du point de vue de l'atteinte d'une résolution ultra-précise en TDV.

Méthodes analytiques

La méthode par déconvolution analytique de pré-image(s) est une des premières introduite dans la littérature [188]. Supposons le cas où une seule pré-image est produite à partir de toutes les coïncidences acquises et que toutes les projections de l'espace de Radon sont mesurées. Alors, cette pré-image devrait correspondre au ré-

8. Rappel : une coïncidence triple est lorsqu'un des photons d'annihilation diffuse dans un détecteur pour être ensuite absorbé dans un autre.

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

sultat de la convolution entre la vraie distribution du radiotraceur dans le sujet et la fonction de réponse théorique de la rétroprojection, soit le résultat de la convolution entre la fonction de réponse du TDV et celle de la technique de rétroprojection choisie (e.g. CW ou MLP). Ainsi, il suffit, pour reconstruire l'image TEP, d'inverser l'effet de la fonction de réponse théorique sur la pré-image avec une technique de déconvolution. Toutefois, la disparité entre cette fonction de réponse théorique et la fonction de réponse résultant d'une représentation discrète de l'espace des projections par les TDRs entraîne la création d'artefacts [188].

Afin de contourner ce problème, une variante de cette méthode a été proposée [206]. Elle consiste à regrouper les TDRs définis par une direction semblable, i.e. \vec{u}_j , et de générer une pré-image pour chacun de ces groupes. La discrétisation du domaine image pour chacune des pré-images est relative à l'orientation de cette direction afin de limiter les erreurs d'interpolations induites par une discrétisation en voxels. Ensuite, les pré-images sont déconvoluées indépendamment puis recombinaées pour former l'image reconstruite. Contrairement à la méthode précédente, le flou induit par l'erreur TDV et par la fonction de rétroprojection est uni-directionnel dans le domaine de la pré-image pour chacun des sous-groupes de TDR. Ainsi, la déconvolution de leur effet combiné dans chacune des pré-images est bien définie. Pour cette méthode, la fonction de rétroprojection CW produit des images moins bruitées que la fonction de rétroprojection MLP [208].

Une technique pour améliorer la qualité des images obtenues par les méthodes analytiques consiste à exploiter la redondance présente dans l'acquisition 3D avec TDV pour créer un jeu de données moins⁹ ou pas redondant, mais dont la variabilité induite par la nature poissonnienne des coïncidences est réduite [94]. Par la suite, il suffit d'appliquer une des méthodes précédentes sur le jeu de données obtenu pour reconstruire l'image TEP. Notez que cette conversion permet aussi de produire un jeu de données sans TDV [94] et ainsi permet d'utiliser les méthodes analytiques sans TDV avec un jeu de données rehaussé.

La déconvolution analytique est un problème inverse mal posé dont la qualité du résultat est sensible au bruit et à la méthode d'échantillonnage. Or, le nombre de coïncidences provenant d'un voxel en TEP est limité, alors la pré-image résultant de

9. E.g. superposition de sinogrammes 2D avec TDV.

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

ces coïncidences ne concorde pas parfaitement avec la fonction de réponse théorique du voxel. De plus, cette approche ne prend pas en compte la nature statistique des données. Même sans considérer ces derniers points, la correspondance entre la pré-image et l'image recherchée n'est pas garantie puisque le flou induit par les TDRs est ignoré dans cette approche. Toutefois, son coût computationnel est peu affecté par la magnitude de l'imprécision TDV et il est significativement moindre que celui des méthodes itératives.

Méthodes basées sur le maximum de vraisemblance

La fonction de vraisemblance avec TDV est une extension directe de celle sans TDV présentée à la section 1.1.4. L'hypothèse d'indépendance des mesures selon les TDRs est étendue aux segments TDV de chacun des TDRs, alors, du point de vue de la fonction de vraisemblance, la seule différence est que le nombre de projections passe de J à JT [59, 162]. Ainsi, le logarithme de la fonction de vraisemblance de λ selon les coïncidences observées par une caméra TEP avec TDV s'écrit

$$\mathcal{L}(\lambda) = - \sum_{t,j,i}^{T,J,I} P_{j,i}^t \lambda_i + \sum_{t,j}^{T,J} y_j^t \ln \left(\sum_i^I P_{j,i}^t \lambda_i \right). \quad (1.17)$$

Elle possède les mêmes propriétés, en termes de fonction objectif, que la version sans TDV introduite en (1.5), ce qui inclut le fait qu'elle est concave si la matrice P est surdéterminée et que sa solution optimale est bruitée. Évidemment, les mêmes algorithmes que dans le cas sans TDV peuvent être employés pour trouver la solution optimale de cette fonction. Appliquer la technique MLEM sur l'équation (1.17) produit l'algorithme

$$\lambda_i^n = \left(\frac{\lambda_i^{n-1}}{\sum_{t,j}^{T,J} P_{j,i}^t} \right) \left(\sum_{t,j}^{T,J} P_{j,i}^t \left(\frac{y_j}{\sum_i^I P_{j,i}^t \lambda_i^{n-1}} \right) \right), \forall i \in [1, I]. \quad (1.18)$$

Pareillement au cas sans TDV, l'algorithme MLEM est le plus utilisé par les caméras TEP TDV [5].

Bien que le TDV permette d'améliorer significativement le SNR des images reconstruites, il n'est pas suffisant pour enrayer complètement le bruit dans l'image.

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

Ainsi, différentes méthodes ont été développées sous l'approche *Maximum a posteriori*¹⁰ (MAP). Ces méthodes consistent à inclure un terme de régularisation qui se base sur une connaissance *a priori* de l'image recherchée afin de trouver un compromis entre la correspondance aux données observées et la ressemblance à une image typique en TEP. L'article [139] présente une revue des différentes méthodes de régularisation étudiées pour la reconstruction d'image en TEP. Un avantage notable de ces méthodes est qu'il n'est plus nécessaire d'arrêter précocement l'algorithme pour éviter d'introduire du bruit dans l'image reconstruite, à condition que le poids affecté au terme de régularisation soit judicieusement choisi. Cependant, ce paramètre dépend du jeu de données reconstruit ce qui complexifie leur utilisation. Récemment, une technique a été proposée pour calibrer automatiquement ce paramètre, alors il est probable que ces méthodes deviennent plus faciles d'utilisation [144]. Au meilleur de mes connaissances, tous les termes de régularisation étudiés en TEP reposent sur une métrique qui encode le fait que l'image devrait être composée de plusieurs pièces constantes et elles sont invariantes à la résolution TDV du jeu de données.

La méthode nommée DIRECT se démarque en représentant l'histogramme y sous la forme d'histo-images [121]. Une histo-image est le résultat de la rétro-projection par MLP, introduit à la section 1.3.1, d'un sous-groupe des coïncidences dans un domaine image identique à celui de l'image à reconstruire. Les coïncidences détectées sont partitionnées de sorte que les coïncidences d'un sous-groupe ont des TDRs ayant une direction, i.e. \vec{u} , semblable. Ainsi, les fonctions de réponse des TDRs qui composent une histo-image peuvent être approximées par une fonction de réponse médiane. Outre la nécessité d'adapter la matrice système pour cette nouvelle représentation des données, n'importe quelle méthode de reconstruction peut être appliquée à ce format de données [42]. L'avantage de la méthode DIRECT est de permettre un compromis entre la qualité de la reconstruction et son coût computationnel par le choix du nombre d'histo-images. Par exemple, elle a permis de reconstruire une image de qualité semblable à l'algorithme MLEM TDV en utilisant une fraction de son temps de calcul [42]. Donc, la qualité des images obtenues par la méthode DIRECT est, au mieux, égale à celle de l'approche usuelle, mais elle permet de mitiger

10. Dans la littérature, elles sont aussi dénotées log-vraisemblance pénalisée ou log-vraisemblance avec un terme de régularisation.

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

considérablement le coût computationnel des méthodes basées sur le maximum de vraisemblance.

Les auteurs de [50] proposent une variante de l'algorithme MLEM qui ne nécessite pas de discrétiser l'information TDV. C'est, à notre connaissance, le seul algorithme basé sur la log-vraisemblance qui utilise l'information TDV dans sa forme continue. Évidemment, cette méthode nécessite d'avoir les données en mode-liste pour préserver le TDV dans sa forme continue. L'algorithme MLEM TDV, pour un jeu de données en mode-liste, s'écrit

$$\lambda_i^n = \left(\frac{\lambda_i^{n-1}}{\sum_{t,j}^{T,J} P_{j,i}^t} \right) \left(\sum_l^L P_{l_j,i}^{l_t} \left(\frac{1}{\sum_l^I P_{l_j,i}^{l_t} \lambda_i^{n-1}} \right) \right), \forall i \in [1, I]. \quad (1.19)$$

où L est le nombre de coïncidences, l_t l'indice du segment TDV de la $l^{\text{ième}}$ coïncidence et l_j son TDR. Alors, l'algorithme MLEM exploitant le TDV continue est

$$\lambda_i^n = \left(\frac{\lambda_i^{n-1}}{\sum_{t,j}^{T,J} P_{j,i}^t} \right) \left(\sum_l^L \hat{P}_i(l_{t^*}, l_j) \left(\frac{1}{\sum_l^I \hat{P}_i(l_{t^*}, l_j) \cdot \lambda_i^{n-1}} \right) \right), \forall i \in [1, I], \quad (1.20)$$

où

$$\hat{P}_i(l_{t^*}, l_j) = \text{Image} [TDV(\vec{s} | l_{t^*}, l_j)]_i \quad (1.21)$$

avec l_{t^*} le TDV de la $l^{\text{ième}}$ coïncidence. La seule différence entre l'équation (1.20) et l'équation (1.19) est que les projections avant/arrière des coïncidences sont évaluées dans le domaine continu du TDV. Les auteurs de [50] ne rapportent pas de différence significative en termes de qualité d'image entre utiliser le TDV sous sa forme continue ou sa forme discrète. Cependant, leur étude repose sur un TDV de ≈ 400 ps et une approximation de la matrice système par tracé de rayons, alors leur équivalence dans un cas TDV ultra-précis n'est pas démontrée.

Les méthodes basées sur le maximum de vraisemblance sont les plus utilisées puisqu'elles produisent, habituellement, les meilleures images. Cependant, elles coûtent chers en ressource informatique puisque la matrice P est utilisée au moins une fois par itération. On rappelle que la matrice système sans TDV était déjà considérée le goulot d'étranglement dans le processus de reconstruction et que la taille de P augmente selon le nombre de segments TDV (T). De plus, les auteurs de [209] ont dé-

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

montré que dans un contexte de statistique limitée les méthodes analytiques peuvent être équivalentes, en termes de qualité d'image reconstruite, à l'algorithme MLEM. Or, la log-vraisemblance permet de modéliser beaucoup plus d'informations que les méthodes analytiques. Ainsi, ce constat sous-entend que le modèle de vraisemblance, dans sa forme actuelle, pourrait ne pas être adéquat pour la reconstruction d'image avec un TDV ultra-précis. Selon la revue extensive de la littérature, toutes ces méthodes ont été étudiées avec des caméras dont la résolution TDV est pire que 100 ps. La seule exception est un article publié en 2020, soit [47], où les auteurs ont utilisé l'algorithme MLEM avec des résolutions TDV qui allaient de 25 à 100 ps. Leur objectif était de comparer différents choix de modélisation du TDV dans la matrice système, alors aucune comparaison avec d'autres méthodes de reconstruction n'a été effectuée. Conséquemment, il est difficile, à la lumière de ces résultats, de déterminer leur performance dans un contexte de TDV ultra-précis.

Méthodes basées sur les ensembles d'origine

Les auteurs [156] utilisent le terme ensemble d'origine pour définir l'association de chacune des coïncidences observées dans une acquisition à un unique voxel de l'image. Ainsi, un ensemble d'origine peut être représenté sous la forme d'une image et la somme de ces voxels correspond aux nombres de coïncidences observées dans l'acquisition. Pour n'importe quel choix d'ensemble d'origine, il est possible d'évaluer la probabilité qu'il corresponde à l'image recherchée selon les données observées. La propriété d'intérêt est que l'image qui minimise l'erreur moyenne quadratique du problème de reconstruction en TEP peut être obtenue en évaluant l'espérance des ensembles d'origine selon cette probabilité [156]. Or, le nombre de ensembles d'origine probable pour un jeu de données est beaucoup trop grand pour que cette espérance soit évaluée concrètement. Les auteurs de [156] proposent d'utiliser une méthode de type Monte Carlo par chaînes de Markov pour restreindre l'espace d'échantillonnage. Ainsi, ils proposent d'utiliser un processus stochastique pour reconstruire l'image.

Les auteurs de [216] proposent une implantation de cette approche pour la reconstruction d'images TEP avec TDV. Pour commencer, toutes les coïncidences sont distribuées dans des voxels valides dans l'image. Pour une coïncidence donnée, les voxels valides sont ceux qui ont une probabilité non nulle d'être le lieu d'origine de

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

la coïncidence. Soit une coïncidence avec un TDV t^* et détectée dans le TDR j , alors l'ensemble des voxels valides pour cette coïncidence est

$$\{i \in [1, I] \mid \text{Image}[TDV(\vec{s} \mid t^*, j)]_i > 0.0\}. \quad (1.22)$$

Ensuite, une coïncidence est choisie aléatoirement et déplacée, aléatoirement, dans un voxel valide. Notez que dans les deux cas, tous les voxels valides ont la même probabilité d'être sélectionnés. La probabilité *a posteriori* de cette nouvelle distribution est divisée par celle de l'ancienne. Si le quotient est plus grand que 1.0, le déplacement est accepté. Sinon, l'acceptabilité du déplacement est déterminée par une loi de Bernoulli paramétrée par le quotient. Ce processus est appliqué jusqu'à ce que la distribution devienne stable. L'image finale est la moyenne des images obtenues par plusieurs instances de ce processus. Les mises en oeuvre de cette approche diffèrent dans la technique employée pour marginaliser la dépendance de la fonction *a posteriori* à l'image recherchée.

La performance en termes de qualité d'image de l'application proposée dans [216] est légèrement inférieure à celle de l'algorithme MLEM TDV et avec un temps de reconstruction supérieur. Cette étude a été accomplie à partir d'une caméra TEP avec une résolution TDV de 585 ps, alors il est difficile d'extrapoler les résultats de [216] pour une caméra avec une résolution ultra-précise en TDV. Une telle résolution TDV réduirait considérablement le nombre de ensembles d'origine probable pour un jeu de données et le nombre de déplacements valides pour une coïncidence. De plus, cette approche semble être la seule qui permette d'approximer directement λ par des valeurs entières ce qui correspond à la réalité de l'image TEP.

Méthode semi-analytique

Récemment, une méthode basée sur la déconvolution de la pré-image par un algorithme itératif a été proposée [150]. Soit b la pré-image produite à partir d'une acquisition, λ^* la distribution du radiotraceur dans le sujet et A la matrice qui regroupe les fonctions de réponse théorique de chacun des voxels dans la pré-image, alors $A\lambda^*$ devrait correspondre à b s'il n'y a pas de bruit et s'il y a suffisamment de

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

coïncidences. Le modèle que les auteurs de [150] proposent prend la forme :

$$\hat{\lambda} = \arg \min_{\lambda} \text{TV}(\lambda) + \frac{\mu}{2} \|A\lambda - b\|_2^2, \quad (1.23)$$

où $\text{TV}()$ est une métrique de variation totale [146] et μ est un scalaire qui dicte l'importance relative entre les deux métriques. La variation totale est une métrique qui favorise les solutions moins bruitées, alors que le deuxième terme de l'équation (1.23) favorise les solutions qui pourraient être à l'origine de la pré-image b .

L'étude présentée en [150] compare cette nouvelle méthode à l'algorithme MLEM TDV pour une caméra avec une résolution TDV de 230 ps. Les résultats indiquent que cette nouvelle méthode est supérieure à l'approche classique en termes de qualité d'image. Cependant, cette comparaison n'est peut-être pas dans les meilleures conditions puisque leur méthode inclut un terme de régularisation contrairement à l'algorithme MLEM. De plus, ce modèle n'inclut pas de contraintes de non-négativité sur λ ce qui ouvre la voie à avoir des voxels avec des valeurs négatives qui vont potentiellement introduire un biais dans l'image. Pour finir, la caméra TEP simulée pour faire la comparaison est quelque peu particulière. En bref, les détecteurs de cette caméra sont des cristaux de 100 cm de long disposés pour former la face latérale d'un cylindre et c'est à partir de l'information de TDV que le lieu d'interaction le long du cristal est déterminé [127]. Ainsi, les TDRs sont déterminés par l'information TDV. Donc, il est possible que les méthodes de log-vraisemblance classique, qui sont basées sur des TDRs prédéterminés, ne soient pas adaptées pour ce nouveau type de caméra TEP.

L'idée du modèle est intéressante dans un contexte de TDV ultra-précis. En effet, le problème de reconstruction, par l'entremise de la pré-image et avec une résolution ultra-précise en TDV, devient un problème de déconvolution d'une fonction de réponse quasi stationnaire ce qui est un problème typique en traitement de signal. Ainsi, cette approche ouvre la voie à une nouvelle famille de méthode de reconstruction pour la TEP TDV. Cependant, les facteurs correspondants aux événements nuisibles sont naturellement représentés dans le domaine des projections, alors le passage dans le domaine image risque de limiter ce type de modèle. Dans l'étude de [150], le jeu de données est précorrégée pour les événements nuisibles avant de produire la pré-image

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

ce qui, à moins que l'estimation de leur distribution soit suffisamment précise, est moins efficace que de les modéliser dans le processus de reconstruction.

Méthodes basées sur les réseaux de neurones artificiels

Dans cette thèse, nous présentons seulement les différentes formes que peut prendre l'approche par réseaux de neurones artificiels pour le processus de reconstruction d'images TEP et leur potentiel dans ce dernier. Toutefois, le processus de reconstruction ne représente qu'une partie de l'historique commun entre les réseaux de neurones artificiels et la TEP. Si le lecteur est intéressé de connaître ces autres applications pour la TEP, l'ouvrage [56] en présente une revue. Les réseaux de neurones artificiels peuvent aussi être utilisés pour rehausser la qualité de l'image après la reconstruction [141]. Bien qu'ils soient très efficaces dans ce cas de figure [217], ils ne sont pas présentés dans cette thèse puisqu'elle porte sur le potentiel du TDV ultra-précis dans le processus de reconstruction, ce qui n'est plus très pertinent après que l'image est reconstruite. Une autre application particulièrement intéressante des réseaux de neurones artificiels est de permettre le passage direct entre l'acquisition et le diagnostic du patient [217]. Un avantage de cette approche est qu'un réseau de neurones artificiels peut être optimisé pour chacune des tâches d'intérêt, ce qui est plus difficile à accomplir avec les méthodes itératives à cause de leur coût computationnel [218]. Cependant, l'imagerie médicale est un domaine où la fiabilité des résultats est critique et il va falloir beaucoup de travail pour démontrer que remplacer l'interprétation de l'image par un expert est adéquat dans ce domaine. Alors, il est, à mon sens, toujours pertinent d'étudier les différentes approches pour améliorer la qualité des images reconstruites. On omet aussi la description de l'implantation de ces méthodes puisque les contributions de cette thèse ne reposent pas sur leur utilisation. Les ouvrages [141, 151, 217, 218] offrent une description détaillée de la mise en œuvre dans le contexte de la reconstruction d'images tomographiques.

L'article [141] offre un survol détaillé des différentes applications des réseaux de neurones artificiels dans le processus de reconstruction TEP. Les auteurs de cette publication les subdivisent en quatre catégories.

La première catégorie consiste à reconstruire l'image directement à partir de l'acquisition. Ainsi, les méthodes de cette catégorie omettent complètement toutes

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

connaissances *a priori* du problème de reconstruction, dont la matrice système. Un avantage de cette approche est qu'elle permet de s'affranchir d'éventuelles erreurs dans ces *a priori*. Par exemple, la matrice système est approximée selon la description théorique de la disposition des détecteurs dans la caméra ce qui ne correspond pas exactement à la réalité une fois que la caméra est construite. Évidemment, il faut que les jeux de données utilisées pour l'entraînement englobent toute la variabilité du processus d'acquisition d'une caméra TEP pour surpasser l'utilisation d'*a priori*. Actuellement, la reconstruction d'une image 2D, ou d'une superposition d'images 2D, nécessitent dix milles à cent mille acquisitions, et ce, pour obtenir des images un peu inférieures à celles obtenues avec l'algorithme MLEM. Donc, cette approche n'est pas encore au point pour la reconstruction d'image en 3D.

La deuxième catégorie se concentre sur la représentation de l'image recherchée dans une base définie par un réseau de neurones artificiels. Ainsi, elle permet de faire le lien entre l'image recherchée selon une représentation d'intérêt et la solution optimale du point de vue de la fonction de log-vraisemblance qui est bruitée. Un exemple est la reconstruction d'images dynamiques où le bruit des images produites avec une acquisition segmentée temporellement complexifie la correspondance avec les modèles pharmacocinétique [56]. De plus, cette approche permet d'ajouter des *a priori* complexes à définir mathématiquement, par exemple des images du même sujet qui proviennent d'autres imageurs. Certaines des méthodes proposées dans cette catégorie ont été en mesure d'améliorer la caractérisation des lésions comparative-ment à l'approche standard. Comparativement à la première catégorie, elle nécessite beaucoup moins de jeux de données pour l'entraînement et elle est déjà applicable en reconstruction d'images 3D.

La troisième catégorie englobe les méthodes qui exploitent un réseau de neurones artificiels pour définir une image cible dans le terme de régularisation. Alors, le processus de reconstruction est semblable aux reconstructions itératives avec régularisation. Les réseaux de neurones artificiels ont démontré à mainte reprise leur capacité à surpasser les modèles mathématiques définis manuellement pour représenter des relations complexes entre différentes images [218]. Un exemple notable est dans l'utilisation d'images obtenues par imagerie par résonance magnétique pour obtenir un *a priori* anatomique du sujet puisque les images de ces deux modalités ne partagent

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

pas les mêmes structures, ce qui limite l'utilité d'une comparaison directe entre les deux images [141]. La performance des méthodes proposées dans cette catégorie est semblable à celle de la catégorie précédente.

La dernière catégorie est une approche hybride où les *a priori* sont inclus dans le réseau de neurones artificiels. Il s'agit de combiner le meilleur des deux mondes : utiliser l'expertise dans le domaine pour modéliser les éléments bien définis mathématiquement et exploiter les réseaux de neurones artificiels pour représenter le reste. La plupart des méthodes proposées dans la littérature consistent à utiliser la log-vraisemblance pour représenter la correspondance avec les données et de choisir la structure du réseau de neurones artificiels de sorte qu'il applique une régularisation à l'image reconstruite. Le réseau de neurones artificiels qui en résulte est complexe puisque chaque itération est représentée dans ce dernier. Les travaux présentés dans la littérature rapportent des gains en qualité d'image relativement à l'approche standard, ce qui montre que le concept est viable pour la reconstruction d'images TEP.

À ma connaissance, ces approches n'ont pas été étudiées dans le cas de TDV ultra-précis. Il est évident, cependant, qu'elles en profiteraient aussi puisque ça réduit significativement la variabilité des jeux de données. Toutefois, il est difficile de prédire à quoi s'attendre de ces méthodes considérant leur aspect boîte noire. Pour cette raison, nous n'avons pas considéré cette approche pour étudier de nouvelles méthodes pour modéliser le TDV dans le processus de reconstruction TEP. Cependant, elles méritent d'être considérées dans les options disponibles, surtout dans l'éventualité où on se retrouve limité par la capacité de définir mathématiquement une métrique d'intérêt.

Récapitulatif

Ainsi, la plupart des méthodes de reconstruction disponibles dans la littérature n'ont pas été considérées dans le contexte de TDV ultra-précis. Les deux seules exceptions ont été publiées dans les deux dernières années. La première est l'étude présentée en [47] où les auteurs s'intéressent à la modélisation du TDV dans la matrice système pour l'algorithme MLEM et non au processus de reconstruction. La deuxième a été publiée par les détenteurs du record de résolution TDV pour des détecteurs sur un banc de test où ils montrent le résultat de reconstruire directement l'image grâce à

1.3. ÉTAT DE L'ART EN RECONSTRUCTION TEP AVEC TDV

leur résolution TDV de ≈ 30 ps [131]. Actuellement, la qualité de l'image est exécrationnelle à cause de la sensibilité de leur détecteur. Le cas limite de résolution ultra-précise en TDV a aussi été peu étudié du point de vue des propriétés théoriques du problème de reconstruction d'image. Alors, il y a un vide à combler sur le potentiel du TDV ultra-précis dans le processus de reconstruction d'images TEP qui pourrait influencer grandement l'intérêt d'investir les efforts nécessaires pour atteindre cette résolution.

Chapitre 2

Modèle analytique du biais temporel induit par la profondeur d'interaction en TEP

Résumé

En tomographie d'émission par positrons (TEP), de longs cristaux, c'est-à-dire ≥ 20 mm, sont utilisés pour améliorer l'efficacité de détection et ainsi augmenter la sensibilité de la caméra. Cependant, pour des caméras avec temps de vol (TDV) rapide, ce choix pourrait avoir un impact sur la résolution temporelle en coïncidence (RTC) puisque la profondeur d'interaction (PI) affecte l'étiquetage temporel. Présentement, l'effet de la PI sur l'estimation de la RTC à partir d'un modèle analytique est incorporé en utilisant la fonction de densité de probabilité de l'atténuation du photon d'annihilation pour combiner les densités de probabilité des autres processus de la scintillation. Cependant, il est démontré que la densité de probabilité résultante ne décrit pas adéquatement l'effet de la PI sur la distribution des estampes de temps. Nous proposons un nouveau modèle analytique pour l'évaluation de la RTC, qui consiste à évaluer une RTC dépendant de la PI qui est ensuite pondérée par la probabilité de PI en coïncidence. La RTC est ainsi

définie comme l'erreur quadratique moyenne pondérée de la variance et du biais selon la PI afin d'incorporer explicitement le biais de positionnement induit par les photons d'annihilation coïncidents qui ont des PIs différentes. L'effet du biais causé par la PI sur la RTC a été étudié en utilisant quatre estimateurs classiques de la littérature, chacun appliqué sur des détecteurs à scintillation typiques et sur des détecteurs idéaux. Une faible différence dans la RTC a été trouvée pour les détecteurs à scintillation typiques quand l'erreur quadratique moyenne est évaluée avec et sans une correction du décalage temporel causé par la PI. Cette observation était attendue pour ce type de détecteurs puisque le biais induit par la PI est négligeable comparativement à la variabilité sur l'étiquetage temporel induit par les autres phénomènes. Cependant, la différence devient significative pour des détecteurs idéaux puisque le RTC optimal est seulement atteignable si le biais induit par la PI est corrigé. Pour ces détecteurs idéaux, le modèle révisé a une meilleure capacité de prédiction puisque le décalage temporel causé par la PI est inclus explicitement. L'étude par des outils analytiques de détecteurs TEP-TDV pouvant atteindre une RTC ultra-précise devrait donc être faite avec un modèle qui prend adéquatement en compte l'effet de la PI. Nous démontrons que le modèle proposé est un candidat valide pour ce type d'étude.

Contributions

- Démontrer que le modèle analytique de la littérature qui est utilisé afin de représenter l'effet de la profondeur d'interaction sur la résolution temporelle en coïncidence pour des détecteurs TEP de type scintillation n'est pas adéquat pour prédire la performance des détecteurs TEP de l'avenir.
- Proposer et valider, par simulation, un nouveau modèle analytique qui permet de représenter adéquatement l'effet de la profondeur d'interaction sur la résolution temporelle en coïncidence.
- Démontrer, à l'aide de ce nouveau modèle, que pour des détecteurs de type scintillation, la correction du décalage temporel causé par la profondeur d'interaction est nécessaire pour être en mesure d'atteindre une

résolution temporelle en coïncidence de l'ordre de 10 ps en TEP.

Commentaires

L'article a été publié dans le journal *Physics in Medicine & Biology* le 11 mars 2019. Il succède aux travaux que j'ai présentés à la conférence IEEE NSS MIC de 2017 [186]. Francis Loignon-Houle et l'auteur de cette thèse sont les principaux acteurs derrière cet article. Nos contributions conjointes ont été le développement du modèle mathématique proposé dans l'article, le développement du code pour la simulation et le traitement des résultats, l'élaboration de l'étude et la rédaction du manuscrit. Jean-Pierre Dussault et Roger Lecomte ont supervisé le travail tout au long du cheminement et ont validé et peaufiné le manuscrit.

La conséquence principale de ce travail pour l'objectif de la thèse est d'avoir exhibé qu'il est nécessaire de corriger l'effet de la profondeur d'interaction pour atteindre une résolution temporelle de l'ordre de 10 ps, soit une résolution suffisante pour permettre la reconstruction directe de l'image TEP. Du point de vue de la littérature, ce travail a permis de mettre en évidence que les solutions proposées par certains groupes étaient insuffisantes pour atteindre cette résolution temporelle avec des détecteurs TEP de taille conventionnelle [55, 96, 182]. De plus, sans cette correction, la fonction de réponse de l'erreur temporelle tendrait, suivant l'amélioration des détecteurs, vers une distribution laplacienne tronquée de chaque côté, contrairement à la distribution gaussienne observée avec les détecteurs contemporains. Cependant, les récents progrès en estimation de la profondeur d'interaction et l'engouement que nous avons observé sur le sujet dans les dernières conférences laissent croire que cette source de flou devrait être sous contrôle dans un avenir proche. Donc, nous prévoyons que si des détecteurs TEP avec une résolution TDV de l'ordre de 10 ps voient le jour, alors la profondeur d'interaction sera une source de flou négligeable et la fonction de réponse temporelle de ces détecteurs va s'approcher d'une distribution gaussienne.

Deux coquilles se retrouvent dans cet article. La première est dans le premier paragraphe de l'introduction où la relation $\Delta t = c \cdot \Delta x/2$ devrait

être $\Delta x = c \cdot \Delta t/2$. La deuxième est dans l'équation (2.3) où il ne devrait pas y avoir d'exposant $1/2$.

Analytical model of DOI-induced time bias in ultra-fast scintillation detectors for TOF-PET

Maxime Toussaint¹, Francis Loignon-Houle², Jean-Pierre Dussault¹
and Roger Lecomte²

¹ Département d'informatique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

² Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke, CRCHUS, et Département de médecine nucléaire et radiobiologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Keywords: time-of-flight PET, time resolution, depth-of-interaction, scintillation detectors, analytical model, order statistics

Abstract

In Positron Emission Tomography (PET), long crystals (≥ 20 mm) are used to enhance detection efficiency and increase scanner sensitivity. However, for fast time-of-flight (TOF) scanners, this may affect the achievable coincidence time resolution (CTR) due to depth-of-interaction (DOI) induced blur on timing. Currently, the effect of DOI on CTR evaluation with analytical modeling is incorporated using the probability density function (PDF) for attenuation of the annihilation photons with the PDFs of the other scintillation processes. However, we show that the resulting PDF would not describe accurately the variation in timestamps distribution at different DOIs. We propose a new analytical model for the CTR evaluation, which consists of computing a DOI dependent CTR weighted by the DOI probability in coincidence. The CTR was thus defined as the weighted root-mean-square error (RMSE) of the DOI-wise variance and bias in order to explicitly describe the positioning bias induced by coincident annihilation photons at different DOIs. The effect of DOI bias on CTR was investigated by using four classic estimators found in the literature, each applied on contemporary scintillation detectors and nearly ideal detectors. A limited difference in the calculated CTR was found for typical scintillation detectors when assessing

RMSE with and without DOI time offset correction. This was expected since the DOI bias remains negligible against other phenomena in such case. However, the difference becomes significant for nearly ideal scintillation detectors, where optimal CTR would only be attainable with DOI correction. For these nearly ideal cases, the revised model has better predictive power since the DOI time offset correction is included. Investigation with analytical approaches for realistically achievable ultra-fast CTR in TOF-PET detectors should be performed with a model that genuinely takes into account the DOI effect. We show that the proposed model is a valid candidate for such a task.

2.1 Introduction

Time-of-Flight (TOF) measurement in Positron Emission Tomography (PET) offers multiple advantages due to its ability to delimit more accurately the origin of the observed coincidences along the lines-of-response (LOR) defined by coincident detectors [87, 88, 209]. In TOF-PET, the uncertainty in the annihilation location along a line of response Δx is linearly related to the uncertainty of the timing measurement Δt , since $\Delta t = c \cdot \Delta x / 2$ where c is the speed of light in vacuum [118]. Thus, any gain in resolution for Δt , defined as the coincidence time resolution (CTR), results in a gain of accuracy in Δx .

The CTR for TOF-PET instrumentation is currently being pushed towards new limits with improvements in scintillators [95, 182], photodetectors [128, 153, 155], and electronic readout [33, 48, 184]. In clinical PET scanners, long crystals (≥ 20 mm) are used to enhance detection efficiency and increase overall scanner sensitivity. However, for fast TOF-PET scanners, this may come at a cost for the achievable CTR, since propagation time of annihilation photons and scintillation photons in crystal materials differ. For example, the error in Δt due to difference in depth-of-interaction (DOI) is expected to be 27 ps/cm for coincident LYSO crystals. Such errors induced by difference in DOI might become significant if other CTR degrading factors (e.g. scintillation emission, photodetector response) are not prominent [160].

The magnitude of these degrading factors on the time resolution of scintillator-based detectors can be evaluated through statistical modeling of the complete scintillation process. Photon counting statistics and the lower bound on timing resolution in scintillation detectors were the subject of many previous investigations. Statistical modeling of the scintillator decay process was first introduced by [136]. The effects of the scintillator rise time and photomultiplier tube transit time spread were later investigated by [65]. More recently, the scintillation signal was modeled using order statistics [49] and the work of [169] has nowadays become a standard to quickly explore over a great range of parameters the achievable CTR in scintillation detectors through a theoretical framework based on Fisher information and Cramér-Rao lower bound (CRLB).

Other works have extended the investigation to detectors where the scintillation

2.2. THEORY

photon transport time is no longer negligible by using Monte Carlo or analytical models of the scintillation transit time [36, 60, 203]. In an attempt to include the DOI smearing effect in an analytical model, the annihilation and scintillation photons travel times were incorporated using an exponential distribution of the interaction locations along the crystal based on the attenuation length of 511 keV photons. When ultra-fast timing conditions are explored using this analytical model, CTR values down to 10 ps full width at half maximum (FWHM) are predicted, even with 20-mm long crystals [55, 96, 182]. However, the DOI blur alone in such long crystals is typically larger than 10 ps (e.g. the difference in travel time between annihilation and scintillation photons inside a LYSO crystals is 27 ps/cm), indicating that the smearing effect of DOI may not be correctly taken into account.

We propose a revision of the analytical model that takes into account the DOI smearing effect along with the scintillation emission and photon transit time processes. The novelty of the model is that the error induced by the unknown 511-keV interaction locations in coincident detectors is introduced as a bias on the estimation of coincidence timestamping. With this new model, the CTR can be defined for the cases where these biases are corrected or not, depending on the availability of DOI information. The highlight of this paper resides in showing that inadequate integration of DOI bias in an analytical model of time resolution results in negligible error for currently available typical scintillation detectors, but would yield highly significant discrepancies for future ultra-fast detectors.

2.2 Theory

First, the concepts needed to create both models will be described. This will be followed with a quick reminder of how the current literature model is constructed and an example that showcases its limitations. After that, the proposed model will be described. Two definitions of the CTR are given for this model, which correspond to having or not DOI information.

2.2. THEORY

2.2.1 Processes underlying annihilation photon timing with scintillation detectors

In TOF-PET, coincidence timing information is obtained by subtracting the measured arrival timestamps of the annihilation photons between detectors in coincidence. Since the time stamping is statistically independent and follows similar processes for each detector, it is sufficient to detail the process for only one of them.

The detection time of an annihilation photon is estimated from the arrival times of scintillation photons generated by its interaction with the crystal. The scintillation photons timestamps mainly depend on the five following processes [160]:

- Travel of the annihilation photon from its origin to the entrance face of the crystal;
- Travel of the annihilation photon from the entrance face of the crystal to its interaction location within the crystal, defined as DOI;
- Time elapsed from the annihilation photon interaction to the creation of the scintillation photons, which depends on the rise and decay time constants of the crystal;
- Travel of the scintillation photons from their origin to the photodetector;
- Time stamping of the scintillation photons by the photodetector.

A schematic representation of these processes is shown in figure 2.1. For completeness, the time lapse resulting from the positron range and the time of creation of the annihilation photons should be included. While the former is assumed negligible in this work, the latter occurs for both annihilation photons and will have no impact on the CTR. Thus, these steps will be omitted from the model.

For a point source inside a given tube of response connecting two opposite detectors, the time taken for any emitted annihilation photons to travel from their origin to the entrance face of one of the crystal is assumed to be invariant. The probability density function (PDF) of this process, $p_{\text{ann}}(t | \theta)$, is a Dirac delta function centered at θ , where θ is the aforementioned travel time. The PDF of the scintillation emission, defined as $p_{\text{em}}(t)$, is assumed to be independent and identically distributed irrespective of the position of interaction in the crystal. Likewise, the photodetector response PDF, defined as $p_{\text{det}}(t)$, is assumed to be identical regardless of the detection position

2.2. THEORY

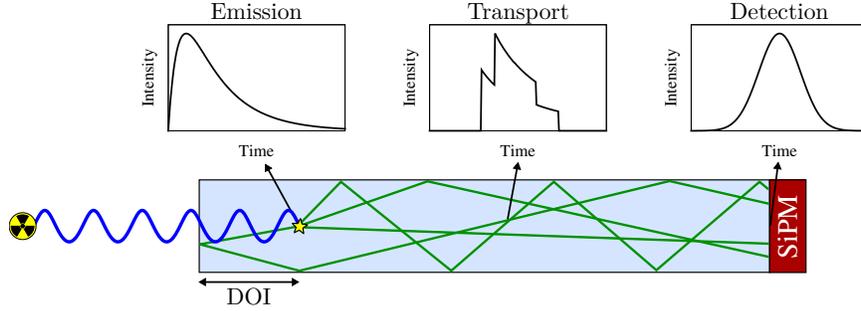


Figure 2.1 – Schematic of a scintillation detector with the different statistical processes affecting the generation of the timing signal for an annihilation photon interaction at a given DOI.

of scintillation photons. While this property is not rigorously ensured with SiPMs [3], its modeling would be beyond the scope of the present study. Typically, $p_{\text{em}}(t)$ is defined as a combination of bi-exponential profiles [63], while $p_{\text{det}}(t)$ is modeled as a Gaussian distribution defined by either the standard deviation or the FWHM of the photodetector Single Photon Time Resolution (SPTR) for SiPMs [54]. In these conditions, the three previously mentioned processes are independent and identically distributed for all scintillation photons observed in a given detector.

The photon time spread for the scintillation photons produced by an annihilation photon that interacted at DOI d , described by the PDF $p_{\text{pts}}(t | d)$, is defined as the concatenation of the travel time of the annihilation photon from the crystal entrance face to the DOI d and the scintillation photons travel time from their origin to the photodetector. For a given DOI, the travel time of any scintillation photons will follow $p_{\text{pts}}(t | d)$, which can be evaluated by Monte Carlo simulations or approximated by an analytical model as proposed in [36]. See table 2.1 for a summary of the notations used.

2.2.2 Current model and its limitations

Following the previous assumptions, the only process that depends on DOI is the photon time spread (PTS) which is statistically independent from the other processes. For this reason, it is sufficient to include the probabilistic nature of DOI only in $p_{\text{pts}}(t | d)$. Currently, this is done by performing a weighted average of the PTS of

2.2. THEORY

Table 2.1 – Glossary and notations.

Abbreviations			
CTR	Coincidence time resolution	PDE	Photon detection efficiency
DOI	Depth of interaction	PDF	Probability density function
LTE	Light transfer efficiency	PTS	Photon time spread
LY	Light yield	RMSE	Root mean squared error
MSE	Mean squared error	SPTR	Single photon time resolution
Definitions of the probability density functions			
$p_{\text{ann}}(t \theta)$	PDF of annihilation photon travel prior to its arrival to the crystal		
$p_{\text{em}}(t)$	PDF of scintillation emission		
$p_{\text{pts}}(t d)$	PDF of photon time spread at DOI d		
$p_{\text{ptsM}}(t)$	PDF of the merged photon time spread by averaging them over all DOIs		
$p_{\text{det}}(t)$	PDF of photodetector response (smearing of detected scintillation photons)		
$p_{\text{pt}}(t \theta)$	PDF of scintillation photons arrival time for all DOI (using $p_{\text{ptsM}}(t)$)		
$p_{\text{pt}}(t \theta, d)$	PDF of scintillation photons arrival time for DOI d		

each DOI using the 511-keV exponential attenuation probability of the crystal [36, 54, 55, 60]. This results in a single PDF for all DOIs, defined as $p_{\text{ptsM}}(t)$, which gives exponentially decreasing weight to the PTS as DOIs relative to the entrance face increase. This step is represented in figure 2.2. Since all processes (emission, transport and detection) are statistically independent from each other, their combination can be obtained by convolution:

$$p_{\text{pt}}(t | \theta) = p_{\text{ann}}(t | \theta) * p_{\text{ptsM}}(t) * p_{\text{em}}(t) * p_{\text{det}}(t) \quad (2.1)$$

where $p_{\text{pt}}(t | \theta)$ is the PDF defining the arrival time of any scintillation photons observed as a results of the interaction of an annihilation photon in a given detector. We will refer to this model as the *MergedPTS* model. Note that the information about the DOI of individual annihilation photons is assumed unavailable since the PTS PDFs were merged by assuming a global DOI pattern.

In the following, it will be shown that this approach of merging the PTS PDFs into a single weighted PDF does not properly model the scintillation photons arrival

2.2. THEORY

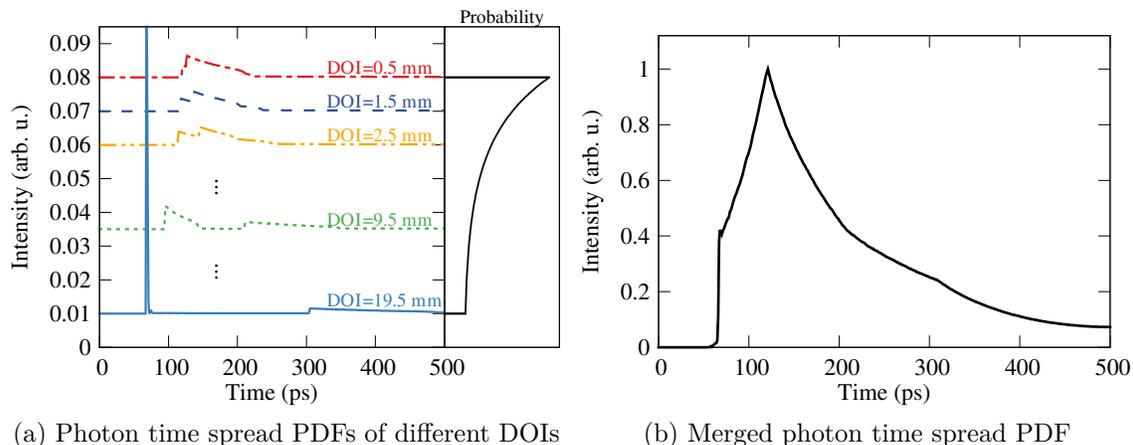


Figure 2.2 – Visual representation of the process of computing $p_{\text{ptsM}}(t)$ by evaluating the expectation of $p_{\text{pts}}(t | d)$ for all annihilation DOI in a 20-mm LYSO. The profiles were obtained with Geant4. (a) The photon time spreads, $p_{\text{pts}}(t | d)$, for different DOI are shown in the left part of the figure with their corresponding probability on the right part of the figure. (b) The corresponding merged photon time spread PDF $p_{\text{ptsM}}(t)$. Note that it is similar to the one reported in other works [36, 60].

times for all DOI cases. This can be done by studying an example where the first scintillation photons arrival times should significantly depend on DOI and by showing that the current definition of $p_{\text{pt}}(t | \theta)$ does not appropriately model this dependence.

Let's first assume that emission and detection are instantaneous, that is, the crystal rise time and decay time as well as the SiPM SPTR are all close to zero. Their respective PDFs can thus be adequately represented by Dirac delta functions. Let's further assume a realistic 20-mm long LYSO crystal to obtain a DOI-dependent PTS, as illustrated in figure 2.2a. Note that any choice of crystal that results in a $p_{\text{pts}}(t | d)$ having a DOI-dependent forefront would work. All processes in this example, except the PTS, are Dirac functions, hence $p_{\text{pt}}(t | \theta)$ is a translation of $p_{\text{ptsM}}(t)$ (see upper figure 2.3).

Let N be the number of scintillation photons generated by a photoelectric interaction of the annihilation photon in the crystal. For simplicity, let's assume that all scintillation photons are time stamped by the photodetector. Any sample of size N of $p_{\text{pt}}(t | \theta)$, once ordered, represents a valid set of detected scintillation photons arrival

2.2. THEORY

times for a given annihilation photon detection. Let's also assume that the crystal is highly luminous, such that a distribution of N samples obtained from $p_{\text{pt}}(t | \theta)$ is almost indistinguishable from $p_{\text{pt}}(t | \theta)$.

In this example, the first timestamps resulting from any sampling of $p_{\text{pt}}(t | \theta)$, no matter what was the DOI, would occur at ~ 60 ps as shown in the upper-right panel of figure 2.3. This would mean that the timestamps of the first few detected scintillation photons are independent of DOI, which is in contradiction with what is actually observed in the $p_{\text{pts}}(t | d)$ (as displayed in the lower-left panel of figure 2.3). Obviously, the use of $p_{\text{ptsM}}(t)$ to include the probabilistic nature of DOI does not properly model the timing process in scintillation detectors. One should note that $p_{\text{ptsM}}(t)$ is mostly only used for analytical approaches and that extensive Monte Carlo simulations typically include correctly DOI as a delay error when they are used for extracting timestamps [38, 53, 190]. However, the DOI-induced bias could nonetheless be missed if one were to make a separate Monte Carlo simulation for each DOI cases and that the overall CTR would be computed from the weighted mean of the DOI-wise CTR.

The limitation of the *MergedPTS* model exhibited by this example needs to be further analyzed. The PDFs are simplifications of the phenomena that influence the detection apparatus. Thus, they are used to promptly probe the potential of a detection setup with enough details to obtain a good approximation of the CTR it could achieve. This concept being subjective by nature, it would be difficult to define a validation criterion for a given model. In the example provided in figure 2.3, the $p_{\text{pts}}(t | d)$ forefront goes from ~ 70 ps for DOI 19.5 mm to ~ 116 ps for DOI 0.5 mm, a worst case difference of 46 ps, in contrast to the perfect CTR predicted by the *MergedPTS* model.

2.2.3 Revised model: photon time spread discretization

A straightforward approach to circumvent the problem observed in the previous example is to discretize the model over DOI and then process the PDF of the PTS at every DOI independently. This situation is analogous to the inclusion of the variability of the number of scintillation photons generated in the evaluation of the CTR by [169]:

2.2. THEORY

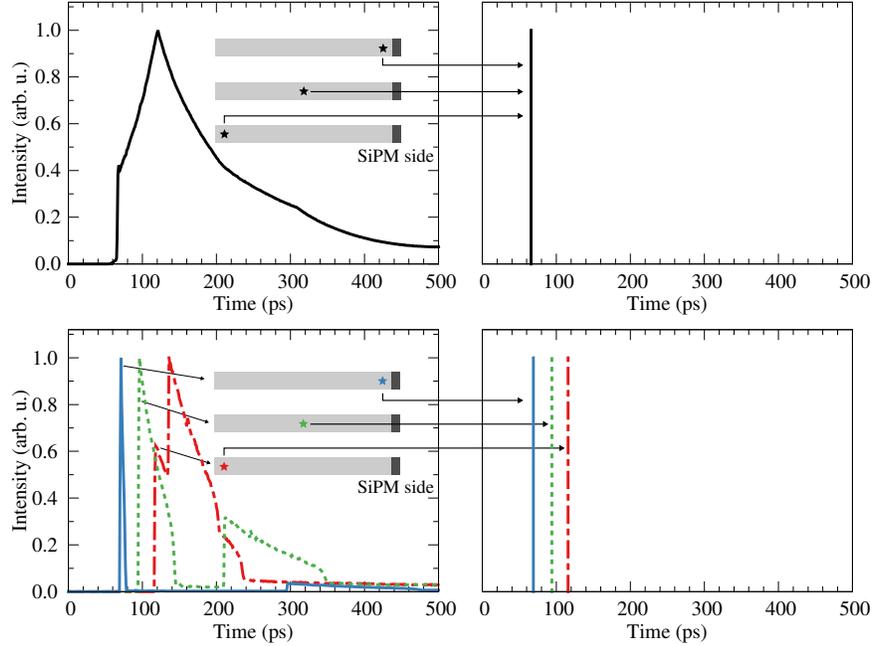


Figure 2.3 – Example that showcases the limitations of the *MergedPTS* model with the PTS from a 20-mm LYSO when the other phenomena are assumed negligible. Top: *MergedPTS* model where a single PTS is obtained by merging the PDF of all DOI with the crystal attenuation length at 511-keV. Bottom: *DiscretizedPTS* model where the PTS are not merged for all DOI, resulting in a PDF for each case (note that the peaks are normalized). With a high enough number of samples, the *MergedPTS* model predicts that the first detected triggers would always be located at the very beginning of the merged PDF henceforth give the same peak independently of the DOI. With the *DiscretizedPTS* model, the same process yields different peaks corresponding to the forefront of the DOI-dependent PTS profiles.

2.2. THEORY

both are complex to define as a unique PDF, but simple to describe once discretized. The approach retained in that work consisted in estimating the contribution of a finite energy resolution, hence a variable number of generated scintillation photons, to the CTR by taking its expected value over the variable number of generated photons. The proposed *DiscretizedPTS* model applies the same idea on the DOI dependence of the PTS.

Following the same idea as in the previous section and applying it to each discretization of $p_{\text{pts}}(t | d)$, the model PDF for an interaction at DOI d can be computed by convolution:

$$p_{\text{pt}}(t | \theta, d) = p_{\text{ann}}(t | \theta) * p_{\text{pts}}(t | d) * p_{\text{em}}(t) * p_{\text{det}}(t) \quad (2.2)$$

where $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$ is the DOI-dependent PDF of scintillation photons arrival times. Direct extrapolation of the CTR from the single detector time resolution would neglect the variability induced by the difference in DOI for detectors in coincidence. Thus, we propose to include all possible DOI combinations in the expectation function. Let A and B be two detectors in coincidence, and let $\tilde{\theta}_{d_{\text{A}}}$ and $\tilde{\theta}_{d_{\text{B}}}$ define linear estimators that timestamp the events observed at DOI d_{A} in detector A and d_{B} in detector B. Since the two detectors are statistically independent, we define the CTR as

$$\text{Var}[\tilde{\theta}] = \left(\sum_{d_{\text{A}}} \sum_{d_{\text{B}}} (\text{Var}(\tilde{\theta}_{d_{\text{A}}}) + \text{Var}(\tilde{\theta}_{d_{\text{B}}})) \text{P}(d_{\text{A}}, d_{\text{B}}) \right)^{1/2} \quad (2.3)$$

with $\text{P}(d_{\text{A}}, d_{\text{B}})$ being the probability of a coincidence occurring at DOI d_{A} in detector A and d_{B} in detector B. This formula can be readily extended to the optimal linear estimator using the CRLB. The corresponding Fisher information is also DOI dependent:

$$\mathcal{I}(\theta, d) = \int \frac{\left[\frac{\partial}{\partial \theta} p_{\text{pt}}(t | \theta, d) \right]^2}{p_{\text{pt}}(t | \theta, d)} dt \quad (2.4)$$

and the CRLB for the timing resolution of a single detector at a DOI d is defined as

$$\text{Var}(\hat{\theta}_d) \geq \frac{1}{N_d \mathcal{I}(\theta, d)} \quad (2.5)$$

2.2. THEORY

with $\hat{\theta}_d$ designing the best linear estimator of θ for $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$ and N_d being the expected number of scintillation photons detected from an annihilation photon interacting at DOI d .

In equation (2.3), the effect of the different combinations of DOI on the variance of the chosen estimator is taken into account. However, it does not incorporate the position uncertainty of an event along the tube of response when DOI information is unavailable. As it was shown in the previous example, the expected value of an estimator $\tilde{\theta}$ is dependent on the DOI. Let $\tilde{\theta}_A$ and $\tilde{\theta}_B$ be the estimates of their respective θ for a point source in the center of the tube of response defined by detectors A and B. Thus, $\mathbb{E}[\tilde{\theta}_A | d_A] = \mathbb{E}[\tilde{\theta}_B | d_B]$ can only be guaranteed for $d_A = d_B$ and a bias will be introduced by using $\tilde{\theta}_A - \tilde{\theta}_B$ as an estimate of coincidence timing otherwise. Since θ applies a translation to $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$ in the time domain, $\mathbb{E}[\tilde{\theta} | d] = \theta + \mathbb{E}[\tilde{\theta} - \theta | d]$, $\forall \theta$ and we define $\text{Bias}(\tilde{\theta}_{d_A, d_B}^{\text{coin}}) = \mathbb{E}[\tilde{\theta}_A | d_A] - \mathbb{E}[\tilde{\theta}_B | d_B] - (\theta_A - \theta_B)$. Note that the subtraction with $\theta_A - \theta_B$ is to generalize the formula for a non-centered source along the tube of response.

The mean squared error (MSE) is used to define the performance of a biased estimator. Thus, we propose to use the root MSE (RMSE) over the different DOI combination to define the CTR of an estimator $\tilde{\theta}$ as

$$\text{RMSE}[\tilde{\theta}] = \left(\sum_{d_A, d_B} \left(\text{Var}(\tilde{\theta}_{d_A}) + \text{Var}(\tilde{\theta}_{d_B}) + (\text{Bias}(\tilde{\theta}_{d_A, d_B}^{\text{coin}}))^2 \right) \text{P}(d_A, d_B) \right)^{1/2}. \quad (2.6)$$

For brevity, let $\text{Var}(\tilde{\theta}_{d_A, d_B}^{\text{coin}}) = \text{Var}(\tilde{\theta}_{d_A}) + \text{Var}(\tilde{\theta}_{d_B})$. In summary, equations (2.3) and (2.6) define respectively the CTR approximated using the *DiscretizedPTS* model with and without DOI correction.

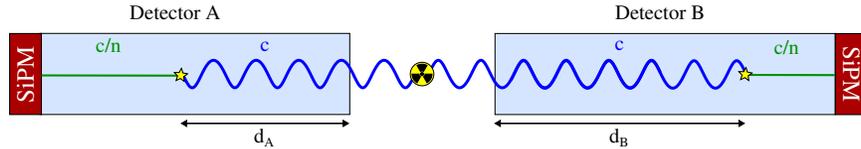


Figure 2.4 – Schematic of coincident detectors that describes the theoretical bias for an event at DOI d_A in Detector A and DOI d_B in Detector B.

Equation (2.6) requires the DOI-wise induced bias for the estimator of interest

2.3. METHODS

to be known. This means that the evaluation of the best theoretical CTR without DOI correction via the CRLB is less straightforward. A candid surrogate would be to use the $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$ forefront to evaluate the bias for a given DOI pair, which can be approximated by

$$\text{Bias}(d_{\text{A}}, d_{\text{B}}) = (d_{\text{A}} - d_{\text{B}}) \cdot \frac{1 - n}{c} \quad (2.7)$$

where n the refractive index of the crystal and c the speed of light in vacuum. We call this the analytical bias since it represents the difference in travel time of the earliest possible scintillation photons traveling the shortest path to the photodetector (see figure 2.4).

2.3 Methods

In the previous section, a theoretical example was used to highlight the shortcomings of the *MergedPTS* model and the *DiscretizedPTS* model was proposed to correctly include the DOI blurring effect in CTR approximation. In the following, we investigate the detector parameters for which the impact of DOI-induced timing bias can be moderate or significant for CTR evaluation.

2.3.1 Scintillation detector properties

Five different scintillation detectors were simulated. First, two typical ones with LYSO and LaBr₃ scintillation properties, both 20 mm in length. Another typical scintillation detector with LYSO properties, but with a 30-mm length was considered to assess the effect of crystal length. Finally, two ideal scintillators, with lengths of 3 mm and 20 mm, defined with outstanding scintillation properties such as fast rise and decay time constants, very high light yield, and read out by a highly efficient photodetector with an excellent SPTR. The scintillation properties of these ideal crystals were based on materials fundamental limits, both for decay time and light yield, as detailed in [37]. The attenuation length and refractive index of LYSO were used for those hypothetical crystals. The photodetector of the *Typical* scintillation detectors was defined with values achieved nowadays for PDE and SPTR of state-of-the-art SiPM [52, 129], while the SiPM of the *Ideal* scintillation detectors was defined

2.3. METHODS

Table 2.2 – Properties of the *Typical* and *Ideal* scintillation detectors modeled in this work.

	<i>Typical</i>		<i>Ideal</i>
Scintillators	LYSO	LaBr ₃	LYSO-like
Rise time (ns)	0.072 ^a	0.270 (72%) ^a 2 (26%) ^a 130 (2%) ^a	0.01 ^h
Decay time (ns)	43.0 ^a	15.4 ^a	1.0 ^h
Light yield (ph/MeV)	40,000 ^b	63,000 ^c	200,000 ^h
Attenuation length $1/\mu$ @ 511 keV ^d (mm)	12	22	12
Refractive index	1.82 ^e	1.9 ^c	1.82
Length (mm)	{20, 30}	20	{3, 20}
Light transfer efficiency ^f (%)	{56, 53}	53	{64, 56}
SiPM			
Photon detection efficiency (%)		55 ^g	75
Single photon time resolution (σ , ps)		74 ^g	5

^a From [168].

^b From [183].

^c <https://www.crystals.saint-gobain.com/products/brillance-labr3-lanthanum-bromide>.

^d Calculated from [11].

^e From [125].

^f Weighted average over DOI. Obtained from Geant4 simulations.

^g NUV SiPM-like from FBK. NUV-HD PDE [52] and NUV SPTR [129].

^h Fundamental limits from [37].

with outstanding possible future values. In all cases, we assumed that the SiPMs were multi-digital arrays, where each impinging photon can be assigned a numerical timestamp if detected. Table 2.2 summarizes the scintillators and photodetectors properties and values used in this work. These different parameters were chosen for the present study but it is worth reminding that the crystal cross-section, wrapping and surface conditions, as well as readout coupling medium, can all have an impact of the light collection and transport time profile [101, 104, 148, 192].

2.3.2 Signal modeling

The scintillator emission time profile can be modeled as a combination of I luminescence processes, each defined by a probability $P_{e,i}$, and bi-exponential time

2.3. METHODS

evolution profiles:

$$p_{\text{em}}(t) = \sum_i^I P_{e,i} \frac{1}{\tau_{d,i} - \tau_{r,i}} \left(e^{-\frac{t}{\tau_{d,i}}} - e^{-\frac{t}{\tau_{r,i}}} \right) \quad (2.8)$$

where $\tau_{r,i}$ and $\tau_{d,i}$ are respectively the rise and decay times of the process i , $p_{\text{em}}(t) = 0, \forall t < 0$ and the time of interaction of the annihilation with the scintillation crystal is defined at $t = 0$. Monte Carlo simulations with Geant4 [1, 2] were performed for photon transport time assessment in LYSO and LaBr₃ single crystals of 3 mm, 20 mm and 30 mm length. The pixel cross-section was fixed at $3 \times 3 \text{ mm}^2$. A 98%-reflectivity specular film was defined around the crystal with a $10 \text{ }\mu\text{m}$ air gap except for the readout face where an optical medium ($n = 1.5$) was simulated as coupling material between the crystal and photodetector.

The PTS PDFs were discretized at different DOI with a step of 1 mm, starting from 0.5 mm, with DOI defined as the distance between the crystal entrance face opposite to the photodetector and the annihilation photon interaction point. The PDFs were obtained by generating $\sim 10^7$ scintillation photons and recording the arrival time of those who reached the photodetector in a time histogram. These time profiles also included the 511-keV propagation time governed by the DOI. The integrated resulting histogram hence directly assessed the light transfer efficiency (LTE) for each DOI. The *DiscretizedPTS* model enables the inclusion of DOI-dependent LTE values instead of a single one independent of DOI, which can be useful to account for the influence of the wrapping material properties on the light collection as a function of DOI [101].

The photodetector time response was assumed to be a Gaussian function with standard deviation σ_{SPTR} given by its SPTR and an average delay Δ_{delay} that can be seen as an electronic time lag, although without effect on the CTR:

$$p_{\text{det}}(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{\text{SPTR}}} \exp\left(-\frac{(t - \Delta_{\text{delay}})^2}{2\sigma_{\text{SPTR}}^2}\right). \quad (2.9)$$

In this work, we assume the same Δ_{delay} for all photodetectors. The timestamps distribution of scintillation signals, $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$, for each detection setup was computed using equation (2.2) for $\theta = 0$ with a uniform time discretization of 0.02 ps.

2.3. METHODS

2.3.3 Order statistics and estimators

Scintillation photons arrival times were simulated to evaluate the effect of DOI bias on the detectors of interest. These simulations were produced by sampling the corresponding model PDF N times, with N being the expected number of scintillation photons observed by the photodetector. Three types of datasets were produced: *cases*, *cumul* and *merged*. For all these datasets, the simulation was repeated twice in order to obtain scintillation photons arrival times independently for detectors A and B.

The *cases* datasets were used to predict the CTR of the estimators with the *DiscretizedPTS* model. They consisted of 30,000 repetitions for each detection setup and each of their PTS discretization as a function of DOI. The simulations were done with the *DiscretizedPTS* model PDF, $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$, and $N = \text{LY} \times \text{PDE} \times \text{LTE}_d$ where LY is the light yield at 511 keV, PDE is the photon detection efficiency and LTE_d is the light transfer efficiency at DOI d .

The *cumul* datasets were used to train estimators that do not have DOI information. They consisted of 50,000 repetitions for each detection setup. They were partitioned such that the percent of repetitions in each subset followed the DOI probability. For each partition, the simulations were also done with the *DiscretizedPTS* model PDF, $p_{\text{pt}}(t | \theta, d)$, and $N = \text{LY} \times \text{PDE} \times \text{LTE}_d$. The repetitions were shuffled prior to evaluating the coincidence arrival time of the primary trigger.

The *merged* datasets were used to predict the CTR of the estimators with the *MergedPTS* model. They consisted of 30,000 repetitions. The simulations were done with the *MergedPTS* model PDF, $p_{\text{pt}}(t | \theta)$, with $N = \text{LY} \times \text{PDE} \times \text{LTE}$ and $\text{LTE} = \sum_d \text{LTE}_d \text{P}(d)$ where $\text{P}(d)$ is the 511-keV exponential attenuation probability of the studied detector.

Four types of estimators were investigated: k -th, average (Avg), Gauss-Markov (GM) and Gauss-Markov with DOI information (GM-DOI). For all estimators, the order, k , defines the maximum primary triggers used. In this work, results were obtained for each estimator of order ranging from 1 to 50. The k -th estimator consists of directly using the arrival time of the k -th detected trigger. The average estimator of order k is the mean arrival time of the first k primary triggers. The GM estimator of order k consists of assuming that the distributions of the (k_i -th, k_j -th) primary triggers in coincidence follow a Gaussian distribution for $k_i, k_j \leq k$ and using the

2.3. METHODS

Gauss-Markov theorem [54]. First, the $\{\sigma_{k_i, k_j}\}_{k_i, k_j < k}$ are approximated from the *cumul* dataset. Then, the estimates are computed using:

$$\tilde{t} = \frac{\mathbf{1}^T (\mathbf{C}^k)^{-1}}{\mathbf{1}^T (\mathbf{C}^k)^{-1} \mathbf{1}} \vec{t} \quad (2.10)$$

with \vec{t} the vector of the k first primary triggers coincidence timestamps, $\mathbf{1}$ a column vector of one and \mathbf{C}^k the covariance matrix of the (k_i -th, k_j -th) primary triggers with $k_i, k_j \leq k$. The last estimator, GM-DOI, is the only one for which DOI information is assumed to always be available. It follows the same principle as GM except that a \mathbf{C}^k matrix per DOI combination is computed and the coincidence DOI biases are corrected. For DOI (d_A, d_B) , the corresponding subsets of primary triggers in the *cases* dataset are put in coincidence and the results are used to obtain the covariance matrix (\mathbf{C}_{d_A, d_B}^k) and bias (b_{d_A, d_B}^k). Thus, the estimates of GM-DOI of order k -th for DOI (d_A, d_B) are computed with the following:

$$\tilde{t} = \frac{\mathbf{1}^T (\mathbf{C}_{d_A, d_B}^k)^{-1}}{\mathbf{1}^T (\mathbf{C}_{d_A, d_B}^k)^{-1} \mathbf{1}} \vec{t} - b_{d_A, d_B}^k \quad (2.11)$$

where b_{d_A, d_B}^k is chosen such that the mean of the estimates for coincidences with DOIs (d_A, d_B) is zero for a point source centered along the tube of response of interest.

2.3.4 Evaluation of the Coincidence Time Resolution

The *DiscretizedPTS* model was used to evaluate the CTR obtained with the four estimators described above and applied to all the detection setups described in table 2.2. The following describes how the CTR of a combination of an estimator and detection setup is evaluated. First, the estimator is applied on the *cases* dataset of the detection setup to obtain the annihilation photon arrival time estimates. Then, the estimates of detector A are subtracted to those of detector B to obtain the coincidence estimates. For all combinations of DOI, the variance and mean of the estimates are computed to obtain $\text{Var}(\tilde{\theta}_{d_A, d_B}^{\text{coin}})$ and $\text{Bias}(\tilde{\theta}_{d_A, d_B}^{\text{coin}})$ respectively. Finally, equation (2.3) is used to evaluate the CTR with DOI correction and equation (2.6) is used to evaluate the CTR without DOI correction.

2.4. RESULTS

We also used the *MergedPTS* model to evaluate the CTR obtained with the four estimators applied on the studied detection setups. First, the estimator is applied on the *merged* dataset of the detection setup to obtain the annihilation photon arrival time estimates. Then, the estimates of both detectors are subtracted to obtain the coincidence estimates. Finally, the CTR is defined as the square root of the variance of these estimates.

2.4 Results

2.4.1 DOI bias

Figure 2.5 shows the arrival time distributions of the 1st, 10th, and 50th detected scintillation photons for each 1-mm DOI step in the *Typical* 20-mm long LYSO crystal. For the 1st trigger, the signal mean arrival time for DOIs near the photodetector is earlier than for the DOIs further away from the photodetector. The shift is reversed for the 50th trigger, while it is non-monotonous with DOI for the 10th. From these observations, it is likely that the relation of the estimated mean values of coincidence parameters as a function of DOI combinations will vary with the choice of estimator and its order.

The top row of figure 2.6 shows the time difference bias (in absolute value) between two *Typical* 20-mm LYSO detectors in coincidence for all possible DOIs combinations when measured with the k -th estimator. Obviously, the bias is equal to zero for combinations of identical DOI in both detectors, as confirmed by the diagonal data, but the bias dependence on trigger order is clearly displayed by the different patterns of these 2D plots. The bottom row of figure 2.6 shows similar data for two *Ideal* 20-mm scintillation detectors in coincidence. Here, the relation of bias to DOI combination is almost linear and monotonous. Using equation (2.7), one could obtain an equivalent figure for the theoretical bias. The absolute values would range from 0 to 52 ps for this crystal, which would look almost exactly as the bottom row of figure 2.6. It is worth noticing that the simulated amplitude of the time bias for the *Typical* detectors is significantly lower than the theoretical bias. The impact of not having DOI correction on CTR would thus be overestimated if it was approximated with equation (2.7) in

2.4. RESULTS

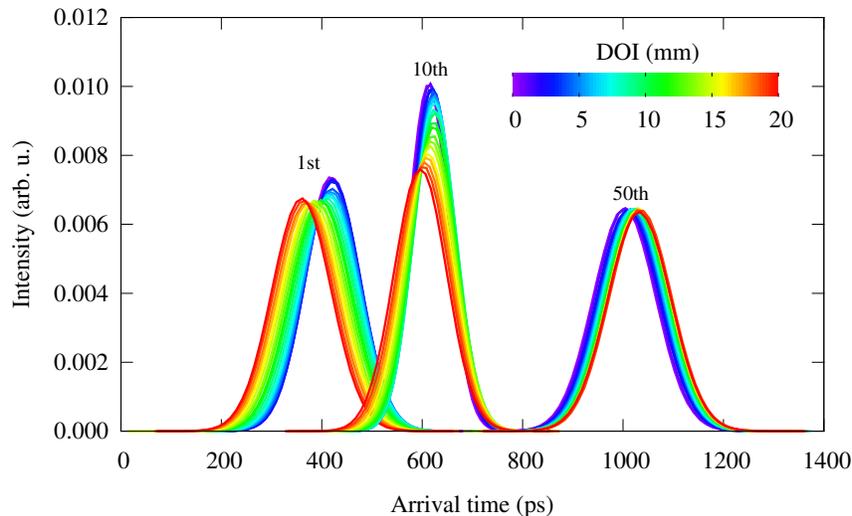


Figure 2.5 – Distributions of three primary triggers arrival times (1st, 10th, and 50th) in a *Typical* 20-mm long LYSO detector as a function of DOI.

that case. DOI bias was studied for the other combinations of detection setups and estimators and led to similar observations.

The non-linear relation observed in the top row of figure 2.6 results from the fact that the first detected scintillation photons might not always be the ones directly emitted towards the photodetector. A late-emitted photon heading directly towards the photodetector might arrive earlier than a fast-emitted photon back-propagating then bouncing back towards the sensor. There exists an interplay between the emission time and transport time, amplified by the photodetector timestamping jitter, which leads to non-linear bias. This effect is stronger for the first triggers, whereas later photons, such as the 50th trigger, display a more linear bias relation likely due to the fact that photon emission time variability dominates over transit time for further triggers. This is supported by observing that for the *Ideal* detector setup, the k -th order bias is almost linear with DOI for all k . In that case, the high number of scintillation photons produced in the first few picoseconds almost guarantees that the first one to arrive was heading directly toward the photodetector at its emission.

2.4. RESULTS

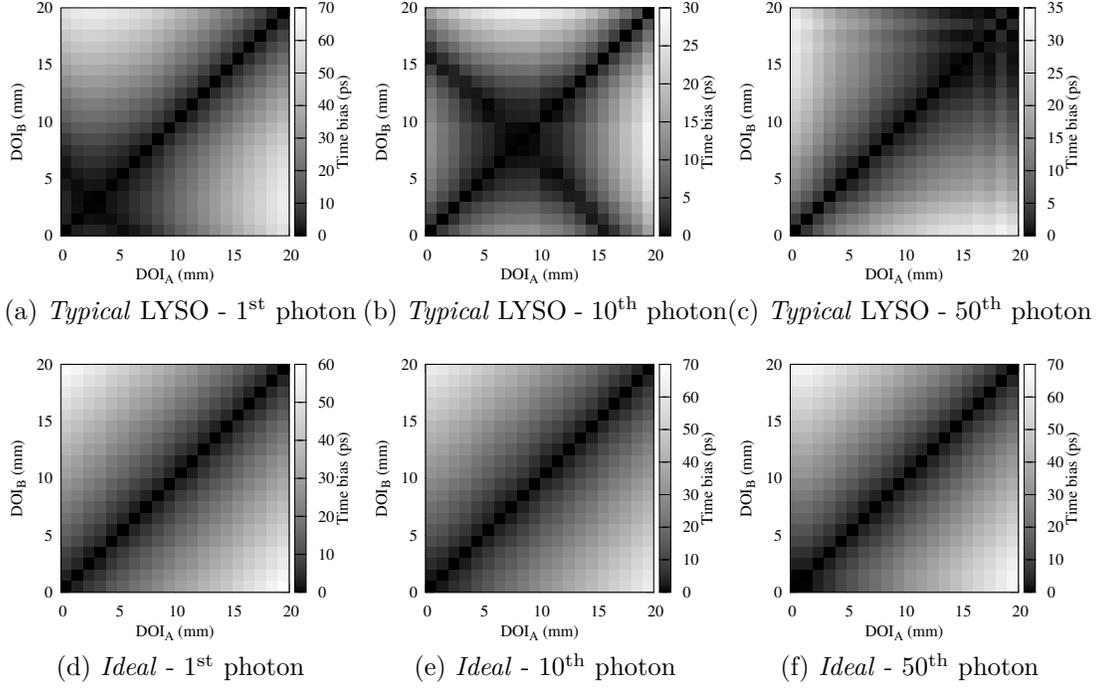


Figure 2.6 – Absolute value of time bias for every DOI combinations between two 20-mm *Typical* LYSO (*top*) and two 20-mm *Ideal* scintillation detectors (*bottom*) in coincidence for the 1st, 10th and 50th detected photons.

2.4.2 CTR with DOI bias

Figure 2.7 presents the CTR of *Typical* LYSO and LaBr₃ scintillation detectors, both 20 mm in length, as a function of the primary trigger order. The CTR (in RMSE, not FWHM) is displayed with the *DiscretizedPTS* model for the k -th, Avg and GM estimators, without and with DOI correction. It is also displayed for the GM-DOI estimator, which is only shown with DOI correction since DOI information is required with this estimator. For each estimator, the difference in CTR between the version with and without DOI correction is negligible. The same observation can be made by comparing the GM-DOI estimator with the two versions of the GM estimator. For these two typical detectors, it turns out that the CTR is only slightly affected by the bias induced by difference in coincidence DOI since the other timing degrading factors induce a much larger blur. The CTR trends as a function of the estimator

2.4. RESULTS

order for the two scintillators are in good agreement with previous studies [54, 169].

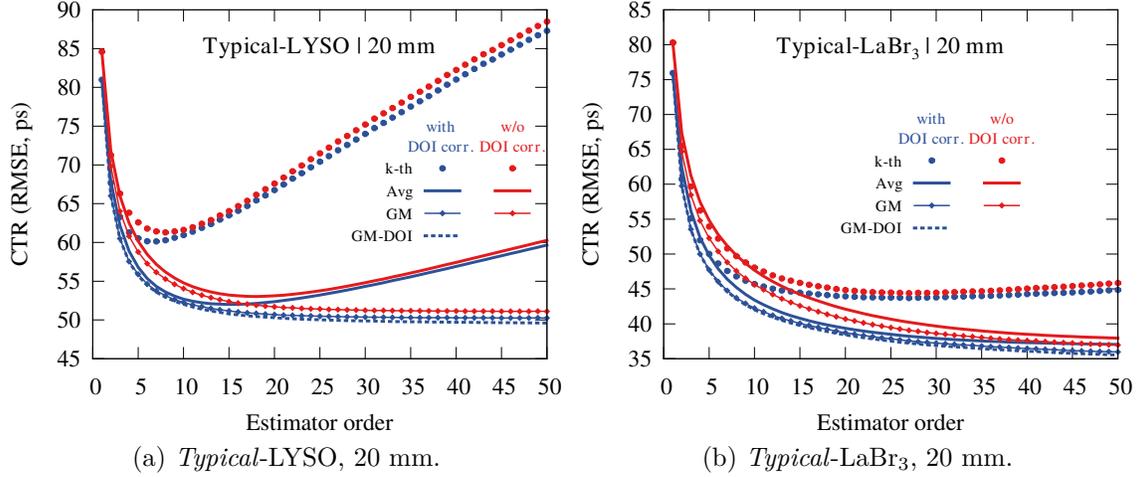


Figure 2.7 – Coincidence time resolution (in RMSE) computed with the *DiscretizedPTS* model for the four estimators as a function of the number of primary triggers for 20-mm long *Typical* LYSO (a) and LaBr₃ (b) scintillation detectors. The CTR of four estimators are displayed: dots refer to the k -th arrival time estimator, full-lines refer to the average arrival time obtained from the first k detected scintillation photons, dotted-lines refer to the Gauss-Markov (GM) estimator, while the dashed-lines refer to the GM estimator with DOI information. Two interpretations of CTR data are displayed, where DOI information is not available (w/o DOI corr.), and where DOI information is available (with DOI corr.).

Figure 2.8 show the CTR of the 30-mm long LYSO detectors in the same context as the previous one. With these longer crystals, the lack of DOI correction induces a slightly more important timing degradation than with 20 mm LYSO crystals (figure 2.7a). This degradation depends on the estimator as well as on the photon index, and is, at most, of 7 ps RMSE, which is still not very significant with respect to the obtained CTR values. The *MergedPTS* CTR values were not displayed in figures 2.7 and 2.8 since they are almost indistinguishable from those obtained with the *DiscretizedPTS* model for these *Typical* setups.

Another way to display the effect of DOI induced bias is to investigate nearly ideal scintillation detectors in detection conditions targeting ultra-fast timing. Figure 2.9 shows the CTR of the four estimators as a function of the first 50 triggers for *Ideal*

2.4. RESULTS

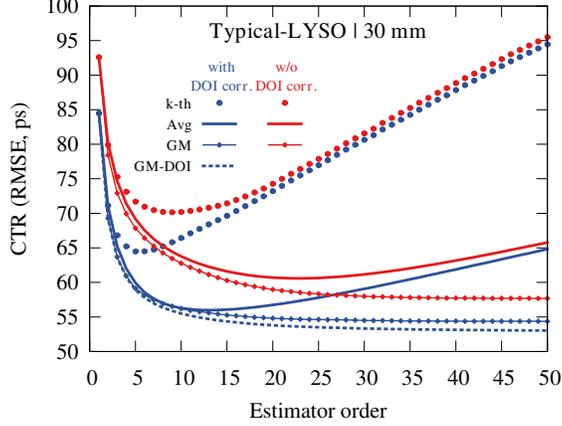


Figure 2.8 – Coincidence time resolution computed with the *DiscretizedPTS* model for the four estimators as a function of the number of primary triggers for 30-mm *Typical* LYSO scintillation detectors, with and without DOI correction.

scintillation detectors with crystal lengths of 20 mm (figure 2.9a) and 3 mm (figure 2.9b). Three approaches of the CTR evaluation for each estimator are compared: the standard one found in the literature, denoted *MergedPTS*, and the *DiscretizedPTS* model with and without DOI correction.

It is clear from these results obtained for nearly ideal detectors that the DOI bias must be adequately taken into account in analytical models for estimating CTR of ultra-fast TOF-PET detectors. The *MergedPTS* model, which implicitly assumes that DOI information is unavailable, predicts that the CTR could reach ~ 3 ps RMSE (~ 7 ps FWHM) for 20 mm long crystals. However, the *DiscretizedPTS* model instead predicts much larger values in the range of ~ 20 ps RMSE (~ 50 ps FWHM) when DOI correction is unavailable. For 3-mm long crystals, the absolute CTR difference is less pronounced because of the reduced DOI influence. Nevertheless, a similar relative mismatch is observed between the *MergedPTS* model and the *DiscretizedPTS* model without DOI correction. It is noteworthy that the *MergedPTS* model, in attempting to incorporate the DOI timing blur, fortuitously predicts CTR values very close to those obtained using the *DiscretizedPTS* model where DOI is corrected. The same simulations were performed with *Ideal* LaBr₃-like scintillation detectors and similar conclusions about the importance of including DOI bias in the evaluation of CTR were obtained.

2.5. DISCUSSION

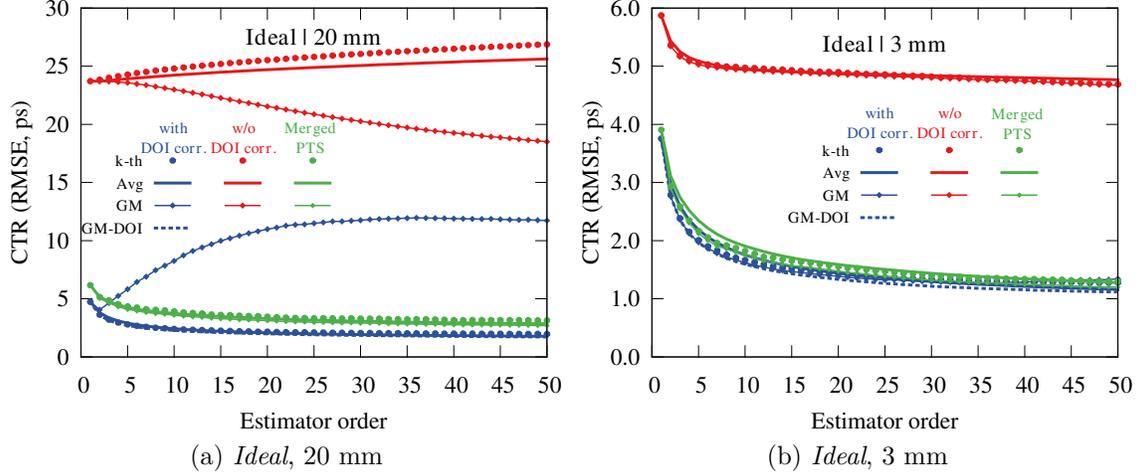


Figure 2.9 – Coincidence time resolution of four estimators as a function of the number of primary triggers for 20-mm (*left*) and 3-mm long (*right*) *Ideal* scintillation detectors. The CTR of each estimator is shown for calculations with the *MergedPTS* model, and the *DiscretizedPTS* model with and without DOI correction.

2.5 Discussion

The current analytical approach in the literature used to model coincidence timing with scintillation detectors, which approximates the DOI-dependent scintillation travel time profiles by a single weighted average PDF, was shown to lead to counterintuitive results. For instance, it predicts that an almost perfect CTR would be achievable using 20-mm long *Ideal* scintillation detectors without DOI measurement in TOF-PET, whereas propagation time biases up to ~ 50 ps actually result from annihilation photons interacting at different DOI. The *DiscretizedPTS* model proposed in this work allows the DOI dependence of the scintillation photon time spread and associated propagation time biases to be incorporated (or not) in the CTR estimates. A major outcome of the *DiscretizedPTS* model is that it clearly demonstrates that reaching optimal timing resolution with very fast detectors requires DOI correction. For example, it shows that sub-10 ps resolution is only possible with DOI correction for the 20-mm long *Ideal* detector setup. This result might seem conspicuous but in the current race to create ultra-fast detectors, simulations and the CRLB formalism

2.5. DISCUSSION

are often used as tools to probe where effort should be invested. Since the development of high-end fast PET detectors is a costly endeavor in time and resources, it is paramount to incorporate properly the DOI-induced blur in the model on which these tools are based upon. Ultimately, the results of this work indicate that the *DiscretizedPTS* model is more appropriate for evaluating the CTR of potential ultra-fast detection setup.

Some results of this paper deserve to be discussed further. The non-linear relation between DOI induced bias and photon order is an interesting feature that was observed in figure 2.6. Since linear estimators differ in the way the scintillation photon arrival times are weighted, it would follow that this relation varies with the choice of estimator. In our simulations, the DOI-wise bias dependence on the choice of estimator and trigger index was evaluated. With *Typical* detectors, whereas the dependence is significant (figures 2.6a-2.6c), the CTR is weakly affected by DOI bias (figures 2.7 and 2.8). Therefore, we only displayed the k -th estimator time bias in figure 2.6. Nevertheless, for non-ideal detection setups that induce significant DOI dependence of the scintillation photons time profile, it might be of interest to investigate the choice of estimator and trigger order on DOI-wise time bias and PET imaging performance.

Another interesting observation is the counterintuitive poor performance of the GM estimator compared to the more simple k -th and average estimators for the 20-mm long *Ideal* detector seen in figure 2.9. The GM estimator assumes that the primary triggers follow a Gaussian distribution and uses annihilation photons from all DOI to learn its parameters during training. A closer inspection showed that the time profile of the first triggers for all DOI combined was not Gaussian. This is mostly due to the significant DOI induced bias since the time profile at any given DOI combination has a Gaussian-like distribution. This explanation is in agreement with the great performance of the GM-DOI estimator compared to the GM estimator. One disadvantage of the GM-DOI estimator is its use of a set of weights for each DOI combination, which might become cumbersome for high-resolution DOI setups. Some trade-off between CTR and memory requirements is possible by using a mixed approach where DOI combinations that have similar distributions of the first triggers time profiles could be grouped together and used to train an undersampled GM-DOI estimator. However, it might be irrelevant since, in the cases studied in this paper,

2.5. DISCUSSION

the GM-DOI estimator does not seem to offer any significant gain in CTR compared to the k -th or average estimators despite the fact that it uses an *a priori* of the data. While this observation cannot be generalized without further investigation, it suggests that the benefits of the GM estimators would be negligible for ultra-fast detectors when highly precise DOI correction is available.

Figure 2.9 shows that the CTR values predicted by the *MergedPTS* model and the *DiscretizedPTS* model with DOI correction are quite similar. This should not be used to conclude that the *MergedPTS* model is always valid for evaluating the achievable CTR with DOI correction since the model intrinsically assumes that DOI information is unavailable. The observed similarity might be sheer coincidence, which we believe could be confirmed by studying detection setups with highly different PTS as a function of DOI.

2.5.1 *MergedPTS* model for typical detectors

Even though the DOI time offset issue has been studied in the past through Monte Carlo simulations [9] and experimental measurements [10], the limitation of an analytical approach such as the *MergedPTS* model to study this time offset impact on CTR was not highlighted previously in the literature. This is likely due to the relatively limited influence of the PTS on CTR when compared to the combination of emission rate and SPTR for the typical detectors available today. For example, the difference between correcting for DOI or not in our simulation of 20-mm long *Typical* detectors was less than 1 ps, which would be difficult to observe experimentally. In most typical setup, the discrepancy between an experimentally measured CTR and its prediction with the *MergedPTS* model would be indistinguishable from experimental error.

2.5.2 Relevance of the proposed model when DOI correction is available

The correction for DOI has already been investigated extensively for improving spatial resolution uniformity across the FOV of PET scanners, but it will become mandatory for achieving ultra-high accuracy for TOF-PET. A number of methods

2.5. DISCUSSION

were proposed for measuring and decoding DOI in PET detectors, including pulse shape discrimination of phoswich crystal assemblies [163], light sharing from patterned reflectors [76], backside light guide [137] or multi-layer staggered crystal arrays [75], partial crystal coverage with secondary delayed and wavelength-shifted scintillation signal [43, 147], side readout [27, 223], and double-end readout [39]. However, only few of these approaches would be suitable to achieve the required DOI accuracy for ultra-fast TOF. For instance, modulation of the scintillation light propagation, which may already be hampered by reflectors and coupling materials [101, 104], to measure DOI inevitably results in poorer light collection and trade-offs between DOI, energy, and timing resolution. Double-end readout and side-readout of the crystals mostly circumvent the aforementioned trade-offs, but require more compact, multi-channel photodetectors and more parallel signal processing capacity. Most of these techniques are characterized by a significant variations in CTR DOI-wise [203, 222], which are features that can readily be incorporated in the *DiscretizedPTS* model.

2.5.3 CTR in RMSE or FWHM

In this work, the CTR was defined as the RMSE of the estimates distribution, rather than the frequently used FWHM. While the RMSE is often used for evaluating the performance of biased estimators, it can also be converted to FWHM if the estimates distribution is known. In the *Typical* detector setups, most estimators yield a Gaussian-like error distribution, making the conversion of the CRLB to FWHM straightforward, but this is not always the case [15]. The shape of the distribution obtained with the best estimators associated with the CRLB might be unknown and may vary with photon order, making the conversion to FWHM a possible source of error. While the RMSE interpretation is also distribution dependent, it is directly computed from the CRLB and does not require knowing the distribution of the best estimator for conversion.

2.5.4 Evaluation of the best CTR with the proposed model

As stated in section 2.2.3, equation (2.3) can be used together with equations (2.4) and (2.5) to evaluate the best theoretical CTR of a detection setup with perfect

2.6. CONCLUSION

DOI correction via the CRLB. However, the proposed formulation for detection setup without DOI correction (equation (2.6)) is less straightforward since the bias function of the best estimator might not be known. It was also pointed out that the analytical bias defined in equation (2.7) would be an intuitive surrogate. When this surrogate was compared with the bias observed in figure 2.6, it was shown that it would significantly overestimate the bias for the *Typical* detection setup while it seemed to be adequate to approximate the bias of the *Ideal* detection setup. This indicates that it might be adequate for ultra-fast detectors, which is where the DOI induced blur is most significant. If proven, the bias function of the best estimator in equation (2.6) could be approximated with the theoretical bias (equation (2.7)) and the application of equation (2.6) would become straightforward.

2.6 Conclusion

A revised analytical model for the evaluation of the coincidence time resolution of ultra-fast scintillation detectors was proposed to circumvent a limitation of the current analytical model found in the literature to incorporate blur induced by DOI. It consists of evaluating the expected value of the mean squared error (MSE) by adding the DOI bias to the other stochastic blurs due to the scintillation signal (emission, transit, and detection of scintillation photons) weighted by the DOI probability in coincidence. As expected, a small difference (≈ 1 ps) in the calculated CTR with and without DOI correction was found for typical contemporary LYSO/SiPM and LaBr₃/SiPM scintillation detectors when assessing the RMSE (square root of MSE). The difference becomes significant for 20-mm long near-ideal scintillation detectors, where the discrepancy can be up to almost an order of magnitude. For this ideal setup, the literature model predicted CTR equivalent to the proposed model with DOI correction, even though it assumes that DOI information is unavailable. We conclude that investigation of potential detectors for ultra-fast CTR in TOF-PET should be carried out using a model that adequately incorporate the timing bias induced by the different DOI of coincident events, which is the purpose of the proposed model.

2.6. CONCLUSION

Acknowledgments

The authors would like to thank Pr Taoufik Bouezmarni, Pr Bernard Colin, and Pr Éric Marchand from the Department of Mathematics of Université de Sherbrooke for valuable discussions about order statistics. Most of this work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The works was performed at the Sherbrooke Molecular Imaging Center, which is a member of the FRQS-funded Research Center of CHUS (CRCHUS).

2.7 Compléments

Cette section regroupe des commentaires supplémentaires sur l'article qui complètent la discussion de ces résultats pour la thèse. Ils sont regroupés en thèmes plus ou moins connectés entre eux.

Pour commencer, une brève remarque est faite sur la disparité, dans certaines publications, entre la définition du paramètre qui modélise l'estampage temporel du photon d'annihilation (i.e. θ) et le TDV d'une paire de photons d'annihilation (section 2.7.1). Ensuite, une potentielle piste de solution est proposée, dans la section 2.7.2, pour contourner la nécessité de connaître la fonction de biais du meilleur estimateur pour utiliser l'équation (2.6). Dans la section 2.7.3, les répercussions de la profondeur d'interaction sur le problème de reconstruction d'image sont analysées dans le cas où elle devient significative sur la fonction de réponse du TDV. Pour finir, les suites de ce travail sont décrites brièvement dans la section 2.7.4.

2.7.1 Définition de θ

Un modèle analytique du processus statistique d'estampage temporel d'un photon d'annihilation permet de prédire les performances d'un détecteur d'intérêt. Or, certains auteurs omettent les phénomènes qui précèdent l'interaction du photon d'annihilation dans le cristal lors de la construction de ce modèle. En effet, le paramètre d'intérêt, dénoté θ dans l'article présenté dans ce chapitre, est défini dans plusieurs articles, e.g. [25, 96, 182, 201], comme étant le temps d'interaction du photon d'annihilation dans le cristal. Cette approche fait du sens du point de vue de la relation $\Delta x = c \cdot \Delta t / 2$, soit que la résolution du temps d'arrivée du photon d'annihilation est directement liée à la résolution de son positionnement. De plus, elle permet de simplifier la modélisation du processus statistique. Cependant, cette relation assume que la position de l'interaction dans le cristal n'affecte pas significativement la capacité de retrouver l'origine de la paire de photons d'annihilation, ce qui n'est plus le cas lorsque la résolution de l'estampage temporelle d'un photon d'annihilation devient inférieure à ~ 50 ps. Donc, il est important de définir θ de sorte qu'il corresponde à l'objectif de la TEP, soit de trouver la position de l'origine de la paire de photons d'annihilation. Toutefois, il n'est pas nécessaire de prendre en compte la position

2.7. COMPLÉMENTS

exacte de l'interaction, e.g. figure 1.8, pour modéliser le positionnement de l'origine du photon d'annihilation. Il est suffisant de définir θ relativement à un phénomène qui est constant¹, relativement à une source ponctuelle, en termes de position et de temps pour les deux détecteurs.

Pour des détecteurs TEP en forme d'aiguille, le temps d'arrivée du photon d'annihilation à la surface du cristal semble un choix adéquat de θ pour modéliser la variabilité statistique du TDV, à condition de prendre adéquatement en compte que ça consiste à mettre deux θ indépendants en coïncidence. En effet, la variabilité des phénomènes qui précèdent cet événement est négligeable pour une résolution temporelle ultra-rapide et les paires de détecteurs sont indépendantes. Cette simplification ne permet pas de représenter la différence de temps causée par la position de la source ponctuelle dans le TDR, mais elle est suffisante pour représenter la variabilité statistique de ces mesures TDV.

2.7.2 Limitation du modèle proposé

Comme discuté à la section 2.5.4, le modèle proposé dans ce chapitre est plus difficile à utiliser que le modèle standard puisqu'il faut connaître la fonction du biais du meilleur estimateur qui est habituellement inconnue. Malgré que l'équation (2.7) semble être une approximation adéquate pour un détecteur très rapide, elle ne l'est clairement pas dans tous les cas, e.g. le détecteur *Typical* (voir la figure 2.6).

Au cours de discussions avec Francis Loignon-Houle, une piste de solution plus générale a été trouvée dans le livre [40]. Dans ce livre, les auteurs énoncent que

$$E[X_{(n)}] = F^{-1}\left(\frac{n}{N+1}\right) \text{ pour } N \text{ suffisamment grand,} \quad (2.12)$$

où N est le nombre d'échantillons, $X_{(n)}$ est la fonction de densité du $n^{\text{ième}}$ échantillon et F est la fonction de répartition du processus statistique, soit l'équation (2.2) dans ce cas-ci. Pour les détecteurs TEP typique, N est de plusieurs milliers, alors cette relation a de bonnes chances d'être robuste. De plus, les trois estimateurs classiques sont des fonctions linéaires, alors l'équation (2.12) permet d'évaluer le biais selon la

1. Constant dans le sens négligeable du point de vue de l'objectif de 1.5 mm/10 ps.

2.7. COMPLÉMENTS

profondeur d'interaction pour chacun des estimateurs². Alors, la fonction de biais de l'estimateur qui minimise $\sum_{d_A, d_B} (\text{Bias}(\tilde{\theta}_{d_A, d_B}^{\text{coin}}))^2 \mathbf{P}(d_A, d_B)$ peut être utilisée pour évaluer la borne inférieure de la résolution TDV avec l'équation (2.6).

Évidemment, rien ne prouve que cette proposition corresponde à la fonction du biais du meilleur estimateur. Alors, elle représente une borne inférieure de la fonction du biais recherchée, à condition que le meilleur estimateur fasse partie de ceux considérés lors de la minimisation. Cette idée a été testée sur quelques détecteurs typiques et les résultats, quoique préliminaires, semblent prometteurs. Des validations additionnelles sont nécessaires pour déterminer les conditions qui rendent cette approche valide et pertinente, alors ces résultats n'ont pas encore été publiés.

2.7.3 Répercussions sur le problème de reconstruction

Les répercussions des résultats de ce chapitre sur le problème de reconstruction TEP n'ont pas été discutées dans l'article. Ils permettent de déduire qu'avec un détecteur de type *Ideal* la fonction de réponse du TDV va ressembler à une distribution laplacienne tronquée s'il n'y a pas de correction pour la profondeur d'interaction. Pour le démontrer, il suffit de constater que le biais de ce type de détecteur suit l'équation (2.7) (voir figure 2.6) et de se rappeler que la probabilité de la profondeur d'interaction suit une loi exponentielle. Donc, une matrice système qui assume que la fonction de réponse du TDV suit une loi gaussienne risque d'introduire des erreurs dans le processus de reconstruction.

Le sujet de l'étude présentée dans [47] est justement d'évaluer l'ampleur de ces erreurs. Notez que j'ai discuté de l'article inséré dans ce chapitre avec l'auteur principal de [47], mais que je n'ai pas contribué à l'étude qu'il présente. Tel que mentionné dans la section 1.3.1, une des conclusions de [47] était qu'une erreur dans la forme de la fonction de réponse TDV affectait peu la qualité de l'image reconstruite. Cette conclusion n'est pas trop surprenante puisque la comparaison entre les vraies fonctions de réponse du TDV et leur approximation gaussienne montre que l'approximation capture l'essentiel de la forme. Cependant, les matrices systèmes de cette étude ont été approximées par tracé de rayons, alors il est possible que l'effet réel de cette er-

2. Le cas GM est plus compliqué puisque les poids de l'estimateur dépendent des fonctions de densité des statistiques ordonnées

2.7. COMPLÉMENTS

reur sur la qualité de l'image reconstruite soit masqué par des imprécisions dans la construction des matrices systèmes.

Deux aspects de l'effet de la profondeur d'interaction sur la fonction de réponse du TDV ne sont pas mentionnés dans l'étude présentée dans [47]. Le premier aspect est l'indice de réfraction du cristal qui est la cause du biais induit par la profondeur d'interaction (la variable n dans l'équation (2.7)). Cependant, cette omission n'affecte pas les résultats présentés dans cette étude puisque le simulateur, avec les choix faits par leurs auteurs [47], définit le temps d'arrivée d'un photon d'annihilation comme étant une distribution gaussienne centrée au temps d'interaction du photon d'annihilation dans le cristal. Ainsi, le biais induit par la profondeur d'interaction dans leur simulation est

$$\text{Bias}(d_A, d_B) = \frac{d_A - d_B}{c}, \quad (2.13)$$

ce qui représente un biais légèrement plus grand qu'avec un vrai détecteur (e.g. pire cas de 66 ps au lieu de 54 ps pour des détecteurs de 20 mm de long). Bref, la seule conséquence dans leur étude est d'amplifier un peu l'impact de la profondeur d'interaction relativement aux paramètres physiques qu'ils ont choisis. Le deuxième aspect est l'influence de l'orientation de la paire de détecteurs formant un TDR sur l'amplitude globale du flou induit par la profondeur d'interaction. Les détecteurs TEP sont souvent en forme d'aiguille, incluant ceux de l'étude présentée dans [47], alors la loi de probabilité de la profondeur d'interaction d'un photon d'annihilation dans un détecteur varie selon l'orientation du détecteur relativement à celui du TDR. Par exemple, la loi de probabilité va ressembler à une loi uniforme pour une paire de détecteurs orientés avec un angle de 45° relativement au vecteur \vec{u} de leur TDR, si les autres détecteurs sont ignorés. Ainsi, la fonction de réponse du TDV pourrait varier significativement selon les TDRs. Toutefois, cette variation dépend de la configuration de la caméra (son rayon, la taille de ses détecteurs, etc.) et de la taille de la zone imagée, alors il est difficile de déterminer si ce phénomène est un problème significatif pour une potentielle caméra TEP avec une résolution ultra-précise en TDV. Par exemple, seulement les TDRs qui sont tangents à la zone imagée ont des détecteurs orientés avec un angle de 45° relativement au vecteur \vec{u} dans la caméra simulée dans [47]. Notez que ce phénomène n'est probablement pas significatif dans l'étude présentée dans [47] puisque les mires étudiées sont centrées et de petite taille

2.7. COMPLÉMENTS

comparativement à la caméra TEP (5 et 15 cm de rayon comparativement à 42.5 cm de rayon).

Ainsi, la profondeur d'interaction est non seulement un phénomène qui peut limiter la résolution TDV d'une caméra TEP, mais elle peut aussi affecter la modélisation de la fonction de réponse du TDV dans la matrice système. Donc, il semble nécessaire, pour des détecteurs de taille typique en TEP, de corriger la profondeur d'interaction pour réaliser une caméra TEP avec un TDV ultra-précis, ce qui permettrait aussi de simplifier la modélisation de la fonction de réponse du TDV dans la matrice système.

2.7.4 Suite de ce travail

Le modèle présenté dans cet article a été validé expérimentalement grâce à une collaboration avec Dr Joshua W. Cates et Dre Min Sun Lee de l'Université Stanford, ce qui a mené à la publication d'un article dans le journal *Physics in Medicine & Biology* [109]. Je suis co-auteur de cette publication dont les résultats ont aussi été présentés à la conférence IEEE NSS MIC de 2018 par l'auteur principal [105]. Dans cet article, mes contributions conjointes avec Francis Loignon-Houle ont été l'élaboration du concept sous-jacent au montage expérimental, le développement du modèle mathématique correspondant à ce dernier et le développement du code pour faire la prédiction et le traitement des résultats. J'ai aussi rédigé quelques sous-sections du manuscrit.

L'article présenté dans ce chapitre fut le point de départ d'une longue collaboration avec Francis Loignon-Houle sur la modélisation analytique du TDV, mais portant sur d'autres facettes que la profondeur d'interaction. Le résumé des contributions scientifiques qui ont découlé de cette collaboration est présenté à l'annexe A.

Chapitre 3

Amélioration de la résolution spatiale dans la reconstruction itérative d'images en TEP grâce au TDV ultra-rapide

Résumé

L'effet du temps de vol (TDV) sur la résolution spatiale en tomographie d'émission par positrons (TEP) est généralement considéré négligeable. Dans ce travail, une approche en deux étapes basée sur des simulations de caméras en deux dimensions est employée pour montrer que le TDV ultra-précis a le potentiel de repousser la limite induite par la taille physique des détecteurs sur la résolution spatiale d'une caméra. Une estimation de la borne inférieure de la résolution spatiale est présentée en utilisant des sources ponctuelles, suivi d'une évaluation qualitative de la résolution à partir de la reconstruction d'une mire à points chauds. L'effet de la taille des détecteurs, de la résolution TDV et de la discrétisation TDV sur la résolution spatiale sont aussi étudiés. Même si une résolution spatiale meilleure que celle prédite par la taille des détecteurs est observée, la taille des détecteurs continue d'affec-

ter la résolution spatiale, mais dans une moindre mesure. Une corrélation entre le nombre de coïncidences dans une acquisition et le gain en résolution spatiale permis par le TDV est aussi démontrée. La simulation de l'acquisition d'une mire cerveau par une caméra TEP fictive en trois dimensions a été qualitativement analysée et des structures plus petites que la limite usuelle sont clairement visibles dans les images reconstruites avec une résolution TDV de ~ 13 -ps. Une application potentielle de cette propriété du TDV ultra-précis serait la création de caméras TEP clinique qui peuvent atteindre une résolution spatiale meilleure que l'état de l'art actuel.

Contributions

- Démontrer qu'un TDV ultra-précis permet d'atteindre une résolution spatiale meilleure que ce qui est prédit dans la littérature actuellement. La borne définie dans la littérature ne prend pas en compte la résolution TDV dans ses hypothèses.
- Mettre en évidence que la limite de la résolution spatiale pour une caméra TEP avec une excellente résolution TDV va dépendre du nombre de coïncidences dans le jeu de données et du niveau de discrétisation TDV utilisé. En fait, cette observation vient mettre en évidence qu'avec une résolution TDV suffisante, le problème de reconstruction TEP est un problème inverse surdéterminé et que la qualité de la solution est surtout limitée par le bruit du système.
- Souligner qu'une caméra TEP avec TDV ultra-précis pourrait avoir des détecteurs plus volumineux qu'actuellement, et ce, sans perte de résolution spatiale. La conception de détecteur de taille submillimétrique occasionne des coûts supplémentaires et peut même avoir des conséquences sur leur performance en termes de résolution temporelle.

Commentaires

L'article a été publié dans le journal *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* le 26 octobre 2020. Il succède aux travaux que j'ai présenté à la conférence NSS MIC de 2017 [176], celle de 2019 [179] et à la

conférence AMMCS de 2019 [178]. J'ai accompli la majeure partie du travail derrière l'article. Mes contributions ont été le développement du code pour faire les reconstructions 2D, le développement des scripts pour faire la simulation des données, l'analyse des résultats et la rédaction du manuscrit. Ma contribution conjointe avec Jean-Pierre Dussault et Roger Lecomte a été l'élaboration de l'étude. Jean-Pierre Dussault et Roger Lecomte ont supervisé le travail tout au long du cheminement et ont validé et peaufiné le manuscrit.

Une compréhension adéquate des effets d'un TDV ultra-précis sur les propriétés de l'image reconstruite avec le modèle classique est nécessaire avant de pouvoir explorer d'autres approches pour exploiter le TDV dans le processus de reconstruction. En TEP, il est généralement reconnu que le TDV n'a aucun effet sur la limite de résolution spatiale d'une caméra TEP [119]. À l'heure actuelle, la résolution spatiale conférée par le TDV d'une caméra TEP est au minimum 20 fois moins bonne que celle des détecteurs, alors le TDV n'a aucune influence sur la résolution spatiale dans des applications classiques. Donc, il était important de démontrer que ce gain est bien une propriété induite par le TDV ultra-précis afin de savoir à quoi s'attendre quand de nouvelles idées de modèle de reconstruction vont être explorées. Un aspect particulièrement intéressant est la dépendance de ce gain sur le nombre de coïncidences détectées, puisque cela ouvre la possibilité qu'une approche astucieuse d'exploiter le TDV ultra-précis dans le processus de reconstruction pourrait atténuer cette dépendance.

Deux coquilles se retrouvent dans cet article. La première est l'utilisation du terme *correction factors* alors que le terme adéquat est *modelling factors*. La deuxième est que le mot *undetermined* a été utilisé à la place du terme *underdetermined*.

Improvement of spatial resolution with iterative PET reconstruction using ultra-fast TOF

Maxime Toussaint¹, Roger Lecomte² and Jean-Pierre Dussault¹

¹ Département d'informatique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

² Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke, CRCHUS, et Département de médecine nucléaire et radiobiologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Keywords: Positron Emission Tomography, Time-of-Flight, Iterative reconstruction, Spatial resolution, Simulation.

Abstract

The impact of Time-of-Flight (TOF) on positron emission tomography (PET) spatial resolution is generally considered negligible. In this work, a two-step approach based on simulations of two-dimensional scanner configurations is taken to show that ultra-fast TOF has the potential to overcome the limitation induced by the physical size of detectors on spatial resolution. An estimation of the lower bound on spatial resolution using point sources is provided, followed by a qualitative assessment of the resolution obtained using a Hot Spot phantom. The impact of detector width, TOF resolution and TOF binning on the achieved spatial resolution is also studied. While gain beyond the expected blur due to detector size is demonstrated, the detector size remains one limiting factor albeit less prominent. The dependence on acquisition statistics to reach the full potential of TOF-induced gain in spatial resolution is demonstrated. A simulated brain phantom acquired with a fictive three-dimensional PET scanner was qualitatively analyzed and structures smaller than the typical limit are clearly made visible by reconstructing the images with a ~ 13 -ps TOF resolution. A potential application of this feature of ultra-fast TOF would be the design of clinical PET scanners achieving spatial resolution beyond the current state-of-the-art.

3.1 Introduction

The multiple benefits that Time-of-Flight (TOF) provides to Positron Emission Tomography (PET), including a gain in signal-to-noise ratio, reduction of artifact propagation, and faster reconstruction, are demonstrated extensively in the literature [18, 158]. Yet, PET scanners featuring TOF started to become available clinically only about 15 years ago [19, 45, 159]. This was made possible by developments in detector technology that enabled achieving usable TOF resolution with viable detection efficiency [117, 123]. Currently, the TOF resolution of clinical PET scanners is approaching 200 ps Full Width at Half Maximum (FWHM) [204].

The benefits provided by TOF derive from the ability to circumscribe the origin of an annihilation event to a portion of the tube of response (TOR) defined by the coincident detectors, which adds a new dimension in the PET acquisition sampling scheme [199]. A Coincidence Time Resolution (CTR) of 30 ps would enable direct image formation without loss of image resolution since most clinical PET scanners achieve a spatial resolution in the range of 4-6 mm [224]. The feasibility of ultra-fast TOF-PET detectors has yet to be proven [96, 170], but the roadmap towards 10 ps CTR has already been laid out [111]. Recently, a CTR of 58 ps was achieved with current state-of-the-art LSO:Ce:0.4%Ca detectors albeit with short crystals [67].

Up to now, the effect of TOF on PET spatial resolution has been mostly neglected due to the exceptional gain in sensitivity and contrast recovery that it provides. However, as the TOF resolution improves and becomes comparable to the spatial resolution of current PET scanners, it might be instructive to investigate the potential benefits in terms of spatial resolution of images reconstructed with ultra-fast TOF information. The spatial resolution of a PET scanner in FWHM, Γ , can be approximately described by

$$\Gamma = \alpha \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + b^2 + \frac{(12.5r)^2}{r^2 + R^2} + (0.0044R)^2 + s^2}, \quad (3.1)$$

with the reconstruction factor (α), the detector width (d), the detector decoding error (b), the annihilation photon penetration inside the detectors (r : radial distance of the source from the center, R : scanner radius), the annihilation photon acolinearity and

3.2. SIMULATION SETUP

the positron range (s) [119]. A complete explanation of each factor is given in [119]. Currently, the scanner CTR is not considered as a contributing factor in (3.1).

We hypothesize that TOF, with a good enough CTR, can mitigate the limitation induced by the discrete nature of the PET acquisition sampling scheme. If this holds true, it means that the spatial resolution of a TOF-PET scanner, when combined with a model describing every source of spatial blur, would only be limited by the statistics of the acquisition. The main focus of this paper is to show that, when ultra-fast TOF is available, the blur induced by the detectors can be mitigated depending on the acquisition statistics. The experiments in this study are accomplished via simulation since PET scanner offering ultra-fast (<100 ps) TOF resolution are not yet available.

In this work, fictive two-dimensional scanners that differ by their detector width and TOF resolution are studied. They are simulated such that the only source of spatial blur is their detectors width. This investigation is broadened, in part, to a range of TOF discretization level to show its effect on the achieved spatial resolution. The spatial resolution lower bound of these scanners is evaluated and compared to the spatial resolution qualitatively extracted from a custom Hot Spot phantom. We also qualitatively show the gain in resolution that a cylinder-type PET scanner with excellent TOF resolution would provide in the imaging of a brain phantom with a typical fluorodeoxyglucose-like (^{18}FDG) distribution. Overall, the results of this study are in agreement with the hypothesis that ultra-fast TOF will eventually make it possible to achieve spatial resolution beyond the blur induced by the detector size and that this gain is dependent on the acquisition statistics.

3.2 Simulation setup

First, we describe the scanners under study and how acquisitions were simulated. Then, the reconstruction tool used, which affects the analysis of the spatial resolution, is presented. The approach we used to study the gain in resolution provided by ultra-fast TOF is divided in three steps: evaluation of the scanner spatial resolution lower bound with point sources, comparison with a structured phantom and application to a realistic 3D phantom.

3.2. SIMULATION SETUP

3.2.1 Simulation configuration

PET acquisitions were simulated with Geant4 Application for Tomographic Emission (GATE) v.8.0 [78]. Unless otherwise stated, back-to-back sources, referring to a source of annihilation photons that is not affected by positron range and acolinearity, were used in this work. Only the photoelectric detection process was activated for the annihilation photons from those sources. Scattered coincidences were thus not included in the simulations. The back-to-back emission angle was limited to the transverse plane. In all simulated acquisitions, the emission rate was chosen such as to minimize the rate of random coincidences. In all the scanners studied, the detectors were shaped as right rectangular prisms and their depth was fixed at $10\ \mu\text{m}$ to limit the impact of depth of interaction on TOF resolution [187]. A fictitious high-density material was created for the detectors to reduce simulation time by ensuring that incident annihilation photons would almost certainly be detected. In this work, a scanner with a single detector ring along the axial axis was referred to as a two-dimensional (2D) scanner.

Scanner models in 2D were created to study the interplay between detector width and TOF resolution on the image spatial resolution. All scanners shared the same shape, which is a gap-less regular polygon with an inner diameter of $\approx 80\ \text{cm}$ and 40 panels each $64\ \text{mm}$ in width. Three uniform subdivision of the panels were considered: 8, 16 and 32 resulting in detector width of 8, 4 and 2 mm hereafter referred to using the width of their detectors, e.g., “*4-mm Det. geometry*” (Top of Table 3.1). The detectors were 4 mm wide in the axial direction for all these geometries. CTR of 13.3, 26.6 and 53.3 ps FWHM, corresponding to TOF spatial resolution of 2, 4 and 8 mm FWHM respectively, were studied for the three geometries. From here on, they will be referred to using their CTR value converted to the spatial domain, e.g., “*4-mm TOF scanners*” (bottom of Table 3.1). The term configuration was used to refer to a scanner with a specific CTR and geometry. Thus, three TOF resolutions and three geometry variants yielding nine configurations were considered in this study. One three-dimensional (3D) scanner was studied. It consisted of duplicating 64 times the *4-mm Det. geometry* along the axial axis without gaps. The resulting scanner had 40,960 detectors and a 25.6 cm axial FOV. Its TOF resolution was fixed at 2 mm FWHM ($\sim 13\ \text{ps}$).

3.2. SIMULATION SETUP

Table 3.1 – (Top) *Instrumental* spatial resolution limit of the geometries (Bottom) CTR of the studied scanners

Geometry	<i>2-mm Det.</i>	<i>4-mm Det.</i>	<i>8-mm Det.</i>
Resolution limit	1.0 mm	2.0 mm	4.0 mm
TOF resolution	<i>2-mm TOF</i>	<i>4-mm TOF</i>	<i>8-mm TOF</i>
CTR	13.3 ps	26.6 ps	53.3 ps

The value of (3.1) for a given configuration will be referred to as its *instrumental* spatial resolution limit. In this study, there were no detector decoding, nor depth of interaction. Also, α was fixed to 1.0 since iterative reconstructions were used until asymptotic convergence. Since positron range and annihilation photon acolinearity were only included for the 3D configuration, the two last factors in (3.1) do not apply for the 2D configurations. The *instrumental* spatial resolution limit for each 2D geometry and TOF resolution corresponding to CTR are summarized in Table 3.1.

3.2.2 Image reconstruction

The simulated acquisitions were reconstructed using the MLEM algorithm without ordered subsets, inclusion of image priors or correction factors.

The system matrices of the 2D configurations were precomputed. For each scanner geometry, a TOF-less system matrix was computed using the geometric probabilities at the center of each image pixel to approximate the pixel response function. This can be computed accurately since the emission lies in a 2D plane and the depth of interaction is negligible. The TOF system matrices were built by duplicating the corresponding TOF-less system matrix with the number of TOF bins and weighting each copy with the TOF response function of the corresponding TOF bin. The TOF response function of a TOR was approximated by assuming it only varies along the TOR following a Gaussian distribution of fixed FWHM determined by the CTR. Thus, the binned TOF response function was defined as the convolution of the TOF response function with the rectangular function of the TOF bin along the TOR. The same TOF binning was used for every TOR of a given configuration and it was defined

3.2. SIMULATION SETUP

as the uniform partition of the largest TOF domain possible for the image domain. The image domain was a plane of $8.0 \times 8.0 \text{ cm}^2$ discretized in 256×256 pixels, which resulted in an in-plane pixel width of 0.3125 mm.

The 3D scanner acquisition was reconstructed with the CASToR software v3.0.1 [120]. All the TORs that intersected the image domain were included for fully 3D image reconstruction. The multiSiddon projector with 100 samples was used for the on-the-fly approximation of the system matrix. When TOF information was exploited, it was in its continuous form with the default options [50]. The image domain was a volume of $23.36 \times 23.36 \times 18.96 \text{ cm}^3$ discretized in $584 \times 584 \times 474$ voxels. The resulting voxel width was 0.4 mm isotropic.

3.2.3 Scanner spatial resolution lower bound

A phantom made of point-like sources, referred to as *MultiDots*, was created to evaluate the lower bound on the spatial resolution of the 2D configurations. It consisted of seven line sources of 2 μm in diameter and 4 mm in height. They were placed at a distance of 5 mm to 35 mm from the center with a step of 5 mm along the principal axes of the FOV to maximize the distance between each source (Fig. 3.1a). Each source was centered on the nearest image pixel that fitted the specified distance in order to simplify the study of the resulting point spread function. Approximately one million coincidence events were acquired for each simulation.

The spatial resolution for each scanner configuration was evaluated with the methodology described in [58]. As suggested, the uniform background value was chosen such that the contrast between the point sources and the background was lower than 0.1 at convergence. The spatial resolution at a given distance from the center was defined as the mean of the FWHM along the x and the y axes.

With the *2-mm TOF* configurations, 40k iterations were sometimes required to ensure that the resolution gain per 10k iterations became negligible. For TOF-less reconstructions, resolution stability was achieved way before 5k iterations. Thus, the resolution for TOF and TOF-less reconstructions were evaluated respectively at 50k and 5k iterations. The simulations obtained from the *2-mm TOF* scanners were reconstructed over a range of TOF discretizations while the other simulations were

3.2. SIMULATION SETUP

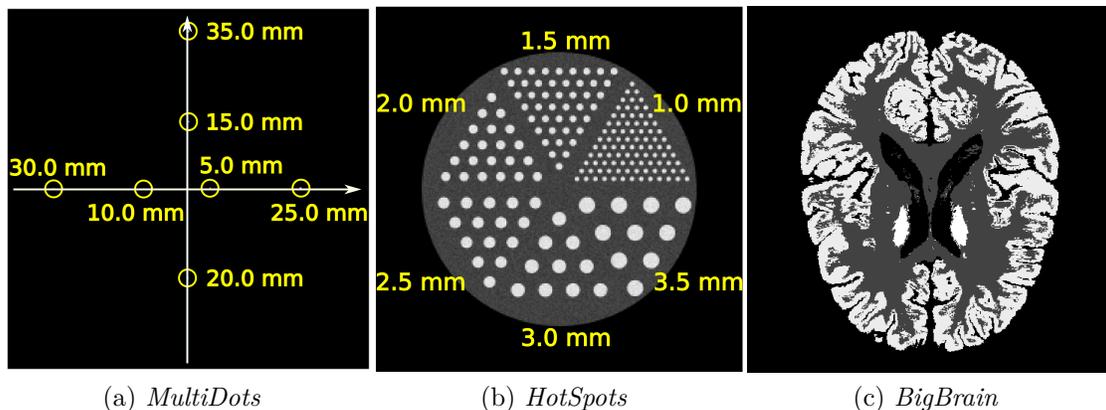


Figure 3.1 – The three phantoms used: (a) *MultiDots* phantom with the distance of the line sources from the center; (b) *HotSpots* phantom with the rod diameter in each sector; (c) a mid-brain transversal slice through the *BigBrain* phantom.

reconstructed with 1 and 128 TOF bins.

3.2.4 Qualitative evaluation of spatial resolution

The spatial resolution of the 2D configurations was also evaluated from the reconstruction of a Hot Spot phantom, referred to as *HotSpots* (Fig. 3.1b). It consisted of a 60 mm diameter, 4 mm high cylinder in which six sectors were populated with spots spaced at a distance equal to their diameters of 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 mm. The activity in the phantom was distributed such that the expected spot-to-background ratio would be equal to four. Two acquisitions of the phantom were simulated for each 2D configurations: one with 7 million coincidence events and another with 0.7 million coincidence events. All of them were reconstructed with 128 TOF bins. TOF-less reconstruction of each geometry was also included.

This analysis was based on the method proposed in [73]. The spatial resolution achieved by a configuration was evaluated from the image obtained at the best iteration, defined as the one reaching the minimum mean squared difference with the ground truth, which is available with GATE. From that image, the peak-to-valley ratio (PVR) of the six sectors was computed. The sectors for which their PVR satisfied the Rayleigh resolution criterion with an intensity dip of 26.5% were defined as

3.2. SIMULATION SETUP

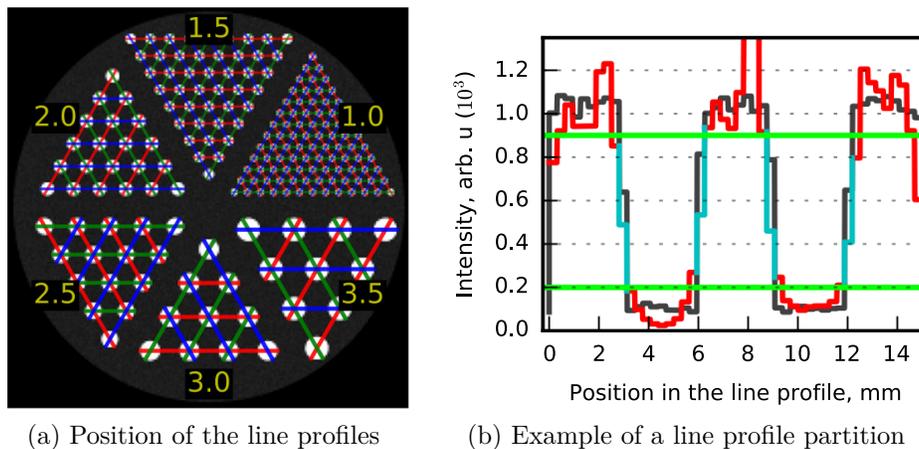


Figure 3.2 – (a) Line profiles overlaid on the *HotSpots* phantom. The green, red and blue colors were used for better visualization. (b) Example of partition applied for peak-to-valley ratio evaluation. The black line shows the line profile for the ground truth of the reconstructed image. The green lines are the thresholds applied on the ground truth line profile to find pixels affected by partial volume effect. The red line shows the pixels extracted from the reconstructed image while the cyan line shows those that were excluded.

resolved [113]. Thus, a scanner configuration was described as achieving a resolution of at least d if the sector composed of spots with diameter d was resolved.

The PVR of a sector was defined as the median PVR of the lines profiles (intensity ratio between the pixels of the spots and the background) of the sector (Fig. 3.2a). Pixels affected by partial volume effect due to discretization, detected from the ground truth by using a high threshold and a low threshold, were excluded from the evaluation (Fig. 3.2b). If any line profile of a sector had a PVR of one or less, the sector was defined as not resolved.

3.2.5 Brain phantom

The acquisition of the *BigBrain*, a voxelized phantom of the human brain [4], was simulated with the 3D scanner. The *BigBrain* version used in this study was the ‘2015 3D Classified Volumes, MNI ICBM 152 Space’ with 0.4 mm isotropic voxels. The simulation was made with a ^{18}F positron source having a distribution derived from a typical ^{18}F -FDG PET scan of the human brain. All relevant physical processes were activated for the simulation. Fig. 3.1c shows a transaxial view of the resulting source

3.3. RESULTS

distribution. The phantom was defined as being composed of water. Approximately 60 million coincidence events were acquired. The *instrumental* spatial resolution limit of this scanner was around 2.7 mm since the positron range and annihilation photon acolinearity of ^{18}F were incorporated in the simulation.

3.3 Results

First, the spatial resolution lower bound of the 2D configurations were evaluated with the *MultiDots* phantom. Then, these data were qualitatively compared with the *HotSpots* phantom. Finally, the 3D scanner resolving power was qualitatively analyzed with the *BigBrain* phantom.

3.3.1 Scanner spatial resolution lower bound

The spatial resolution of the point sources as a function of their radial position is shown in Fig. 3.3 for the nine 2D configurations. For all of them, the resolution obtained was significantly better than their respective *instrumental* spatial resolution limit (Table 3.1). The spatial resolution lower bound for all TOF resolutions is approximately four-fold better than the expected values. These results show a dependence on the scanner geometries whereas the TOF resolution has a more limited impact. Non-monotonic variation of the resolution as a function of radial position were observed, which suggests that the gain in resolution provided by TOF varies over the image domain.

Fig. 3.4a shows the resolution obtained for the point source positioned at 5 mm from the center as a function of the number of TOF bins for the three geometries with *2-mm TOF*. As expected, the resolutions achieved with one TOF bin were lower-bounded by their respective half detector width. We also observed that fine TOF discretization were not a requirement to reach the best spatial resolution. Indeed, even when using 32 TOF bins, which had a spatial TOF binning width of ~ 4 mm (magenta dashed line), the values obtained were mostly equivalent to their 256 TOF bins counterparts. Furthermore, a significant gain in the reconstructed spatial resolution was observed even with only four TOF bins.

3.3. RESULTS

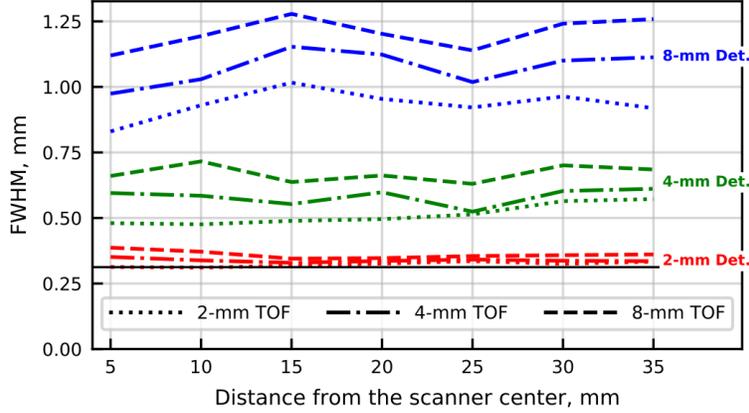


Figure 3.3 – FWHM spatial resolution for the nine 2D configurations as a function of radial position. For all cases, 128 TOF bins were used. The *instrumental* spatial resolution limit at the center are respectively 1, 2 and 4 mm for the *2-mm Det.*, *4-mm Det.* and *8-mm Det.* geometries (Table 3.1). The black line shows the width of an image pixel.

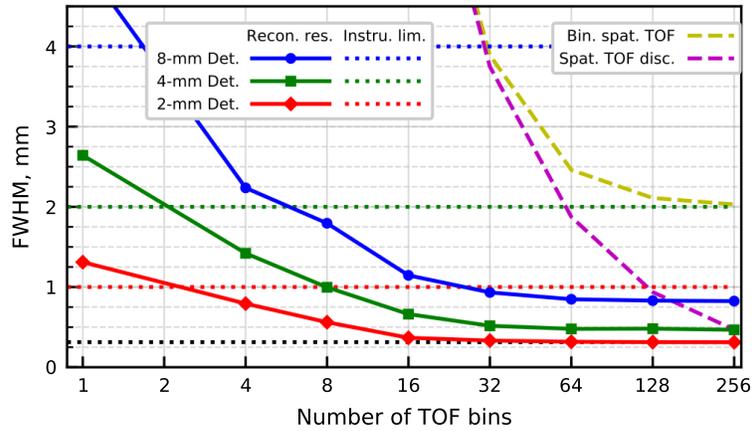
Fig. 3.4b shows the resolution obtained for the point source positioned at 15 mm from the center as a function of the number of TOF bins for the three geometries with *2-mm TOF*. The observations made for the previous position (5 mm) also apply here: TOF provided a significant gain in the reconstructed spatial resolution and ultra-fine TOF discretization was not needed to achieve the best spatial resolution. However, the resolutions obtained for lower number of TOF bins, including the TOF-less case, were slightly better at this position than the ones obtained for the source at 5 mm from the center.

3.3.2 Qualitative evaluation of spatial resolution

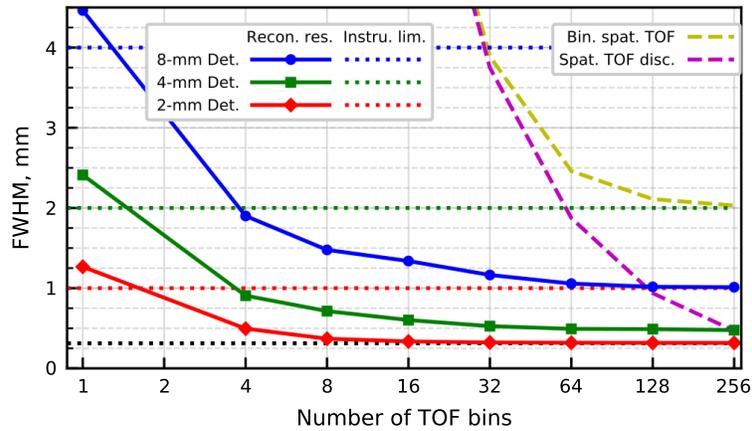
Fig. 3.5 shows the best images obtained for the two acquisitions of the *HotSpots* phantom on each of the geometries with *2-mm TOF*. For the *8-mm Det.* and the *4-mm Det.* configurations, we can distinguish spots that are smaller than their respective *instrumental* spatial resolution limit. We also observe that images obtained from acquisition with less statistics (right) have poorer resolution than the ones obtained with more coincidence events (left).

The left side of Fig. 3.6 displays the PVRs extracted from the reconstruction of the

3.3. RESULTS



(a) Source at 5 mm from the FOV center



(b) Source at 15 mm from the FOV center

Figure 3.4 – FWHM spatial resolution for the three geometries with 2-mm TOF as a function of TOF binning are shown with the solid lines. The dotted lines show the half detector width for each geometry. The yellow and magenta dashed line respectively show the TOF binning width and the FWHM of the TOF response function over the number of TOF bins. The black dotted line show the width of the image pixel.

3.3. RESULTS

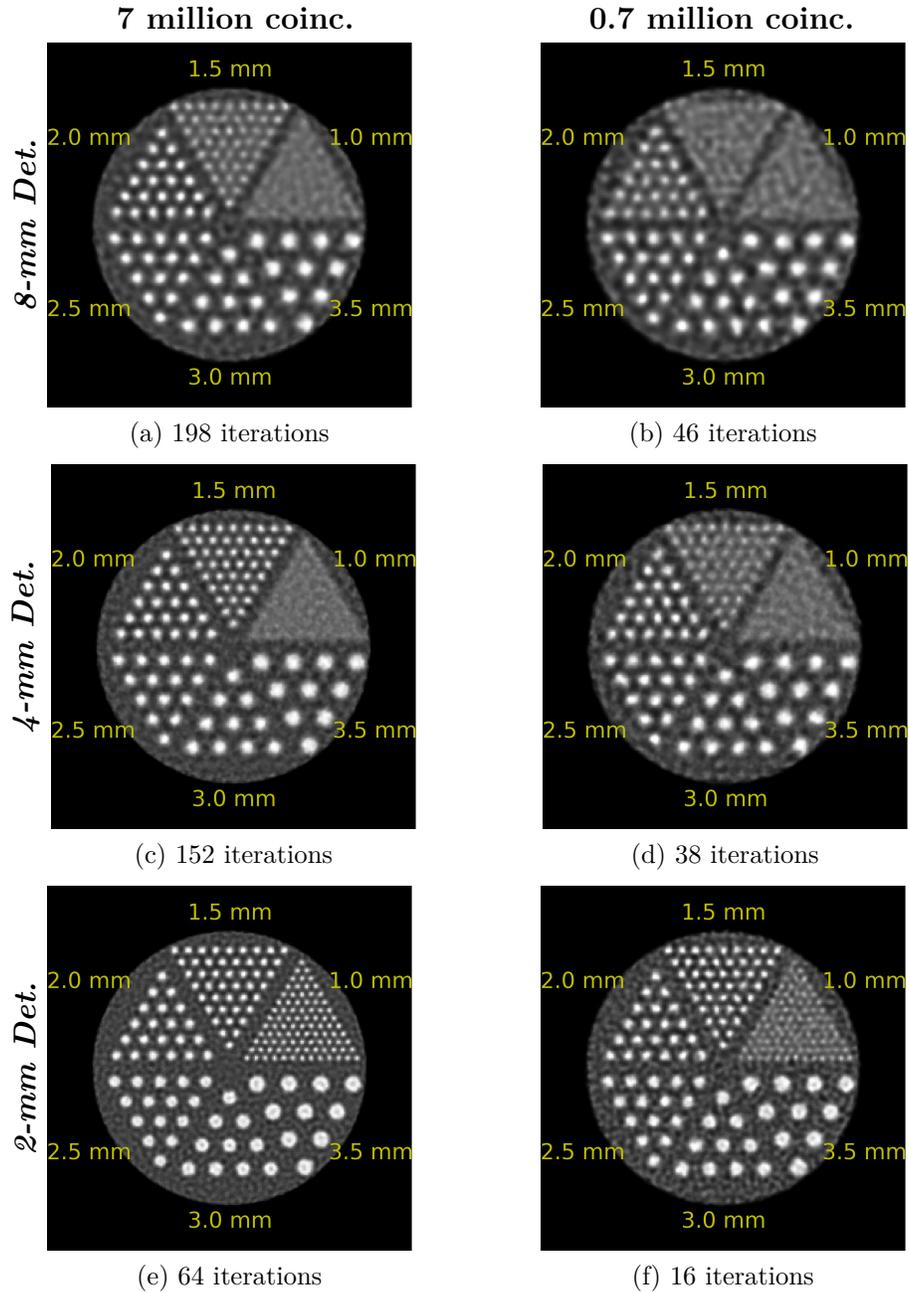


Figure 3.5 – Reconstructions of the *HotSpots* phantom with *2-mm TOF*. The number of iterations used for each of these images is shown beneath them. All images of a column are displayed with the same maximum value.

3.3. RESULTS

HotSpots acquisitions with 7.0 million coincidence events. The black dashed line in each figure indicates the resolving threshold based on Rayleigh criterion. When TOF information was ignored, the resolving power was worse than half their detector width, which follows their *instrumental* spatial resolution limit and fits with our previous observations. In most cases that exploited TOF information, the resolving power was better than the resolution predicted by their *instrumental* spatial resolution limit. Moreover, better TOF resolution provided greater gain in spatial resolution or at the very least an increase in PVR.

The right side of Fig. 3.6 displays the PVRs extracted from the acquisitions with 0.7 million coincidence events. Again, we observe that the achieved resolutions in some of the reconstructions that exploited the TOF information were better than the ones predicted by their respective *instrumental* spatial resolution limit. However, we also noticed that in most of them at least one sector was no longer resolved when compared to the reconstructions obtained from acquisition with 7.0 million coincidences. In the other cases (e.g. 1.5 mm sector of the (*4-mm Det. & 2-mm TOF*) configuration), the PVR of the smallest resolved sector was diminished significantly suggesting that some lost of resolving power can be expected if less coincidences were available.

3.3.3 Brain phantom

Fig. 3.7 shows a sagittal slice for three images created from the acquisition of the *BigBrain* phantom simulated with the 3D scanner. The images are, from left to right, the TOF-less reconstruction, the ground truth and the TOF reconstruction. For the reconstructions, we selected the iteration number that had the best resolving power according to our own judgment. The TOF-less reconstruction and the ground truth were post-smoothed with a 3D isotropic Gaussian kernel of respectively 0.4 mm and 1.0 mm sigma for visual appreciation. The sigma values were chosen such as they were sufficient to mitigate local intensity fluctuations caused by the relatively low total number of coincidence events on the finely discretized image space.

As expected, fewer iterations were required for the TOF reconstruction compared to the TOF-less reconstruction (10 vs 30 iter.). The TOF reconstruction (Fig. 3.7c)

3.3. RESULTS

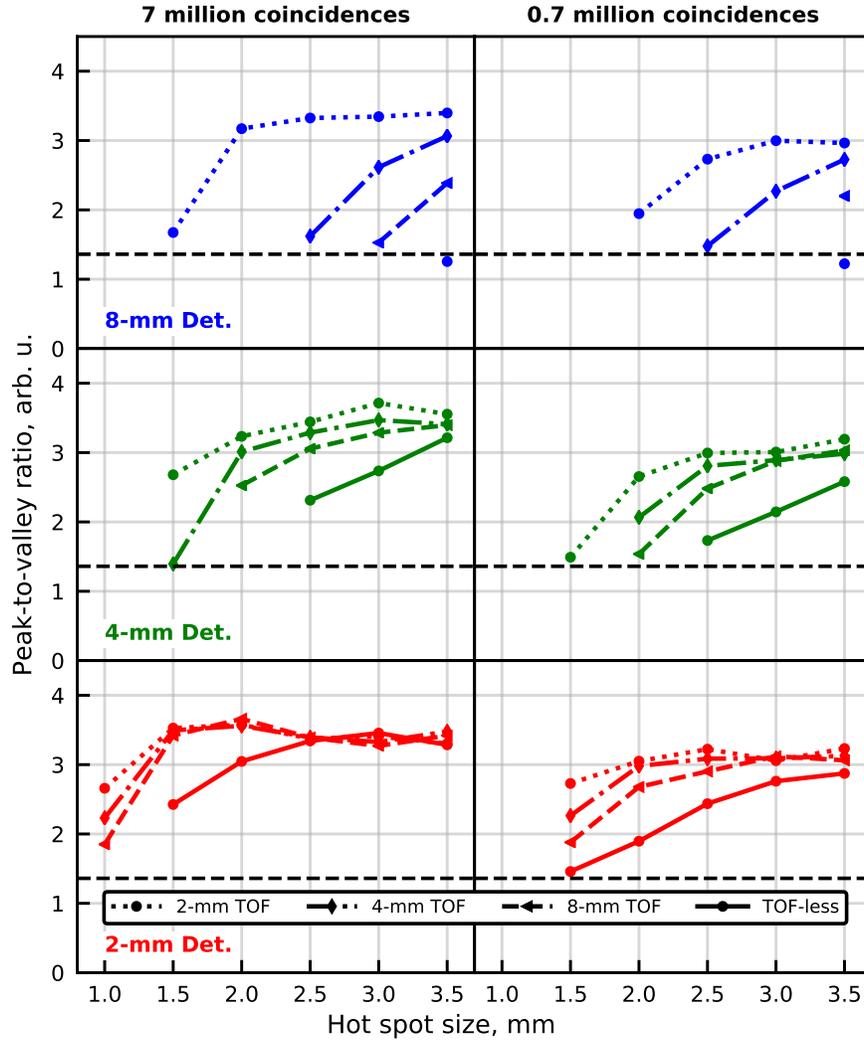


Figure 3.6 – Peak-to-valley ratio of the sectors of the *HotSpots* phantom are shown for the best images obtained with the nine 2D configurations. The results are shown for simulations of 7.0 (left) and 0.7 (right) million coincidence events. From top to bottom, the results are shown for the *8-mm Det.*, the *4-mm Det.* and the *2-mm Det.* geometries. The dotted, dash-dotted and dashed lines respectively refer to the *2-mm TOF*, *4-mm TOF* and *8-mm TOF* scanners. The solid lines are TOF-less reconstructions. The black dashed line shows the chosen Rayleigh resolution criterion. Missing values are cases where at least one line profile had a peak-to-valley ratio of one or less.

3.3. RESULTS

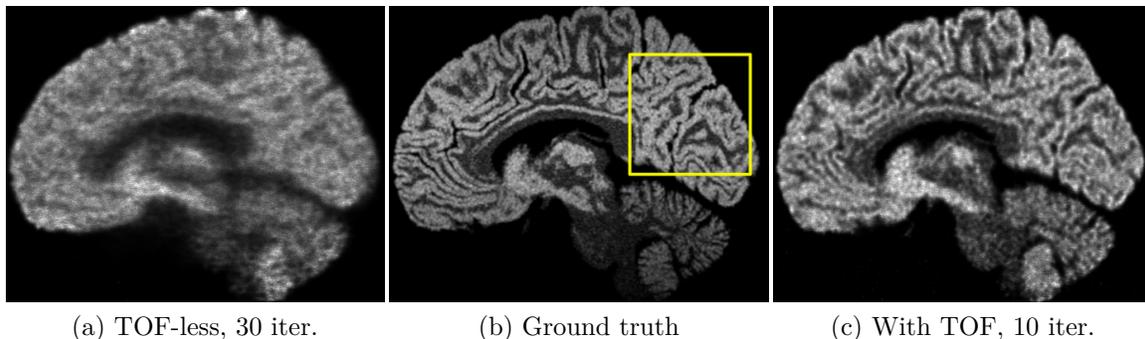


Figure 3.7 – Sagittal slice of three images produced from the acquisition of the *Big-Brain* phantom with the 3D scanner: (a) TOF-less reconstruction; (b) simulation ground truth; (c) TOF reconstruction. The slices are extracted at the same position for the three images and they are slightly offsetted from the FOV center. (a) and (b) were smoothed with a 3D isotropic Gaussian kernel of respectively 0.4 and 1.0 mm sigma. The maximum value for visualization was fixed at $\sim 90\%$ of their respective cumulative intensity histogram.

better matches the ground truth (Fig. 3.7b) compared to the TOF-less reconstruction (Fig. 3.7a). Furthermore, multiple structures, mostly in the white matter, were made clearly visible by the introduction of TOF, displaying its capability to enhance the contrast recovery.

An expanded $5.9 \times 5.9 \text{ cm}^2$ area of these images is shown in Fig. 3.8. The position was chosen to highlight the gain in resolution provided by ultra-fast TOF. Again, the TOF reconstruction had better contrast recovery than the TOF-less one. Yellow circles of 2.7 mm in diameter were added to illustrate the *instrumental* spatial resolution limit for the 3D scanner (Sec. 3.2.5). Green arrows highlight some of the structures that can be resolved in the TOF image even though they were smaller than the expected resolution limit of 2.7 mm. This again suggests that TOF does provide a gain in resolution beyond the *instrumental* spatial resolution limit. As expected, these structures were not resolved in the TOF-less reconstruction. We also observed that some structures were still not visible even with the TOF reconstruction (red arrows).

3.3. RESULTS

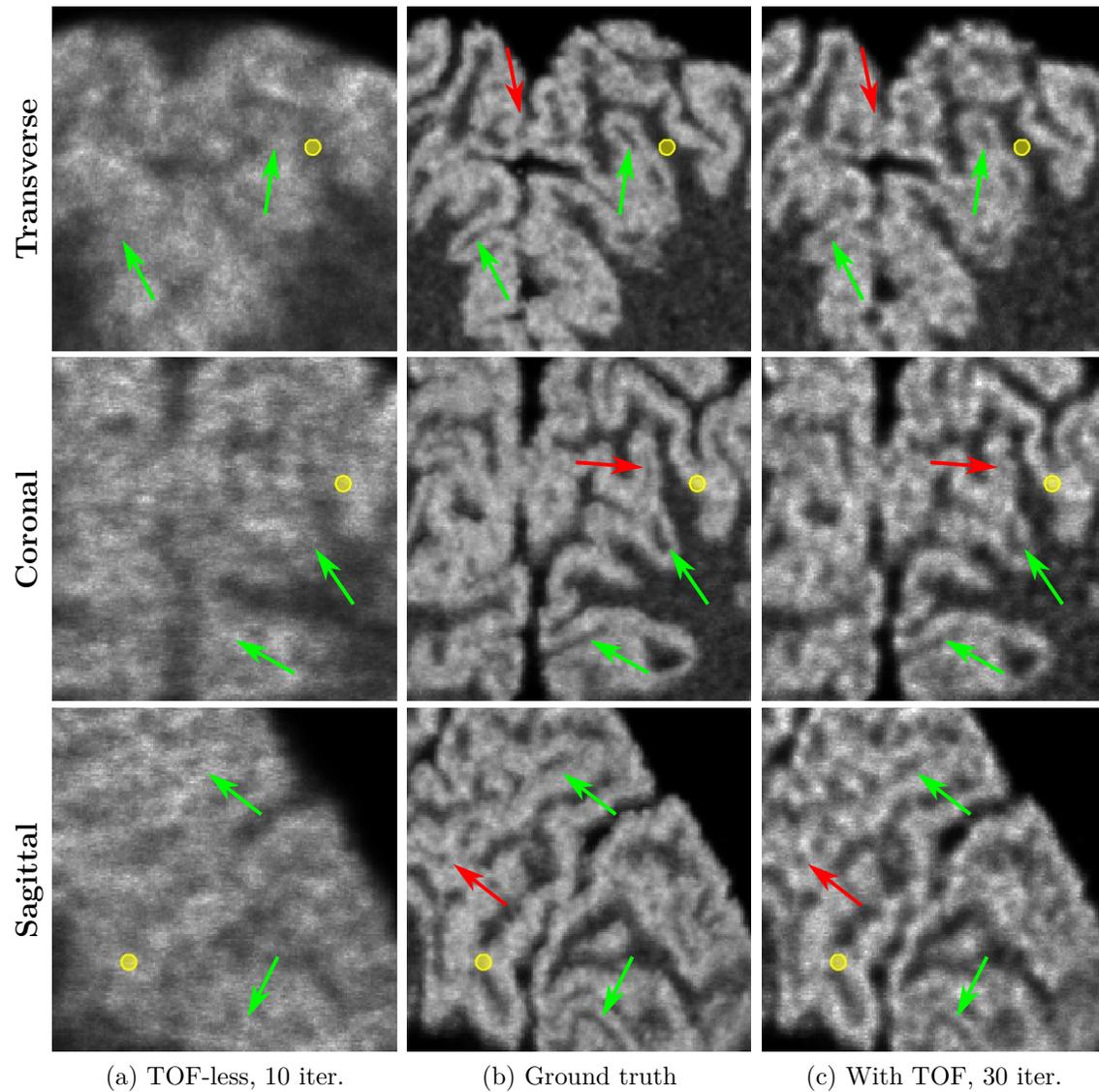


Figure 3.8 – Expanded $5.9 \times 5.9 \text{ cm}^2$ areas indicated by the yellow square in Fig. 3.7 centered at $\sim 54 \text{ mm}$ from the FOV center. The yellow circles are 2.7 mm in diameter, representing the *instrumental* spatial resolution limit of the 3D scanner. The green arrows highlight structures smaller than the *instrumental* spatial resolution limit that are visible in the TOF reconstruction while red arrows highlight structures that are not resolved in the TOF reconstruction.

3.4. DISCUSSION

3.4 Discussion

Our aim was to demonstrate and describe the gain in spatial resolution that ultra-fast TOF can provide to the PET image reconstruction. This study was based on clinical size PET scanners with ultra-fast TOF albeit mostly limited to 2D configurations. First, the *MultiDots* phantom was used to evaluate the spatial resolution limit of the studied 2D scanners. The reported resolutions were significantly better than their respective *instrumental* spatial resolution limit given by (3.1) which, in this study, was only affected by the detector width. It was also observed that reducing the detector width remains a means for improving resolution even with ultra-fast TOF.

Reconstructions of the *HotSpots* phantom were then used to evaluate qualitatively the spatial resolution of the scanners via spots resolvability. Again, resolutions better than the ones predicted by the *instrumental* spatial resolution limit were observed, but some discrepancies becoming more prominent with lower statistics were noted when compared to the resolution data obtained with the *MultiDots* phantom. The image reconstructed from the simulation of the *BigBrain* phantom with a 3D scanner also clearly demonstrated the capability of TOF to provide some gain in spatial resolution beyond the *instrumental* spatial resolution limit. Overall, these results are in accordance with the hypothesis that an ultra-fast TOF resolution mitigates the limitation induced by the discrete nature of the PET reconstruction scheme, thus compensating for the effect of detector width on the achievable spatial resolution.

3.4.1 Further analysis of the results

The *8-mm Det.* and *4-mm Det.* geometries had fewer TORs than the number of pixels, which means that the reconstruction problem was undetermined when TOF information was ignored since the number of equations (TORs) was strictly lower than the number of variables (pixels). Undetermined inverse problems do not have a unique solution, therefore there is a class of images that are optimal for the corresponding reconstruction problem. For the *2-mm Det.* geometry, the number of TORs was slightly higher than the number of pixels. However, this does not ensure by itself that the reconstruction problem is overdetermined since some of the TORs could be redundant. Future investigation, currently limited by the extremely large size of the

3.4. DISCUSSION

system matrices, could be made to evaluate the smallest eigenvalue of the hessian matrix resulting from each reconstruction problem to confirm, or infirm, if any of them are overdetermined.

Non-monotonic variations of the resolution as a function of radial position were observed for all the configurations (Fig. 3.3). While more TOF bins increases the sampling density of the image space, this does not guarantee that the resulting reconstruction problem has a unique solution. Indeed, the additional information it provides is only along the TORs without increasing the *angular* sampling of the pixels. A clean representation of the nonuniform pixel sampling provided by the TORs of a typical 2D scanner is shown in Fig. 3 of [119]. Thus, the non-monotonic behavior of the spatial resolution resulting from the undersampling of the image space with wide detectors can be mitigated, but not completely eliminated, by the TOF sampling along TORs. We expect that this behavior will be less prominent with a 3D scanner since the *angular* sampling provided by the TORs are denser.

Several tests (not shown) were done to ascertain that the lower bounds in spatial resolution reported in Sec. 3.3.1 were not limited by the methodology. These tests consisted of using finer discretization of the reconstruction parameters (e.g. more TOF bins, smaller image pixels, etc.) which could not be applied for all the configurations due to hardware limitations. No significant gain in resolution was observed with these tests, suggesting that the results reported in Sec. 3.3.1 are not limited by the choice of reconstruction parameters.

3.4.2 Review of the methodology

The estimation of the lower bound on spatial resolution was based on the technique proposed in [58], which details a convenient procedure for evaluating the spatial resolution with iterative reconstruction. Although this technique was not validated for PET scanners having ultra-fast TOF, the TOF reconstruction of the *MultiDots* phantom followed a similar pattern: a contrast of 0.1 or less produced stable FWHM value while far higher contrast resulted in resolution converging to the pixel width. Further lowering the contrast did not change the observed resolution (ignoring cases where numerical errors dominated the reconstruction). Since TOF reconstructions

3.4. DISCUSSION

are known to converge faster, it is surprising that ten times more iterations than for TOF-less reconstructions were sometimes required to achieve spatial resolution convergence. However, the gain in convergence speed provided by TOF might not apply to the study of spatial resolution. The most reassuring support of the validity of this technique in the context of the current study is that gain in spatial resolution beyond the *instrumental* spatial resolution limit was also clearly observed with reconstructions of the *HotSpots* phantom. Overall, the results observed in the present work suggest that the technique proposed in [58] is valid to study the lower bound on spatial resolution of PET scanner with ultra-fast TOF.

The evaluation of the spatial resolution achieved by the 2D configurations was based on the Rayleigh resolution criterion for two points combined with the *HotSpots* phantom. While it seemed in agreement with our capability to visually resolve the spots (Fig. 3.5), it remains to be proven that it is viable for PET imaging. Furthermore, there might have been better choices of algorithm and stopping criterion to study the resolving limit of the different configurations. MLEM is known to converge to a noisy solution and the mean squared difference metric could have favored solutions with lower overall noise over ones having more spots resolved. For example, the 1.0 mm sector was resolved for iterations beyond 40 with the (*2-mm Det. & 2-mm TOF*) configuration, but the 16th iteration was selected by the metric (Fig. 3.5f). These could explain, in part, the discrepancies observed between the results obtained from the *MultiDots* phantom and those from the *HotSpots* phantom. Nevertheless, these choices do have the advantage of not depending upon hyper-parameters calibration (e.g., penalized MLEM weights and noise tolerance level). Also, the number of coincidences was high considering the size of the phantom and the 2D scanner configurations. These should not be considered as fundamental limitations when the goal is to grasp the potential of ultra-fast TOF to provide a gain in spatial resolution, but it needs to be kept in mind when considering the requirements for practical applications.

3.4.3 Limitations of the methodology

As stated previously, some of the reconstruction problems studied in this work were undetermined, which might be the cause of the non-monotonic variation observed in

3.4. DISCUSSION

Sec. 3.3.1. A coarser image domain discretization would mitigate this concern, but the capability to evaluate the spatial resolution would have been further limited. We hypothesize that it only broadened the spatial resolution lower bound of the studied configurations since MLEM reconstructions are known to recover low-frequency structures first. In other words, we expect that the reconstructed image for a given undetermined reconstruction problem is the solution with the worst resolution among all the optimal solutions of that reconstruction problem. If this hypothesis holds, the values reported in this work would be worse than what could be achieved with the 3D counterparts of the studied configurations since they would have more TORs. Note that all the reconstructions made in this study were initialized with a constant value. When a reconstruction was initialized using the ground truth of the simulation (not shown), the reconstructed image was the ground truth, showing that a class of images would be optimal for this specific reconstruction problem.

Another concern is the possibility of an ‘inverse’ parallax effect due to the absence of depth-of-interaction in the detectors, resulting in finer TORs for off-center positions. The width of the TORs that intersected the image domain for the three geometries were computed and most matched their detector width. The largest variation observed was around ~ 0.2 mm for the *8-mm Det.* geometry. It was expected that this ‘inverse’ parallax effect would not have much impact in this study since the 8.0×8.0 cm² reconstructed region is a small portion of the FOV of the studied scanners.

Even with the simple 2D configurations studied, the system matrices remained a bottle-neck. The inter-pixel variation of the geometric response function was neglected. More samples per pixel would have provided a better approximation. However, the gain that it could provide would likely be marginal since the pixels (0.3125 mm in width) were small compared to the other sources of blur. The size of the system matrices also limited the image domain and the number of TOF bins that could be studied. The chosen image domain is too small to extrapolate the observed gain over the full FOV of a clinical scanner. We expect a more significant gain further along the radial axis. This is based on the fact that TOF spatial resolution is the same over all projections irrespective of their position in the FOV while parallax induces a broadening of the TOR with off-center positions. The observation that

3.4. DISCUSSION

the point source at 15 mm required less TOF bins than the point source at 5 mm to achieve its best spatial resolution supports this claim. We also expect that the spatial resolution will still degrade along the radial axis since the angular sampling (i.e. TORs sampling) is less dense away from the scanner center [119].

The inclusion of TOF information into the system matrix was also an approximation of the scanner TOF response function. The weighting of the pixel geometric response with the TOF response at its center disregarded the inter-pixel variation of the TOF response function. We also assumed that the TOF response function varies along but not across the TORs, which is not accurate especially for scanners with wider detectors, like the *8-mm Det.* geometry. Thus, the TOF blur of the studied configurations were underestimated. Both of these assumptions should have a rather limited impact considering the significant difference between the detector sizes and the scanner radius. However, we suspect that this might be another cause of some of the discrepancies observed between the results obtained from the *MultiDots* phantom and those from the *HotSpots* phantom. Both of these sources of blur can be modeled in the system matrix and they are not fundamental limitations of the PET spatial resolution.

CASToR, the tool used to reconstruct the 3D simulation, approximates the system matrix *on-the-fly* [50], resulting in a trade-off between the quality of the approximation and computation time. For this study, the multiSiddon projector with 100 random samples was chosen, giving at best one sample per $0.4 \times 0.4 \text{ mm}^2$ on the $4 \times 4 \text{ mm}^2$ face of the detectors. This sampling might be good enough for the 0.4 mm isotropic voxels of the image. Nevertheless, the obtained images, shown in Fig. 3.7, were already satisfactory. Further improvements could be achieved with more accurate system matrices, however at the cost of higher computational resources.

3.4.4 Considerations for practical application

The results of this study are based on fictive scanners with 13.3 to 53.3 ps CTR, which is not currently achievable in TOF-PET. However, such ultra-fast TOF might not be necessary to observe some gain in spatial resolution. Data in Fig. 3.4 indicate that coarser binning of the TOF information down to 8 bins along TORs, artificially

3.4. DISCUSSION

mimicking a ~ 100 ps precision, still improves the resolution beyond the *instrumental* resolution limit. While this might not be achievable from a PET scanner with corresponding CTR, it does indicate that there is some latitude in the requirements to achieve a spatial resolution beyond the *instrumental* spatial resolution.

With realistic detectors having up to 20 mm or more in length, TOF resolution will be limited by the bias induced by coincidences occurring at different DOIs [187] and off-center spatial resolution will be affected by parallax. From the results of the *2-mm Det.* configuration shown in Fig. 3.6, we observe that an acquisition with 53.3 ps CTR (*8-mm TOF*) can provide a better spot resolvability than an acquisition with 13.3 ps CTR (*2-mm TOF*) and 10 times less statistics. As a crude estimate, this would be representative of L(Y)SO detectors 4 mm in length ($\sim 8\%$ coincidence efficiency) compared to detectors 20 mm in length ($\sim 80\%$ coincidence efficiency). In that situation, the configuration with 20 mm detectors and 53.3 ps CTR would be a better choice for spatial resolution. Despite the much simplified analysis, it does indicate that there is some leeway in the requirements to achieve a gain in spatial resolution with TOF. It is worth mentioning that recent advances in DOI measurements of TOF detectors are likely to make such TOF resolution achievable in the foreseeable future.

3.4.5 Spatial resolution limit with ultra-fast TOF

We hypothesize that ultra-fast TOF could mitigate the limitation, in terms of spatial resolution, induced by the discrete nature of the reconstruction problem. There are at least two consequences that would follow if the hypothesis holds true. First, any source of blur that is properly modeled in the reconstruction process would not represent a lower bound to the spatial resolution. Second, the critical factor that would affect the achieved spatial resolution would be statistics, if the reconstruction model accurately describes all the sources of blur. For the 2D configurations studied, the only source of blur simulated and modeled was the detector width, and the results obtained are in agreement with our hypothesis. While we expect the same conclusion with the other factors of (3.1), since these sources of blur can be modeled in the system matrix, it remains to be proven.

3.4. DISCUSSION

One could conjecture that the detector size and the TOF resolution share an equivalent and interchangeable role in limiting the achievable spatial resolution. In other words, the reconstructed spatial resolution would be lower bounded by the smaller of the two. However, the results of this study show that spatial resolution better than both the TOF resolution and *instrumental* resolution (half detector size here) can be achieved in the TOF reconstructed image. This observation represents an additional support to our hypothesis stating that ultra-fast TOF can mitigate the limitation of spatial resolution induced by the discrete nature of the reconstruction problem.

Discrete deconvolution of a signal affected by a continuous blur is limited by the discrepancies induced by the discretization. However, this limitation becomes irrelevant when these discrepancies are not perceptible for the application of interest. This is an important consideration of our hypothesis about ultra-fast TOF in PET reconstruction: its capability to mitigate the discrete nature of the sampling relative to the application.

The idea that TOF information could provide a gain in spatial resolution when used in the reconstruction model can be motivated from one of its properties already described in the literature. Indeed, it has been shown that TOF information induces data redundancy which makes the reconstruction problem more robust to data inconsistencies and improves contrast-to-noise ratio [31, 110]. This property of TOF supports the hypothesis that TOF can mitigate the discrete nature of the iterative reconstruction problem. After all, the size of the detectors restricts the density of the sampling scheme but TOF provides a supplementary sampling dimension along the TOR that induces data redundancy, and therefore, improves the sampling density.

This feature can also be motivated without TOF. In a separate study (not shown), we analyzed a TOF-less reconstruction of the *8-mm Det.* geometry in which the scanner was translated nine times during the acquisition (combination of three translations in the x and y axes) and a resolution of 1.6 mm was achieved for a source at 5.0 mm from the center. This gain in TORs sampling, which was modeled in the system matrix, enables the reconstruction scheme to circumvent the limitation in sampling induced by the detectors width in classical acquisitions. Enhancing TORs sampling with TOF information provides a gain that is analog to this sampling scheme.

3.5. CONCLUSION

While the spatial resolution of the studied configurations was indeed shown to be better than the *instrumental* spatial resolution limit, we also observed that the detector width and the TOF resolution still influence the spatial resolution lower bound of these configurations. As discussed in Sec. 3.4.3, we expect that 3D configurations will mitigate their influence on the spatial resolution limit since it provides a better *angular* sampling of the pixels.

This simulation study showed the potential of ultra-fast TOF to provide a gain in spatial resolution. Further investigation will be required to confirm that it can be achieved with a real ultra-fast TOF-PET clinical scanner. The requirements in terms of statistics, TOF discretization and TOF resolution are bound to vary depending on the application. An important reminder, however, is that achieving the full potential is not essential: even a partial gain could be a highly rewarding feature.

3.5 Conclusion

The gain in spatial resolution provided by ultra-fast TOF was studied for 2D clinical size PET scanners. The lower bound on spatial resolution of these scanners was shown to be significantly better than their respective conventional limit derived from their detector width. These gains were validated qualitatively from reconstructions of a Hot Spot phantom. A human brain phantom reconstructed with a fictive 3D scanner having ultra-fast TOF resolution also demonstrated the potential brought by TOF to resolve features below the conventional resolution limit. These results show that ultra-fast TOF mitigates the lower bound in spatial resolution induced by the discrete nature of PET reconstruction sampling scheme. We expect this to hold for all sources of spatial blur if they are modeled in the reconstruction process, which would imply that spatial resolution would be mostly limited by statistics. A potential benefit of this feature of ultra-fast TOF would be to enable clinical PET scanners to reach spatial resolution beyond the current state-of-the-art.

3.6. ACKNOWLEDGMENTS

3.6 Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Émilie Gaudin for providing the Big Brain phantom, Francis Loignon-Houle for fruitful discussions and proof-reading the paper, and Étienne Auger for proof-reading the paper.

3.7 Compléments

Cette section regroupe des commentaires supplémentaires sur l'article qui complètent la discussion de ces résultats pour la thèse. Ils sont regroupés en thèmes plus ou moins connectés entre eux.

Tout d'abord, la complexité d'étudier la résolution spatiale avec un processus itératif en TEP est décrite dans la section 3.7.1 afin de mettre en contexte les lecteurs qui sont moins familiers avec la reconstruction des images TEP. Cette section présente aussi comment nous avons découvert, de manière fortuite, l'effet du TDV sur le flou induit par l'acolinéarité dans l'image reconstruite. Dans la section 3.7.2, la fonction de réponse qui en résulte et ses répercussions sur la résolution spatiale de l'image TEP sont détaillées. Puis, une rétroaction sur les choix de paramètres de simulation est faite afin de mettre en perspective leurs avantages et leurs inconvénients (section 3.7.3). Enfin, les paramètres de reconstruction sont décrits dans la section 3.7.4 dans le but de mettre en contexte les choix faits pour ce travail et soutenir leur validité pour cette étude.

3.7.1 Borne inférieure de la résolution spatiale

Un des défis de ce travail était de s'assurer que la méthodologie proposée est une approche valide pour évaluer la limite de la résolution spatiale qu'une caméra TEP d'intérêt peut atteindre avec une méthode de reconstruction itérative. La difficulté de cette tâche réside dans le fait que la largeur du profil d'une source ponctuelle reconstruite avec une méthode itérative tend vers la taille du voxel avec suffisamment d'itérations [58]. Ainsi, une source ponctuelle ne permet pas d'évaluer directement la résolution spatiale d'une caméra TEP. De plus, le gain en résolution spatiale par itération dépend de beaucoup de facteurs, alors il est difficile de définir un nombre d'itérations qui permet une comparaison juste de toutes les caméras TEP. C'est pour ces raisons que l'approche standard est de définir la résolution spatiale à partir d'une image reconstruite avec une méthode analytique, e.g. [126] pour les caméras TEP petit animal. Cependant, les méthodes de reconstruction analytique ne sont presque jamais utilisées en clinique puisqu'elles produisent des images de qualité inférieure comparativement aux méthodes itératives. Alors, cette approche n'est pas représentative de la

3.7. COMPLÉMENTS

performance de la caméra TEP, surtout considérant le fait que les méthodes itératives permettent une modélisation plus adéquate du système. Une autre approche utilisée dans la littérature est d’exploiter une mire composée de structure de taille d’intérêt, e.g. la mire à points chauds de la figure 3.1b, et de déterminer la résolution selon la plus petite structure qui peut être différenciée visuellement. Cette approche laisse de la place à l’interprétation de l’observateur ce qui la rend plus facilement critiquable. Or, l’idée que le TDV n’avait pas d’influence sur la résolution spatiale d’une caméra TEP semblait généralement admise dans la communauté scientifique, alors il fallait s’assurer de justifier adéquatement notre approche afin que cette conjecture ne soit pas rejetée d’emblée. Donc, il n’est pas étonnant qu’une partie de la discussion de cet article, la section 3.4.2, soit dédiée à ce sujet.

Tel que mentionné dans l’article inséré dans ce chapitre, la méthode proposée dans [58] n’a pas été validée pour une caméra TEP avec un excellent TDV. Afin de la valider indirectement, nous avons tenté d’utiliser le flou induit par l’acolinéarité des photons d’annihilation. Comme discuté dans la section 1.1.3, l’acolinéarité induit un flou dans la reconstruction de l’image qui est de forme gaussienne au centre de l’image. Le but était simplement de démontrer qu’avec la méthode proposée dans [58], la résolution spatiale d’une source ponctuelle reconstruite avec un TDV ultra-précis serait bornée inférieurement par la LMH de cette fonction de réponse. Toutefois, nos tests montraient que la résolution obtenue était significativement meilleure que ce qui devrait être possible considérant le flou induit par l’acolinéarité (figure 3.9). Ce résultat indiquait, de prime abord, que la méthode proposée dans [58] n’est pas valide pour une caméra TEP avec TDV ultra-précis. Or, si le flou induit par l’acolinéarité des photons d’annihilation était émulé artificiellement¹, alors les résolutions spatiales obtenues étaient effectivement bornées inférieurement par la LMH théorique de ce phénomène. Notez que les phénomènes physiques simulés par GATE sont testés et validés, alors il y avait peu de doute sur le fait que l’acolinéarité des photons d’annihilation est modélisée adéquatement dans ces logiciels. Nos tests faits indépendamment sur le code de GATE confirment qu’il n’y a pas de problème dans la modélisation de ce

1. Soit, en désactivant l’acolinéarité des photons d’annihilation et en disposant la concentration d’une source de sorte que sa concentration dans le domaine spatial corresponde à la fonction de réponse de l’acolinéarité des photons d’annihilation pour une source ponctuelle centrée dans la zone imagée.

3.7. COMPLÉMENTS

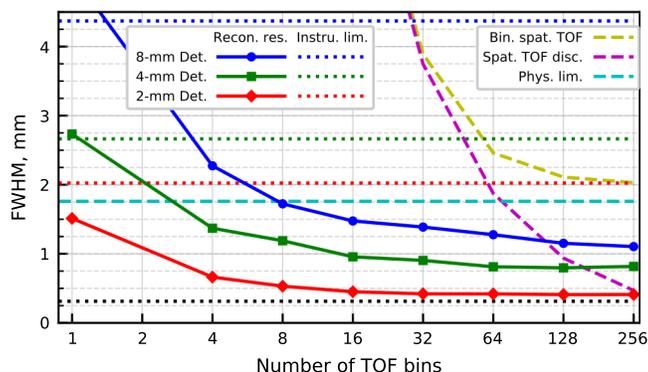


Figure 3.9 – La résolution spatiale en LMH pour les trois géométries avec 2-mm TOF en fonction du nombre de discrétisations du TDV sont représentées avec les lignes solides pour une source ponctuelle positionnée à 5 mm du centre de la zone imagée. La ligne en trait discontinu cyan indique la LMH de la fonction de réponse de l’acolinéarité combinée à celle de la portée du positron. Les lignes pointillées montrent la limite théorique de la résolution spatiale selon l’équation (3.1). Les lignes en trait discontinu jaune et magenta montrent respectivement la largeur des segments TDV et la LMH de la fonction de réponse du TDV selon le nombre de segments TDV. La ligne pointillée noire montre la largeur d’un pixel de l’image.

phénomène dans ce logiciel. Cette découverte sous-entend que la résolution TDV a un effet sur le flou que l’acolinéarité induit dans le domaine spatial. Plus de détails sur ce sujet sont présentés dans la section 3.7.2.

Les techniques proposées dans [58] et [73] ont été indispensable afin de contourner l’incapacité d’évaluer expérimentalement la résolution spatiale d’une caméra TEP avec un TDV ultra-précis. C’est aussi grâce à elles que nous avons pu étudier l’effet du TDV sur le flou induit par l’acolinéarité dans le domaine spatial.

3.7.2 Suite de ce travail

Tel que mentionné précédemment, nous avons constaté que le flou induit dans le domaine image par l’acolinéarité des photons d’annihilation semblait être affecté par l’utilisation d’un TDV ultra-précis, et ce, même si cette source de flou n’était pas modélisée dans le processus de reconstruction. Après avoir étudié le problème de plus près, nous avons pu démontrer que sa fonction de réponse, dans le contexte de résolution TDV parfaite et d’une caméra en forme de cercle avec des détecteurs de

3.7. COMPLÉMENTS

taille infinitésimal, est

$$APA(x, y) = \alpha \mathcal{N}(x, y) / \sqrt{x^2 + y^2}, \quad (3.2)$$

où $\mathcal{N}(x, y)$ est une distribution gaussienne 2D avec une LMH de $0.0044R^2$, R est le rayon de la caméra TEP et α est le facteur de normalisation de cette fonction de réponse [180]. Notez que cette fonction de réponse a une intégrale finie, alors elle est stable au nombre d'échantillons. En utilisant la méthodologie de l'article inséré dans ce chapitre, nous avons observé que la forme du flou induit lorsque la résolution du TDV est ultra-précise ressemblait à celle de l'équation (3.2).

Cette découverte est intéressante, mais elle complexifie la description de la résolution spatiale. En effet, l'équation (3.2) n'a pas de LMH ce qui est la métrique de base utilisée pour définir la résolution en TEP. Afin de corriger cette lacune, nous avons tenté de faire un parallèle avec l'intensité délimitée par la LMH d'une distribution gaussienne. Dans un cas 2D, l'intégrale d'une distribution gaussienne dans la zone délimitée par sa LMH est la moitié de son intensité totale. Pour une caméra TEP avec un rayon de 40 cm, la LMH théorique du flou induit dans l'image par l'acolinéarité des photons d'annihilation est 1.76 mm. Pour l'équation (3.2), le diamètre de cercle qui définit une intégrale qui représente la moitié de son intensité est 0.51 mm. En utilisant la méthodologie de l'article inséré dans ce chapitre et avec une résolution TDV de 13 ps, une résolution spatiale de 0.5 mm est obtenue avec les sources ponctuelles, alors que la mire à points chauds indique que la résolution spatiale est d'au moins 0.9 mm [180]. Ainsi, cette métrique semble avoir du potentiel pour décrire la perte de résolution induite par l'acolinéarité des photons d'annihilation en présence d'un TDV ultra-précis. La démonstration de la validité de cette métrique pour caractériser l'acolinéarité déborde du cadre de cette thèse. Dans tous les cas, ces résultats démontrent que le TDV affecte et réduit le flou induit dans l'image par l'acolinéarité des photons d'annihilation, et ce, sans modéliser ce phénomène dans la matrice système.

Ces résultats n'ont pas été inclus dans l'article inséré dans ce chapitre afin d'éviter de diluer son message principal. Toutefois, ils ont été présentés à la conférence NSS

2. Soit la fonction de réponse du flou induit par l'acolinéarité au centre de la zone imagée lorsqu'il n'y a pas d'information TDV.

3.7. COMPLÉMENTS

MIC de 2020 [181] où ils ont aussi été soumis pour publication dans les actes de conférence [180].

3.7.3 Paramètres de simulation

Cette sous-section présente davantage de contexte sur les choix de paramètres de simulation faits pour l'étude présentée dans ce chapitre afin qu'un lecteur moins familier avec la TEP puisse comprendre leurs avantages et leurs conséquences.

Validation expérimentale

L'étude présentée dans ce chapitre a dû être accomplie par simulation puisqu'il n'existe pas, pour l'instant, de caméra TEP avec une résolution ultra-précise en TDV. Présentement, la meilleure caméra TEP qui est disponible commercialement en termes de résolution TDV est le *Biograph Vision PET/CT* de *Siemens* avec ≈ 210 ps de résolution TDV [204]. Cette résolution TDV correspond à une résolution de ≈ 32 mm le long d'un TDR, alors il faudrait des détecteurs avec une face de 32×32 mm ou plus pour se mettre dans le même contexte que l'étude présentée dans ce chapitre. Les mini-blocs de détecteurs de cette caméra ont une face d'environ 32×32 mm [204], alors il est possible de faire une première validation expérimentale de l'aspect bénéfique du TDV sur la résolution spatiale. Cependant, il faudrait opérer cette caméra dans un contexte non standard, alors il y aurait sûrement plusieurs défis à relever pour accomplir adéquatement cette expérience. Bref, l'approche par simulation était la meilleure pour démontrer l'effet bénéfique du TDV sur la borne inférieure de la résolution spatiale d'une caméra TEP.

Choix de simulateur

GATE n'est pas le seul simulateur d'acquisition TEP disponible librement [134, 135]. Cependant, ce logiciel est basé sur GEANT4 qui est une librairie développée au CERN et spécialisée dans la simulation de l'interaction des particules avec la matière. Considérant qu'ils sont validés avec des données expérimentales, GATE devrait être un outil adéquat pour émuler une acquisition TEP. Une des limitations de ce logiciel

3.7. COMPLÉMENTS

est le temps de calcul nécessaire pour faire des simulations complexes [134], ce qui n'était pas un problème pour l'étude présentée dans ce chapitre.

Choix d'épaisseur des détecteurs

Comme mentionné dans la section 2.7.3, la correction de la profondeur d'interaction devra être efficace pour que des caméras avec des détecteurs de taille typique puissent atteindre une résolution ultra-précise en TDV. Dans ce cas, le TDV pourra être défini relativement au temps d'arriver des photons d'annihilation à la surface du détecteur, tel que modélisé dans ce chapitre. Ainsi, il devrait être équivalent d'étudier une caméra dont les détecteurs ont une profondeur négligeable. De plus, ce choix permet de simplifier significativement l'approximation de la matrice système et le traitement des données. L'objectif de l'article, après tout, était de caractériser le gain en résolution spatiale qu'une caméra TEP peut atteindre avec un TDV ultra-précis: une approximation inadéquate de la matrice système aurait pu limiter la capacité d'observer le plein potentiel de ce gain.

Impact de l'épaisseur des détecteurs sur l'effet parallaxe

Ce choix de détecteur, tel que mentionné dans la section 3.4.3, entraîne que l'effet du parallaxe sur une acquisition TEP est inversé comparativement à une caméra TEP classique: les TDRs sont alors plus étroits lorsqu'une paire de détecteurs ne sont pas face à face. Ainsi, les résultats de l'article inséré dans ce chapitre correspondent au cas où la profondeur d'interaction est incluse dans le processus de reconstruction en segmentant la profondeur des détecteurs. Alors qu'il est évident qu'une correction de la profondeur d'interaction est avantageuse pour la résolution du TDV, ce l'est un peu moins dans le cas du problème de reconstruction. Cette segmentation des détecteurs entraîne une explosion du nombre de TDRs. La matrice système serait alors plus complexe à évaluer, ce qui pourrait affecter la qualité de l'approximation et, par le fait même, la qualité des reconstructions. Toutefois, les TDRs seraient plus étroits grâce à cette segmentation, alors les méthodes de type calcul au vol pourraient être plus que satisfaisante en termes de précision. L'augmentation du nombre de TDRs diminuerait aussi le nombre de coïncidences dans chacun des TDRs ce qui rend

3.7. COMPLÉMENTS

le processus de reconstruction plus susceptible à des erreurs dans l'approximation de la distribution des fortuits (voir section 1.3.3). Cependant, le travail présenté dans ce chapitre montre que l'information TDV permet de mitiger le flou induit par la taille des détecteurs. Alors il est, selon nous, fort probable qu'elle permette de mitiger significativement l'effet du parallaxe sur la résolution spatiale en périphérie de la zone imagée et ainsi rendre l'inclusion de la profondeur d'interaction dans le processus de reconstruction inutile de ce point de vue. Cette conjecture ne peut pas être validée avec les configurations de caméras TEP étudiées dans ce chapitre. La pertinence de segmenter ou non les détecteurs selon la profondeur d'interaction dans une caméra TEP avec une résolution ultra-précise en TDV est probablement dépendante de plusieurs facteurs, dont l'application d'intérêt. Alors, la question est intéressante et la réponse va dépendre de l'objectif de l'utilisateur.

3.7.4 Paramètres des reconstructions

Cette sous-section présente davantage de contexte sur les choix de paramètres pour les reconstructions d'images faites pour l'étude présentée dans ce chapitre.

Choix de logiciel

Au début de cette thèse, il n'y avait pas, au meilleur de mes connaissances, de logiciel libre pour la reconstruction d'images TEP qui incluait l'information TDV. Alors, j'ai conçu un logiciel pour accomplir cette tâche et il a été utilisé pour réaliser les reconstructions 2D dans l'article inséré dans ce chapitre. La majeure partie de la complexité de ce logiciel réside dans l'approximation de la matrice système correspondant à une configuration de caméra TEP. Entre-temps, plusieurs logiciels de reconstruction avec TDV ont fait leur apparition et les plus connus semblent être CASToR [120] et STIR [44]. Dans ces deux logiciels, l'approximation de la matrice système repose sur le tracé de rayons ce qui pourrait limiter la précision de la matrice système. Cependant, ils permettent tous deux d'utiliser une matrice système précalculée. Leur attrait, dans ce cas, réside dans la liste d'algorithmes de reconstruction qu'ils ont déjà implémentés et la performance computationnelle de leurs logiciels. Ces deux aspects n'étaient pas une restriction pour l'étude présentée dans ce chapitre,

3.7. COMPLÉMENTS

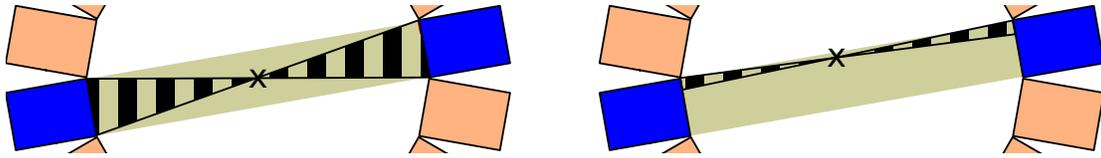


Figure 3.10 – Représentation visuelle de la probabilité géométrique de détecter une paire de photons d’annihilation dans un TDR pour deux sources ponctuelles. Les sources ponctuelles sont représentées par un x noir. La zone hachurée en noir représente les angles d’émission de la source ponctuelle observable par la paire de détecteurs en bleu, i.e. son cône d’émission. La zone en vert lime représente le TDR correspondant à la paire de détecteurs en bleu. Notez que les deux sources ponctuelles sont au milieu du TDR relativement à \vec{u} .

outre pour la reconstruction d’image 3D. La reconstruction du *BigBrain* par le logiciel CASToR présentée à la figure 3.8 démontre qu’il y a une certaine latitude sur la qualité de l’approximation de la matrice système pour être en mesure d’observer le gain en résolution spatiale qu’un TDV ultra-précis permet d’atteindre.

Construction des matrices système

La qualité de la matrice système est particulièrement importante lorsque l’objectif est d’étudier la borne inférieure de la résolution spatiale pour une configuration d’intérêt. Le processus derrière la construction des matrices système 2D dans l’article inséré dans ce chapitre est présenté dans ce qui suit afin d’ajouter certains détails qui ont été omis dans la section 3.2.2.

Une approximation précise de la matrice système sans TDV est simple à obtenir lorsque les détecteurs n’ont pas une profondeur significative et que la reconstruction est limitée au plan 2D. Dans ce cas et en ne modélisant pas la portée du positron ni l’acolinéarité des photons d’annihilation, il suffit d’évaluer la probabilité géométrique que le TDR détecte une annihilation qui a lieu dans un pixel. Pour une source ponctuelle, la probabilité géométrique est alors directement proportionnelle à l’étendue angulaire des émissions qui intersectent la paire de détecteurs du TDR. Deux exemples de cône d’émissions sont présentés à la figure 3.10. La probabilité géométrique d’un pixel est approximée par la moyenne des valeurs obtenues en échantillonnant uniformément le pixel par 3×3 sources ponctuelles. Notez que

3.7. COMPLÉMENTS

d'augmenter l'échantillonnage à 5×5 avait un impact négligeable sur l'approximation de la matrice système de la meilleure configuration sans TDV étudiée dans l'article inséré dans ce chapitre. Cette observation indique que cette approximation était, à tout le moins, stable numériquement.

L'information TDV est incorporée dans la matrice système en pondérant son homologue sans TDV, dans sa forme suréchantillonnée, par les fonctions de réponse TDV résultant du choix du nombre de segments TDV. Il est assumé que la fonction de réponse du TDV ne varie pas significativement dans le plan perpendiculaire à \vec{u} , alors les fonctions de réponse TDV sont définies par l'équation (1.15). Ainsi, la pondération affectée à un sous-pixel est la valeur de l'équation (1.15) évaluée à la position, selon \vec{u} , du centre de ce sous-pixel. Ici encore, augmenter l'échantillonnage à 5×5 par pixel avait un impact négligeable sur l'approximation de la matrice système de la meilleure configuration avec TDV étudiée dans l'article inséré dans ce chapitre.

Limitation du modèle classique de la fonction de réponse du TDV

Le temps écoulé entre l'émission d'un photon d'annihilation et son arrivée à la surface du détecteur ne dépend pas seulement de sa position selon \vec{u} . En effet, il peut aussi varier avec l'angle d'émission du photon d'annihilation. Il suffit de considérer un TDR où l'orientation des détecteurs n'est pas perpendiculaire au vecteur \vec{u} pour obtenir un exemple, tel qu'illustré dans la figure 3.11. Par le fait même, il peut aussi varier selon la position de la source dans le plan perpendiculaire au vecteur \vec{u} puisque le cône d'émissions varie dans ce cas (e.g. figure 3.10). Il serait pertinent de déterminer si ces sources de variation sont significatives du point de vue d'une résolution ultra-précise en TDV afin de savoir si elles doivent être modélisées dans la fonction de réponse du TDV.

Pour l'étude présentée dans ce chapitre, la configuration *8-mm Det.* devrait être la plus affectée par ces sources de variation puisqu'elle possède les détecteurs les plus larges. Le pire cas est dans les TDRs en périphérie de la zone imagée puisque les orientations de leurs deux détecteurs sont les moins antiparallèles. Dans ces TDRs, la différence maximale de TDV pour un cône d'émissions a été estimée à ≈ 0.73 ps. Ainsi, elles sont négligeables pour l'étude présentée dans ce chapitre. Cependant, la zone imagée dans cette étude a un diamètre de 11 cm, alors cette conclusion ne peut

3.7. COMPLÉMENTS

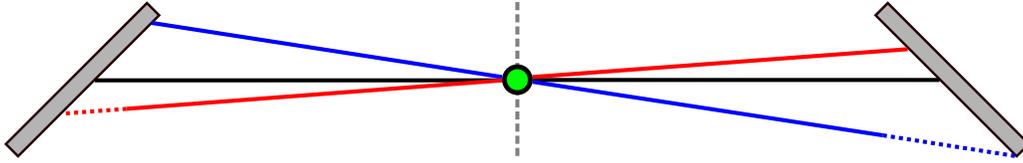


Figure 3.11 – Représentation visuelle de la variation du TDV induite par les angles d’émission d’une source ponctuelle. Trois paires de photons d’annihilation émises du centre du cercle vert sont représentées respectivement par les couleurs noir, rouge et bleu. Les lignes pleines de part et d’autre du cercle vert sont de la même longueur alors que les lignes pointillées représentent la différence de parcours pour la paire de photons d’annihilation. La ligne grise en tiret représente les sources ponctuelles qui devraient avoir un TDV de 0.0 ps selon le modèle qui assume que le TDV varie seulement selon la position relative à \vec{u} et qui a été présenté à la section 1.3.1. Notez que la longueur du TDR est à peine quatre fois la largeur des détecteurs ce qui exacerbe le phénomène de manière irréaliste, mais nécessaire pour le visualiser facilement.

pas être extrapolée à une caméra TEP de taille clinique, en particulier considérant que cette estimation est basée sur une caméra TEP 2D. Par exemple, si la zone imagée avait eu un diamètre de 60 cm, alors le pire cas aurait été une variation de ≈ 4.53 ps ce qui commence à être considérable pour une résolution TDV de l’ordre de 10 ps.

Les TDRs en périphérie de la zone imagée intersectent rarement des zones d’intérêt du sujet, alors ces estimations représentent une vision pessimiste de l’ensemble du problème. Malgré tout, elles permettent d’exhiber que le modèle usuel de la fonction de réponse du TDV pourrait être imprécis pour des caméras TEP avec un TDV ultra-précis, en particulier si des détecteurs avec une face de 8×8 mm ou plus sont utilisés. Cependant, il faudrait déterminer l’amplitude réelle de cette imprécision à travers les TDRs d’une configuration d’intérêt pour étudier l’impact de cette imprécision dans l’image reconstruite.

Chapitre 4

Parameterizing the Angular Distribution of Emission : un modèle pour la reconstruction d'images en TEP-TDV avec peu de coïncidences

Résumé

La reconstruction d'images à partir de peu de coïncidences reste un défi pour la tomographie d'émission par positrons (TEP), même avec les progrès récents en termes de résolution temps de vol (TDV). Dans ce contexte, le biais entre l'histogramme acquis, constitué de valeurs faibles ou de zéros, et l'histogramme théorique, obtenu à partir de la matrice système, est propagé à l'image, ce qui produit une reconstruction biaisée. Cette situation pourrait être exacerbée avec une discrétisation plus fine de l'information TDV, ce qui rendrait davantage éparses l'histogramme acquis. Nous proposons une nouvelle approche pour contourner cette limitation du modèle de reconstruction classique. Elle consiste à étendre la paramétrisation du problème de reconstruction pour inclure explicitement le domaine des projections en

paramétrant la distribution angulaire de l'émission (*Parameterizing the Angular Distribution of Emission*, PADE). Cette paramétrisation a plus de degrés de liberté que le modèle de log-vraisemblance, ce qui ne peut pas être exploité dans des circonstances classiques. Nous émettons l'hypothèse qu'avec un TDV ultra-rapide, cette nouvelle approche serait non seulement viable pour la reconstruction avec peu de coïncidences, mais aussi plus adéquate que le modèle de reconstruction classique. Une mise en oeuvre de cette approche est comparée au modèle de log-vraisemblance en étudiant des simulations bidimensionnelles d'une mire à sources chaudes. Le modèle proposé permet d'obtenir des coefficients de récupération de contraste similaires à ceux du modèle MLEM, sauf pour les plus petites structures où le faible nombre de coïncidences dans les simulations permet difficilement de tirer des conclusions. De plus, ce nouveau modèle semble converger vers des solutions moins bruyantes que le MLEM. Ces résultats suggèrent que l'approche proposée a du potentiel pour la reconstruction d'images avec peu de coïncidences et une résolution TDV ultra-rapide.

Contributions

- Proposer un nouveau paradigme de reconstruction d'images TEP qui exploite un TDV ultra-précis pour s'adapter aux acquisitions avec un faible nombre de coïncidences.
- Introduire une métrique qui permet d'évaluer la similarité, pour un pixel donné, entre la distribution de ces coïncidences dans le domaine des projections et une loi uniforme sur le cercle.
- Démontrer qu'un TDV ultra-précis permet l'introduction de nouvelles approches pour la reconstruction d'images TEP.

Commentaires

L'article va être soumis dans le journal *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* d'ici les prochaines semaines. Il succède aux travaux qui ont été présentés à la conférence NSS MIC de 2018 [177]. J'ai accompli la majeure partie du travail derrière l'article. Mes contributions ont été le

développement du code pour faire les reconstructions, le développement des scripts pour faire la simulation des données, l'implémentation des routines permettant l'étude des différentes implantations de cette nouvelle approche de reconstruction, l'analyse des résultats et la rédaction du manuscrit. Ma contribution conjointe avec Jean-Pierre Dussault a été le remue-méninge sur la modélisation mathématique de cette nouvelle approche de reconstruction dans le but d'obtenir un modèle efficace et stable. Ma contribution conjointe avec Francis Loignon-Houle a été la présentation et mise en forme des résultats ainsi que la vulgarisation du modèle. Jean-Pierre Dussault, Roger Lecomte et Francis Loignon-Houle ont validé et peaufiné le manuscrit. Jean-Pierre Dussault et Roger Lecomte ont supervisé le travail tout au long du cheminement.

Ce travail représente l'objectif principal de la thèse, soit de trouver de nouvelle manière d'exploiter un TDV ultra-précis dans le processus de reconstruction d'images TEP afin d'améliorer les propriétés des images reconstruites, que ce soit en termes de bruit, de résolution spatiale ou de stabilité. Dans les acquisitions avec peu de coïncidences, les reconstructions obtenues avec l'approche classique, l'algorithme MLEM, tendent à être biaisées dans les régions avec peu d'activités [164]. Dans sa forme actuelle, le modèle proposé offre des gains limités comparativement à l'algorithme MLEM, en dépit du fait que ce dernier soit considéré peu adéquat pour ce genre de problématique. Cependant, les résultats présentés dans cet article démontrent que le modèle est viable pour la reconstruction d'images TEP avec peu de coïncidences. De plus, il reste encore de la place à l'amélioration dans le modèle proposée dans cet article, tel que décrit dans la section Discussion de l'article. Cette étude montre que le changement de paradigme introduit par le fait d'avoir une résolution TDV équivalente à la résolution physique des détecteurs ouvre la voie à de nouveaux modèles de reconstruction qui pourraient être mieux adaptés que l'approche classique dans certains cas.

Parameterizing the Angular Distribution of Emission: A Model for TOF-PET Low-Count Reconstruction

Maxime Toussaint¹, Francis Loignon-Houle², Roger Lecomte² and Jean-Pierre Dussault¹

¹ Département d'informatique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

² Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke, CRCHUS, et Département de médecine nucléaire et radiobiologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Keywords: Positron Emission Tomography, Time-of-Flight, Iterative reconstruction, Simulation.

Abstract

Low-count reconstruction remains a challenge for Positron Emission Tomography (PET) even with the recent progress in time-of-flight (TOF) resolution. In this context, the bias between the acquired histogram, consisting of low values or zeros, and the expected histogram, obtained from the forward projector, is propagated to the image, resulting in a biased reconstruction. This situation could be exacerbated with finer resolution of the TOF information, which further sparsifies the acquired histogram. We propose a new approach to circumvent this limitation of the classical reconstruction model. It consists of extending the description of the reconstruction scheme to also explicitly include the projection domain by Parameterizing the Angular Distribution of Emission (PADE). This parametrization has greater degrees of freedom than the log-likelihood model, which can not be harnessed in classical circumstances. We hypothesize that with ultra-fast TOF this new approach would not only be viable for low-count reconstruction, but also more adequate than the classical reconstruction model. As a proof of concept, an implementation of this approach is compared to the log-likelihood model by investigating two-dimensional simulations of a hot spots phantom. The proposed model achieves similar contrast recovery coefficients as

MLEM except for the smallest structures where the low-count nature of the simulations makes it difficult to draw conclusions. However, this new model seems to converge toward less noisy solutions than MLEM. These results suggest that the PADE approach has potential for low-count reconstruction with ultra-fast TOF.

4.1 Introduction

The gain in image quality provided by time-of-flight (TOF) in positron emission tomography (PET) is directly linked to coincidence time resolution (CTR) [32, 158, 199]. Recently, progress achieved in PET detectors have made it possible to build a clinical scanner with a CTR approaching 200 ps [204]. Further advances can be expected since a CTR of 58 ps was recently achieved, albeit in a benchmark test using short crystals of LSO:Ce:0.4%Ca [67]. Moreover, the roadmap towards achieving a CTR of 10 ps has been laid out and technological solutions have been discussed extensively [111]. The challenge is huge and many pitfalls remain [170]. Therefore, a better understanding of the benefits provided by ultra-fast TOF is of interest. For example, it is well known that TOF improves the signal-to-noise ratio in PET images [18, 22, 32]. In addition, it was recently demonstrated that ultra-fast TOF resolution could provide a gain in spatial resolution by mitigating the blur induced by the detectors size [185]. Our goal is to investigate how ultra-fast TOF can be exploited in the PET reconstruction scheme to yield further gain in image quality and robustness.

Low-count acquisition remains a challenge for PET reconstruction [93, 164]. When the correction for random events is applied, the non-negativity constraints of the MLEM reconstruction scheme induces a bias in the evaluation of the projection space correction factors that is propagated in the reconstructed image. A solution proposed in [164] consists of replacing the usual Poisson distribution by a Gaussian distribution for projections with a low number of counts. The authors of [93] propose a new reconstruction scheme in which the non-negativity constraint is shifted from the image space to the projection space. In both cases, negative values in the image space are permitted to circumvent the bias induced by the estimation of random coincidences included in the projections with low number of counts. While one could expect the random coincidences to dwindle with better TOF resolution, the coincidence time window will always be lower bounded by the subject size. Another indication of the limitation of the classical PET model for low-count acquisition is highlighted in [209], where it is shown that the TOF filtered back projection could outperform MLEM in terms of signal-to-noise ratio.

4.1. INTRODUCTION

Since low spatial frequencies converge faster than higher frequencies with the MLEM algorithm, its convergence rate depends on the structures size. Over-iteration with the MLEM algorithm also results in noisy images [139]. Noise can thus contaminate larger structures before smaller ones can reach their optimal contrast. This behavior compels users to arbitrarily terminate the reconstruction process early, based on the structures of interest. This could be exacerbated with ultra-fast TOF since convergence rate increases with better TOF resolution [158]. A regularization term can be included in the reconstruction model to mitigate noise [139]. However, the optimal solution of a low-count reconstruction using a fine image discretization includes high frequency structures, which can impede the efficiency of a regularization scheme.

In PET models, the physical property of uniform emission distribution from a point source in the 3D sphere is encoded in the system matrix. Therefore, the forward model promotes a predetermined ratio of the counts in a voxel to all its projections, irrespective of the observed data. We propose to extend the parameterization of the reconstruction scheme to also explicitly include the projection domain in order to circumvent the bias induced by statistical noise in low-count reconstruction. The resulting number of variables is increased by an order of magnitude relative to the classical approach. Nevertheless, we hypothesize that with ultra-fast TOF, the proposed approach can be well-defined and, thus, provide a better description of the underlying physical processes for the reconstruction of low-count acquisition.

An implementation of this new approach for low-count acquisitions was investigated as a proof of concept. The image quality achieved by this model was studied with a simulated 2D hot spots phantom. The MLEM algorithm was used as a baseline. Overall, the results of this study support the hypothesis that the proposed approach is of interest for low-count reconstruction with ultra-fast TOF.

4.2. PARAMETERIZING OF THE ANGULAR DISTRIBUTION OF EMISSION (PADE) MODEL

4.2 Parameterizing of the Angular Distribution of Emission (PADE) Model

In this section, we propose an implementation of this new approach to PET reconstruction. Modelling factors associated to attenuation, detector efficiency, randoms and scatters are omitted for simplicity. The Python convention was used when a subset of a tensor is taken, e.g., $P_{:,i}^t$ is equivalent to $\{P_{j,i}^t | j \in [1, J]\}$. Also, the term pixel was used interchangeably for voxel since a part of the model is described for 2D reconstruction. Let y_j^t be the number of coincidences observed in projection j at the TOF bin t and P the TOF system matrix of a scanner. The likelihood model consists of solving $y_j^t \sim \text{Poisson}(\sum_i P_{j,i}^t \lambda_i), \forall j, t$ with λ_i being the number of coincidences originating from the pixel i . The expected contribution of pixel i to projection j and TOF bin t for a given estimate λ is $P_{j,i}^t \lambda_i$. To fully exploit ultra-fast TOF resolution, the TOF information needs to be finely discretized. This results in y being sparse and low counts, which makes its approximation with $P_{j,i}^t \lambda_i$ highly prone to bias.

We propose to extend the parameterization of the reconstruction model to include the projection space. Let $\phi_{j,i}$ define the number of coincidences emitted from pixel i and observed in projection j . In that case, $\lambda_i = \sum_j \phi_{j,i}$ and the expected contribution of $\phi_{j,i}$ to y_j^t is $Q_{j,i}^t \phi_{j,i}$, where $Q_{j,i}^t$ is the probability of a coincidence originating from pixel i and observed in projection j to be observed in TOF bin t . Consequently, $Q_{j,i}^t R_{j,i} \approx P_{j,i}^t$ where R is the TOF-less system matrix of the scanner. Introducing this parameterization in the negative of the log-likelihood model results in

$$\mathcal{L}(\phi) = \sum_{jit} Q_{j,i}^t \phi_{j,i} - \sum_{jt} y_j^t \ln \left(\sum_i Q_{j,i}^t \phi_{j,i} \right) \quad (4.1)$$

which is the data fit term for the Parameterizing of the Angular Distribution of Emission (PADE) model, explicitly introducing the emission angular distribution in projection space. ϕ can be defined as a sparse matrix along the projection dimension since a given pixel intersects only a very small subset of the projections spanning the entire image domain. Thus, the proposed extension does not multiply the number of variables by the total number of projections defined in the scanner but does provide a significant increase in degrees of freedom. Also, one could note that the proposed

4.2. PARAMETERIZING OF THE ANGULAR DISTRIBUTION OF EMISSION (PADE) MODEL

parameterization corresponds to the latent variables used in the MLEM formalism when applied to TOF-less PET reconstruction [92].

A core property of the PET system model is missing in (4.1): the isotropic nature of its emission that we refer to as the uniform distribution of emission (UDE) property. This is usually enforced by the system matrix as $\phi_{j,i} = R_{j,i}\lambda_i, \forall j, i$. Let $\mathcal{V}_i(\phi)$ be a function that numerically evaluates how closely the pixel i follows the UDE property. In this study, the UDE property is enforced as a penalization term defined as

$$\mathcal{U}(\phi) = \sum_i \omega_i \mathcal{V}_i(\phi), \quad (4.2)$$

where ω_i is the weight applied to pixel i .

The implementation of $\mathcal{V}()$ was inspired by section 4.4.1 of [116] where it is pointed out that the uniform distribution is the only circular distribution that is invariant under all rotations. It means that the stability over rotations of a parameter evaluated on a given dataset can be used to determine if the dataset follows a circular uniform distribution. The word stable, compared to invariant, is important: it is the expected value of the parameter that is invariant, not its estimation for a given sample. We decided to use a weighted sum, that we refer to as momentum, as a numerical characterization of the pixel projection-wise distribution. The momentum, defined in the next paragraphs, characterizes the central tendency of a dataset relative to an angle of reference. For a circular uniform distribution, the expected momentum is the middle of its angular domain. It was chosen rather than the mean since the latter requires a division by the number of elements in the distribution, $\sum_j \phi_{j,i}$, making $\mathcal{V}()$ more complex and the resulting model harder to solve. However, multiple types of distributions can share a specific central tendency for a given angle of reference: it is by using multiple angles of reference that the momentum will be able to characterize whether a dataset follows a circular uniform distribution or not.

The function $\mathcal{V}()$ implemented in this study needs the position of the projections in the pixel emission space, i.e., in the circle for 2D reconstructions, to characterize numerically the pixel distribution. This is unusual in PET reconstruction and it requires extra care in its description. Therefore, a visual representation of the key steps behind the computation of $\mathcal{V}()$ are provided in Fig. 4.1 and Fig. 4.2. The goals

4.2. PARAMETERIZING OF THE ANGULAR DISTRIBUTION OF EMISSION (PADE) MODEL

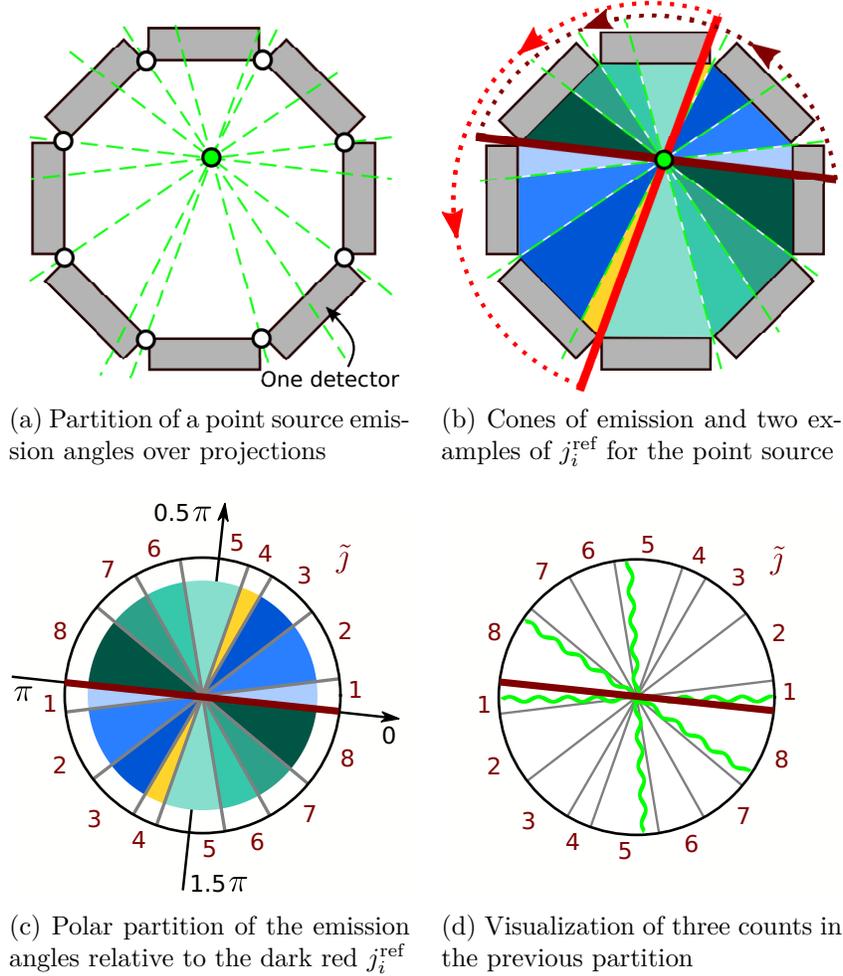


Figure 4.1 – Representation of the cyclic nature of PET emission and the impact of j_i^{ref} for an octagonal-shaped scanner with one detector per panel. The white circles in (a) were added to highlight that the cones of emission in (b) are obtained by extending the lines that connect the detectors edges to the point source, represented by the dashed green lines. The resulting eight cones of emission were colored differently for easier visualization. The dark red and light red lines indicate two possible j_i^{ref} for ordering the valid projections. (c) shows the partition of $[0, 2\pi)$ from the cones of emission of the point source, when ordered using the dark red j_i^{ref} . The partition of $[0, \pi)$ is sufficient to define the cones of emission due to the anti-parallel nature of PET emission. (d) shows an example of three emission angles that correspond to one count for $\tilde{j} = \{1, 5, 8\}$ and zero everywhere else for the dark red j_i^{ref} . For the light red j_i^{ref} , the counts would be in $\tilde{j} = \{1, 4, 5\}$.

4.2. PARAMETERIZING OF THE ANGULAR DISTRIBUTION OF EMISSION (PADE) MODEL

of these steps are to define an ordering for the projections, to circumvent the discrete sampling of the projection domain and to modify the emission angular space so that it is centered at zero.

$\mathcal{V}()$ is implemented as follows. A partition of the emission angular space is obtained by using the lines that connect the detectors extremities to a pixel, as illustrated in Fig. 4.1a. We refer to a part of that partition as a cone of emission, which is kind-of the dual of the TOF-less tube of response ($R_{j,:}$). The cones of emission of the pixel i ($R_{:,i}$) in Fig. 4.1a are highlighted in Fig. 4.1b. Let j_i^{ref} be a projection of reference for pixel i from which valid projections, i.e. $\{j | R_{j,i} \neq 0.0\}$, can be ordered. The choice of j_i^{ref} emulates a rotation over the emission angular space, as shown with the two examples of j_i^{ref} given in Fig. 4.1b, highlighted with the light red and the dark red lines. The resulting polar partition of the emission angular space for the dark red j_i^{ref} is shown in Fig. 4.1c. An example of the distribution obtained for three emissions originating from the pixel is illustrated in Fig. 4.1d for the polar partition of Fig. 4.1c. The first line of Fig. 4.2a and 4.2b show the partition of the emission angular space obtained from the example in Fig. 4.1, respectively for the dark red and light red j_i^{ref} . Its discretization was defined as the middle position of the partition resulting from the choice of j_i^{ref} . Let $D(i, j_i^{\text{ref}})$ be a vector that holds that discretization and let $E(i, j_i^{\text{ref}}) = D(i, j_i^{\text{ref}})/\pi - 0.5$ be the discretization employed by $\mathcal{V}()$, illustrated in the second line of Fig. 4.2a and 4.2b. The subscript \tilde{j} will be used for $E(i, j_i^{\text{ref}})$ to specify that the order of the projections differs from j and that only a subset of the projections are defined for a given pixel. Let $\mathcal{C}_i(\tilde{j}, j_i^{\text{ref}})$ be a function that provides the projection index of the \tilde{j} -th projection relative to j_i^{ref} for pixel i . Thus, the momentum, i.e. a custom weighted sum, of the distribution $\phi_{:,i}$, which is not a mean, is

$$\mathcal{W}_i(\phi, j_i^{\text{ref}}) = \sum_{\tilde{j}} ([E(i, j_i^{\text{ref}})]_{\tilde{j}} \phi_{j,i}) \quad (4.3)$$

with $j = \mathcal{C}_i(\tilde{j}, j_i^{\text{ref}})$. This is evaluated over several projections of reference to incorporate its variation over rotations. Thus, the UDE penalization term employed is

$$\mathcal{V}_i(\phi) = B^{-1} \sum_{j_i^{\text{ref}}} (\mathcal{W}_i(\phi, j_i^{\text{ref}}))^2, \quad (4.4)$$

4.2. PARAMETERIZING OF THE ANGULAR DISTRIBUTION OF EMISSION (PADE) MODEL

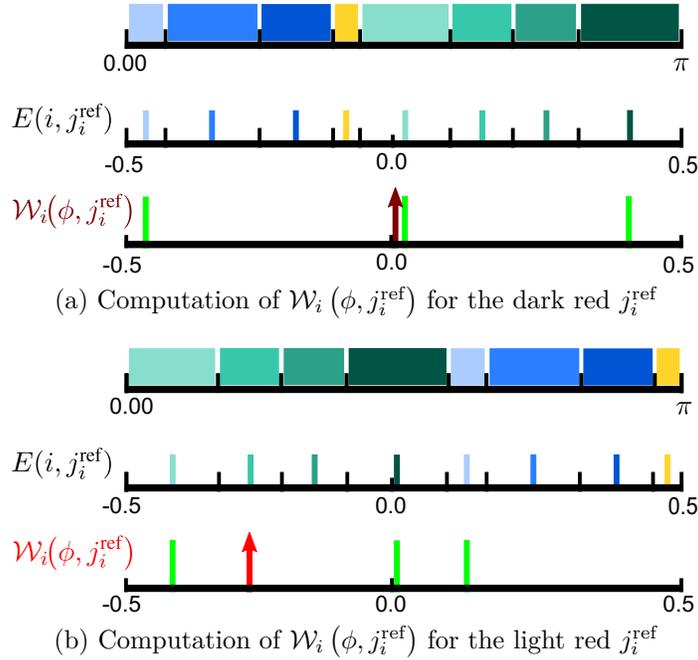


Figure 4.2 – Visual representation of the process behind (4.3) using the example in Fig. 4.1. (a) represents the case of the dark red j_i^{ref} in three steps. The first line shows the same partition as Fig. 4.1c but limited to $[0, \pi)$. The second line shows the resulting $E(i, j_i^{\text{ref}})$, represented by lines colored to their corresponding projection. The third line shows the bins where $\phi_{j,i} = 1$ as green lines and the dark red arrow shows the result of $\mathcal{W}_i(\phi, j_i^{\text{ref}})$. (b) is the same as previous except with the light red j_i^{ref} . Note that the position of the resulting arrow differs between the two choices of j_i^{ref} and that the position for the light red j_i^{ref} , which is correctly positioned, illustrates the counter-intuitive aspect of using the momentum instead of the mean in (4.3).

where B is the number of j_i^{ref} considered. If a distribution follows exactly the UDE property, the momentum will be zero for all projections of reference. Fig. 4.2 shows a case where (4.4) vary with the choice of j_i^{ref} . The value being almost zero for the dark red j_i^{ref} (Fig. 4.2a) contrary to the value obtained with the light red j_i^{ref} (Fig. 4.2b).

One can expect that the UDE penalization term will be more complex for 3D reconstructions since emission angles can no longer be represented over a circle. However, most scanners are shaped as a stack of rings and thus the sampled emission space of a voxel will be a stack of rings along one of the axis of the 3D sphere. The resulting sampling schemes can be mapped to a 2D uniform space if solid angles are

4.2. PARAMETERIZING OF THE ANGULAR DISTRIBUTION OF EMISSION (PADE) MODEL

taken into accounts. Then, the methodology defined above should be adequate as long as considerations of a plane domain over a linear domain are taken into account (e.g. the momentum would be in 2D). Since most PET sampling schemes exclude two large spherical caps, we expect that the cyclic nature of the UDE might only be usable for the polar angles, with the zenith direction being the axial axis of the PET camera.

A convenient property of the MLEM algorithm is the stability of the expected number of coincidences over all iterations [139]. Let λ^k be the image obtained after k iterations of MLEM, then $\sum_{t,j,i} P_{j,i}^t \lambda_i^k = \sum_{t,j} y_j^t, \forall k > 1$. However, this property needs to be incorporated in the reconstruction model for general solvers. It can be enforced as a constraint, with a penalization term or within the solver update scheme. We used a penalization term defined as

$$\mathcal{H}(\phi) = \left(\sum_{t,j,i} Q_{j,i}^t \phi_{j,i} - \sum_{t,j} y_j^t \right)^2. \quad (4.5)$$

Thus, the general form of the PADE model that was explored was

$$\begin{aligned} \min_{\phi} \quad & \mathcal{L}(\phi) + \gamma_1 \mathcal{U}(\phi) + \gamma_2 \mathcal{H}(\phi) \\ \text{subject to} \quad & \phi \geq 0.0, \end{aligned} \quad (4.6)$$

where γ_1 is the weight for the UDE penalization term and γ_2 the weight for the expected number of coincidences penalization term, with $\gamma_1, \gamma_2 \geq 0.0$. Compared to the classical PET log-likelihood model, the model described in (4.6) relaxes the interpretation of the UDE property by replacing the relation $\phi_{j,i} = R_{j,i} \lambda_i$ by a penalization term represented by $\mathcal{U}(\phi)$. This new model requires more care to solve than the classical PET log-likelihood model. For example, the MLEM inherently imposes non-negativity constraints on λ . This is not the case for all general solvers and it will thus need to be taken into account in the choice of the solver. Another example is the calibration of γ_1 and γ_2 : their values affect the quality of the solutions and can be data-dependent.

4.3 Simulation setup

The goal of this study was to show that the PADE approach, which relaxes the interpretation of the uniform distribution of emission (UDE) property, is a legitimate candidate for low-count reconstruction. The methodology was built to compare the image quality achieved by the proposed PADE implementation to the performance of the MLEM algorithm on low-count acquisitions without including further considerations.

4.3.1 Data simulation

The version 8.0 of Geant4 Application for Tomographic Emission (GATE) [78] was used to simulate data acquisition from a fictive PET ring scanner. The sources were defined as back-to-back which means that positron range and annihilation photon acolinearity were not simulated. The emission direction of the sources was limited to the 2D plane of the scanner. Only photoelectric processes were enabled for the annihilation photons hence the datasets does not have scatter coincidences. Also, the emission rate of the sources was chosen such that random coincidences would be negligible.

The 2D ring camera was shaped as a regular polygon with 40 sides and an inner diameter of ~ 80 cm. Each panel was 64 mm in size and consisted of 8 detectors of 8 mm in width. The scanner thus had 320 detectors, implying that each image pixel was intersected by around 320 tubes of response (i.e. valid projections). The detector length was fixed to 0.1 mm, making the blur induced by depth of interaction negligible. The detectors were 4 mm wide in the axial axis and it was assumed that they had a direct readout without light-sharing decoding. The CTR was fixed to ~ 13 ps at full width at half maximum (FWHM), resulting in a TOF spatial resolution of 2 mm along projections.

A custom hot spots phantom was created for this study. Its main body was a cylinder of 136 mm in diameter and 4 mm in height. The hot spots diameters were 3.2, 4.8, 6.5, 7.9, 9.5, 11.1 mm. The activity in the phantom was defined such that the contrast between the spots and the background would be of four. The simulation was repeated ten times, each resulting in a dataset of around 80,000 coincidences.

4.3. SIMULATION SETUP

4.3.2 Image reconstruction

The image domain was a $16 \times 16 \text{ cm}^2$ plane discretized uniformly in 128×128 pixels, resulting in an in-plane pixel size of $1.25 \times 1.25 \text{ mm}^2$. A total of 8,544 projections intersected the image domain. The TOF information was discretized uniformly in 128 bins resulting in spatial bins of 1.82 mm in width along the tubes of response. Thus, the histograms consisted of 1,093,632 bins and most of them had zero coincidences.

The TOF, P , and TOF-less, R , system matrices and the pure-TOF matrix, Q , were precomputed. $R_{j,i}$ was approximated as the geometric probability of a point source centered in the voxel i to emit in the tube of response of projection j . The TOF response function of a projection was assumed invariant across its tube of response and modeled as a 1D Gaussian of 2 mm FWHM along its tube of response. $Q_{j,i}^t$ was approximated as the result at voxel i of the convolution of the TOF response function with the rectangular function associated to the TOF bin t . $P_{j,i}^t$ was defined as $Q_{j,i}^t P_{j,i}$, $\forall t, j, i$. For all three matrices, the image domain was oversampled three times in both dimensions of the plane (i.e. nine samples per pixel) and the mean was taken.

The L-BFGS-B [198, 225] algorithm with non-negativity constraints was employed to solve the PADE model. The parameter of limited memory was set to 10. A reduction of the number of variables was applied following the idea that variables having a null probability of being associated with any coincidences are irrelevant. Thus, the constraints were modified from $\phi_{j,i} \geq 0, \forall j, i$ to

$$\begin{cases} \phi_{j,i} = 0.0 & \text{if } \sum_t y_j^t P_{j,i}^t = 0.0 \\ \phi_{j,i} \geq 0.0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (4.7)$$

In a ultra-fast TOF and low counts setting, a significant portion of the variables can be deactivated with this approach ($\approx 70\%$ in this study). The pixel weights for the UDE penalization (i.e. ω of (4.2)) were defined in two steps. First, it would be detrimental to penalize pixels that have a low value since the UDE property can not be evaluated accurately in those cases. For this proof of concept, we applied a hard threshold for pixels lower than 9.0 since it was the highest value found in the body of the phantom for the simulation groundtruth (i.e. the true number of emissions per

4.3. SIMULATION SETUP

pixel). Second, the strength of the penalty applied on a pixel should be positively correlated with its value. We chose to set the weights at each iteration as the value of the pixels of the previous iteration which was inspired from the approach used in the OSL-MLEM algorithm [64]. Thus, the pixel-dependent weights were defined as

$$\omega_i^k = \begin{cases} 0.0 & \text{if } \sum_j \phi_{j,i}^0 < 9.0 \\ \sum_j \phi_{j,i}^{k-1} & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (4.8)$$

Our initial tests had shown that the proposed model did not perform well when it was initialized with an uniform image. This might have been due to the update scheme of ω which results in the objective function being drastically modified at each iteration. However, we observed that the MLEM model could produce an adequate initialization for the proposed model, if stopped early. Therefore, a low iteration MLEM reconstruction, λ^k with k being the number of iterations, was employed to build an initial estimate. Since λ^k is only defined in the image domain, the initial estimate, ϕ^0 , was generated using the TOF-less system matrix. A modified version of the R matrix was employed in order to satisfy (4.7). Let $\tilde{R}_{j,i}$ be equal to $R_{j,i}$ if $\sum_t y_j^t P_{j,i}^t \neq 0.0$ and 0.0 otherwise. The matrix was then normalized such that $\sum_j \tilde{R}_{j,i} = \sum_j R_{j,i}, \forall i$. Thus, the PADE model was initialized with

$$\phi_{j,i}^0 = \tilde{R}_{j,i} \lambda_i^k, \forall j, i. \quad (4.9)$$

The iteration that had the minimum mean squared error with the simulation ground-truth was chosen, which was achieved at the 6th iteration when looking at the mean over all repetitions. An advantage of using an image obtained from MLEM for initialization is that it has the correct number of expected coincidences. Since the number of valid projections was around 320 for all pixels, the computation of (4.4) over all possible j_i^{ref} was computationally expensive. In the exploration of the proposed model (not shown), only subsets of 10, 20 and 30 j_i^{ref} were considered due to the computational requirement for the calibration of the weights (γ_1, γ_2) (described in 4.3.3). While better images were obtained with more j_i^{ref} , the difference between 20 j_i^{ref} and 30 j_i^{ref} seemed negligible. For this study, 30 projections of reference (j_i^{ref}) were used for each pixel such that they uniformly sampled their respective projection space.

4.3. SIMULATION SETUP

4.3.3 Comparison of the models

The images obtained with the TOF-PET log-likelihood MLEM reconstruction (*MLEM*), the direct backprojection of the data with TOF Gaussian kernel (*back-projection*) and two versions of the PADE model were compared in term of contrast and noise. The first PADE version ($PADE_{\text{opt}}$) was defined with the weights (γ_1, γ_2) that offered the best performance given the choice of metrics for this study. The second PADE version was defined with $\gamma_1 = 0.0$ (i.e. no UDE penalization) and the minimum value of γ_2 ensuring a divergence in the number of expected coincidences lower than 1%. This version will be referred to as *Extended* since it is the TOF-PET log-likelihood model extended to the new parameterization.

The four models were compared using the contrast recovery coefficients (CRC) and the coefficients of variation (COV) for the five smallest spots and the background, i.e. body of the phantom excluding the spots. The true mean value of the spots and the background was extracted from the groundtruth of each simulation. The pixels associated to a given region of interest were extracted using the groundtruth, with pixels subjected to significant partial volume effect excluded from the evaluation of the metrics. The CRC ratio was also computed as $\frac{\mu_{\text{spots}}}{\mu_{\text{bkg}}} / \text{CRC}^{\text{true}}$ where μ_{spots} was the mean value of the pixels extracted from the spots of interest, μ_{bkg} was the mean value of the pixels extracted from the background (i.e., body of the phantom excluding the spots) and CRC^{true} was the CRC obtained from the simulation groundtruth over the same spots of interest. The background recovery ratio was defined as $\mu_{\text{bkg}} / \mu_{\text{bkg}}^{\text{true}}$. The COV was defined as $\frac{\sigma_{\text{ROI}}}{\mu_{\text{ROI}}}$ with σ_{ROI} being the standard deviation of the pixels extracted from a region of interest (the spots of a given size or the background). The evolution of the metrics over iterations was analyzed since the convergence rate of the four models might differ.

The weights (γ_1, γ_2) for the $PADE_{\text{opt}}$ model were obtained with a grid search, enabled by using the GNU parallel software [171]. Values of 10^{-3} to 10^5 for γ_1 and values of 10^{-5} to 10^2 for γ_2 with multiplicative steps of ten were considered. For each combination of (γ_1, γ_2) , the solutions obtained over 250 iterations of the solver were registered for the ten simulations. The mean CRC and COV values were extracted and the (γ_1, γ_2) pair yielding the highest CRC ratio for the smallest spots was selected. (γ_1, γ_2) pair were excluded if the CRC ratio of any group of spots were overestimated

4.4. RESULTS

by more than 10%, if the mean bias over the background was larger than 0.5 or if the number of expected coincidences deviated by more than 1%. The optimum (γ_1, γ_2) pair for the $PADE_{\text{opt}}$ model were found to be (100.0, 10.0). As for the *Extended* model, the optimal γ_2 was found to be 0.01.

4.4 Results

In Fig. 4.3, zoomed versions of four images obtained from one of the simulations are shown to provide some insight of the performance provided by classical approaches. One of the characteristics of low-count reconstruction is the inherent statistical variations inside regions of interest, as can be observed from the groundtruth (Fig. 4.3a). Fig. 4.3b shows the image obtained from the *Backprojection* model. Due to the excellent TOF resolution, most of the spots were resolved albeit with a low contrast, especially for the smallest spots. The spots were better resolved in the image obtained with 6 MLEM iterations (Fig. 4.3c) but correlated statistical noise in the background, not present in the groundtruth, was observed. This is an example of the images that were used to initialize the $PADE_{\text{opt}}$ model, where their spots resolvability allows an efficient initialization of ω (see (4.8)). With 10 MLEM iterations (Fig. 4.3d) the spots seemed to have a better contrast but the statistical noise is further amplified, both in the spots and the background. These observations for the MLEM images are in agreement with the known interplay between the convergence acceleration induced by better TOF, the effect of object size on contrast recovery rate and the noisy nature of the optimal solution for the PET log-likelihood model. These images illustrate that even with excellent TOF resolution, low-count reconstruction remains a challenge that impedes image quality.

Fig. 4.4 compares the CRC ratios of the five smallest spots and the background recovery ratio for the four models. Only the first 40 iterations out of 250 are shown since most of them converge towards stable values afterward. Overall, the *MLEM* model seems to outperform the other models. Optimal values of CRC ratios and background recovery ratio are reached, except for the smallest spot for which an overestimation is observed after 20 iterations. The worst variations over the 10 repetitions were observed with the *MLEM* model for the two smallest spots. Furthermore,

4.4. RESULTS

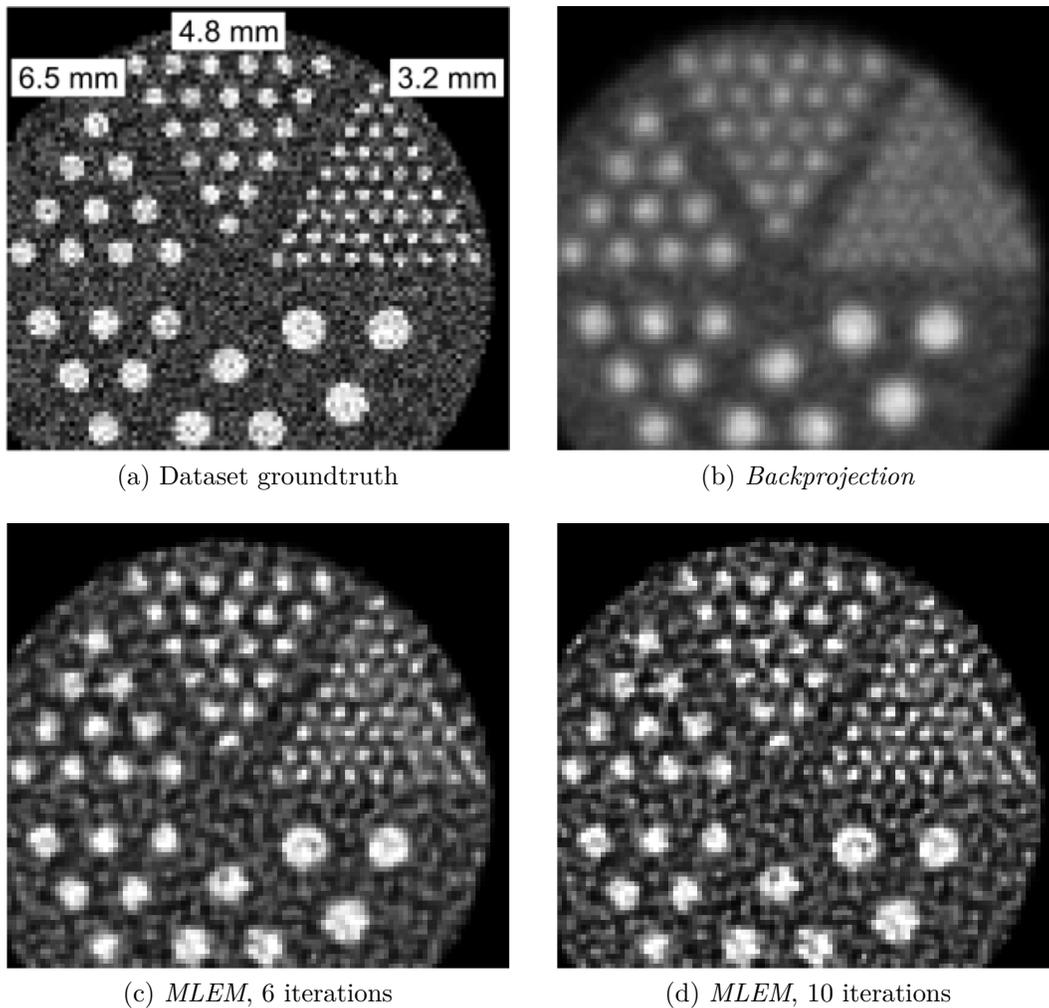


Figure 4.3 – Cropped version of four images built from one of the simulations, shown with the same linear gray scale: (a) true distribution of the coincidences events; (b) image reconstructed from the backprojection of the data using the TOF Gaussian kernel; (c) and (d) images obtained after 6 and 10 iterations, respectively, with the MLEM algorithm.

4.4. RESULTS

the image obtained at 10 MLEM iterations, see Fig. 4.3d, had already been much affected by the noise, making the progress in CRC ratio afterward less conclusive. The *Backprojection* model had the worst CRC ratios and background recovery ratio, as expected from the blurred image in Fig. 4.3b. However, it was also the most stable across repetitions which was expected with the choice of backprojection kernel. The *Extended* and $PADE_{\text{opt}}$ models both had a good start since they were initialized with the 6th iteration of the MLEM reconstruction. For the *Extended* model, the metrics in Fig. 4.4 worsened with iteration, stabilizing at values a little better than those of the *Backprojection* model. The $PADE_{\text{opt}}$ model achieved some gain in CRC ratio and background recovery ratio for the first few iterations and remained stable afterward. While it converged very rapidly (< 6 iterations) to stable values, it did not reach the optimal values for the two smallest spots, especially with the smallest one where it did not reach 80% of the true contrast recovery.

Fig. 4.5 compares the COV of the five smallest spots and the background for the four models. Only the first 40 iterations of 250 are shown since most of them are stable afterward except for the *MLEM* model where it continued to increase. The best model for this metric was the *Backprojection* model, most likely due to the smoothing effect of the TOF Gaussian kernel. The trends of the *Extended* model differed from what was observed with the CRC metric, here remaining mostly equivalent to the $PADE_{\text{opt}}$ model. The $PADE_{\text{opt}}$ model remained stable with iterations, suggesting that the gain in CRC was achieved without increasing much the noise. The *MLEM* model was notably more unstable than the other models across repetitions. At the 10th iteration, the image produced by the *MLEM* model was noisier than the one of the $PADE_{\text{opt}}$ model, especially in the background.

In Fig. 4.6, a zoomed version of four images obtained from one of the simulations are shown. It consists of the simulation groundtruth compared to images obtained with the $PADE_{\text{opt}}$, *Extended* and *MLEM* models. We chose the 40th iteration for the *Extended* model (Fig. 4.6b) since it was where the CRC ratios stabilized, and the 40th iteration of the $PADE_{\text{opt}}$ model (Fig. 4.6c) to emphasize that, even with far more iterations than the *MLEM*, the $PADE_{\text{opt}}$ model did not produce a highly noisy solution. The 10th iteration of the *MLEM* was chosen since it was where most of the spots CRC ratios were around 1.0. The *Extended* image has lower contrast and

4.4. RESULTS

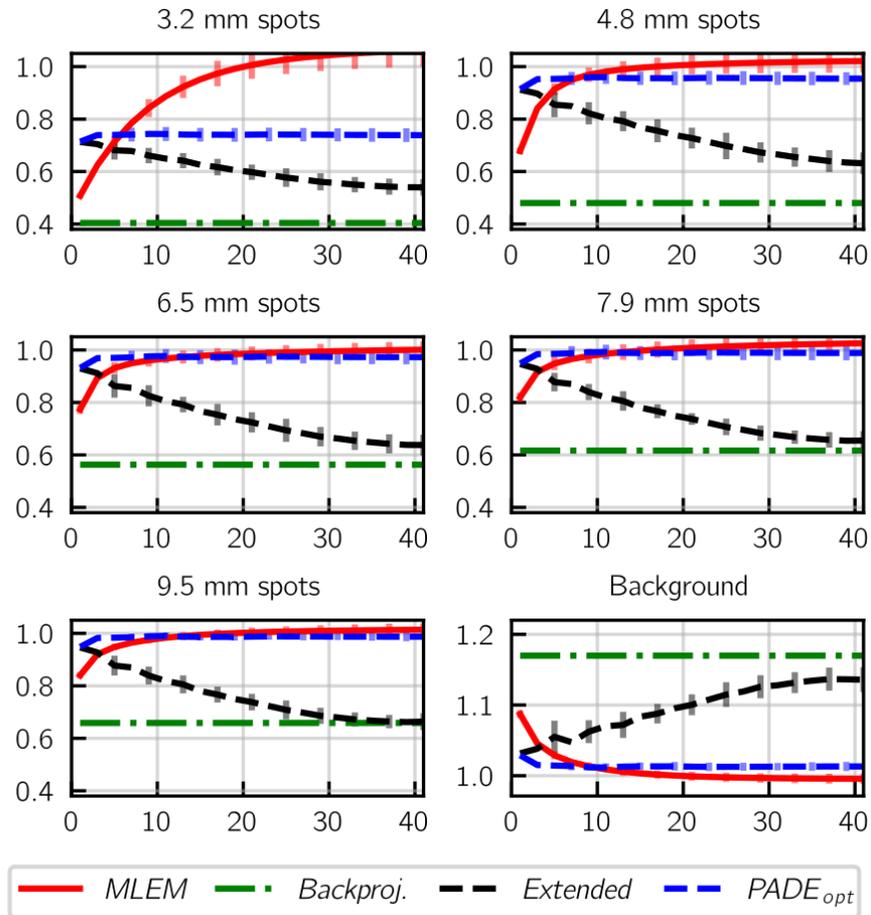


Figure 4.4 – The CRC ratio of the five smallest spots and the background recovery ratio (lower right) as a function of the number of iterations are shown for the four models. The values for the *Backprojection* model are displayed as horizontal lines since the algorithm is non-iterative. Error bars ($\pm 2\sigma$) show the variability over the ten repetitions. The error bars for the *Backprojection* model are too small to be visible.

4.4. RESULTS

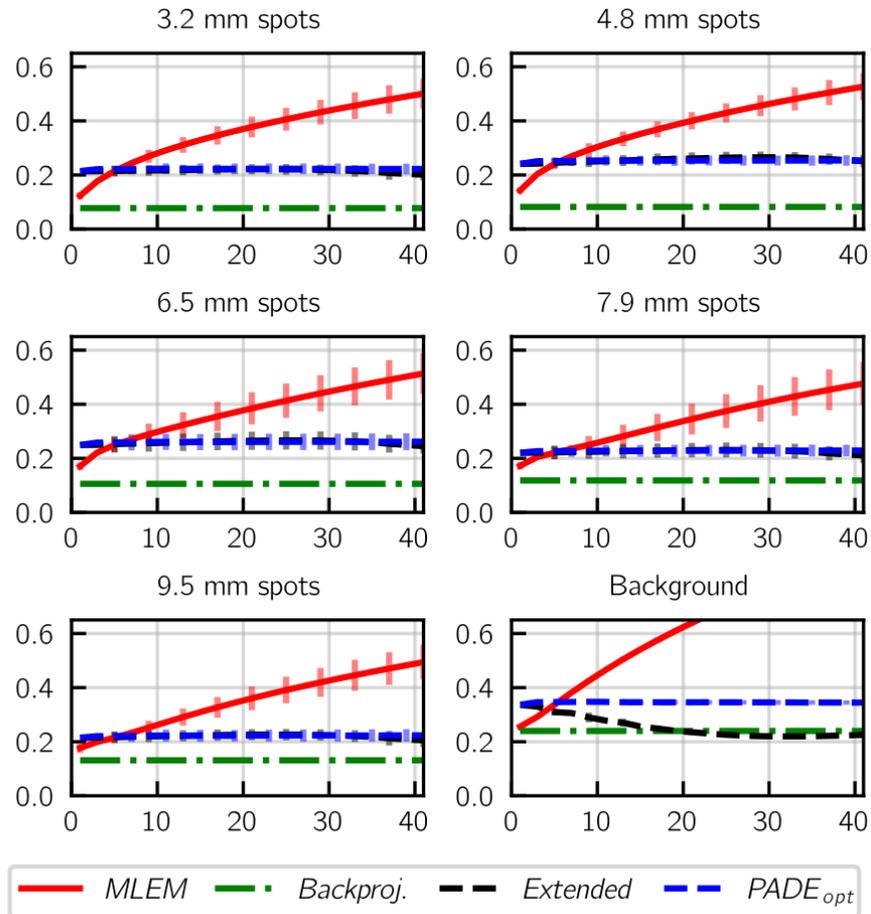


Figure 4.5 – The COV of the five smallest spots and the background as a function of the number of iterations are shown for the four models. Error bars ($\pm 2\sigma$) show the variability over the ten repetitions. The error bars for the *Backprojection* model are too small to be visible.

4.4. RESULTS

resolving power than the other models. This observation indicates that even with excellent TOF resolution, neglecting the UDE property has a detrimental effect on image contrast. The noise texture in the background of the $PADE_{\text{opt}}$ and $MLEM$ images, Fig. 4.6c and Fig. 4.6d respectively, was similar except in intensity. This highlights that the initialization of $PADE_{\text{opt}}$, shown in Fig. 4.3c, had a strong impact on the solution of the proposed model. The $PADE_{\text{opt}}$ image appears less noisy than the $MLEM$ image, which seems to enhance its resolving power of the spots. Even with far more iterations, the $PADE_{\text{opt}}$ image remained less noisy than the $MLEM$ image.

The projection-wise distribution of the counts inside one pixel is compared in Fig. 4.7 for the image obtained with 40 iterations of the $PADE_{\text{opt}}$ model ($\phi_{:,i}^{40}$) and the groundtruth ($\phi_{:,i}^*$) for one of the datasets. The compared pixel, i , was inside one of the 9.5 mm spots and it had 358 valid projections. $\phi_{:,i}^*$ consisted of zeros and ones, for a total of 24 counts. Fig. 4.7a shows the polar distributions of $\phi_{:,i}^*$ and $\phi_{:,i}^{40}$, relative to their expected value if they exactly followed the UDE property, for two choices of j_i^{ref} . The theoretical momentum, i.e., the momentum of a distribution that follows exactly the UDE property, would split these four polar distributions exactly in half. $\phi_{:,i}^*$ seems nearly evenly distributed on both sides of the theoretical momentum for both j_i^{ref} (see the red and green polar distributions). The same observation applies to $\phi_{:,i}^{40}$ (see the cyan and purple polar distributions). In other words, the momentum of $\phi_{:,i}^*$ and $\phi_{:,i}^{40}$ should be close to the theoretical momentum for those two j_i^{ref} , suggesting they follow a uniform distribution. $\phi_{:,i}^{40}$ was clearly not sparse, contrary to $\phi_{:,i}^*$, and we note that its values fluctuate around 1.0, which means that $\phi_{j,i}^{40} \approx (\sum_j \phi_{j,i}^{40})R_{j,i}$. This last observation suggests that the classical interpretation of the UDE property was strongly enforced with the $PADE_{\text{opt}}$ model. Fig. 4.7b shows the histograms of the values of $\mathcal{W}_i(\phi_{:,i}^{40}, j_i^{\text{ref}})$ and $\mathcal{W}_i(\phi_{:,i}^*, j_i^{\text{ref}})$ over the 30 sampled reference projections (j_i^{ref}). Note that values outside of the $[-0.5, 0.5]$ range are possible since the momentum was defined as a weighted sum and not a mean. The values of $\mathcal{W}_i()$ for the distributions shown in Fig. 4.7a were highlighted to provide a visual assessment of the metric. For example, $\mathcal{W}_i()$ indicated that the central tendency of the four polar distributions were different in amplitude and sign (the x position of the bin with a hatched pattern indicates the value of $\mathcal{W}_i()$ for the corresponding polar distribution color). While the

4.4. RESULTS

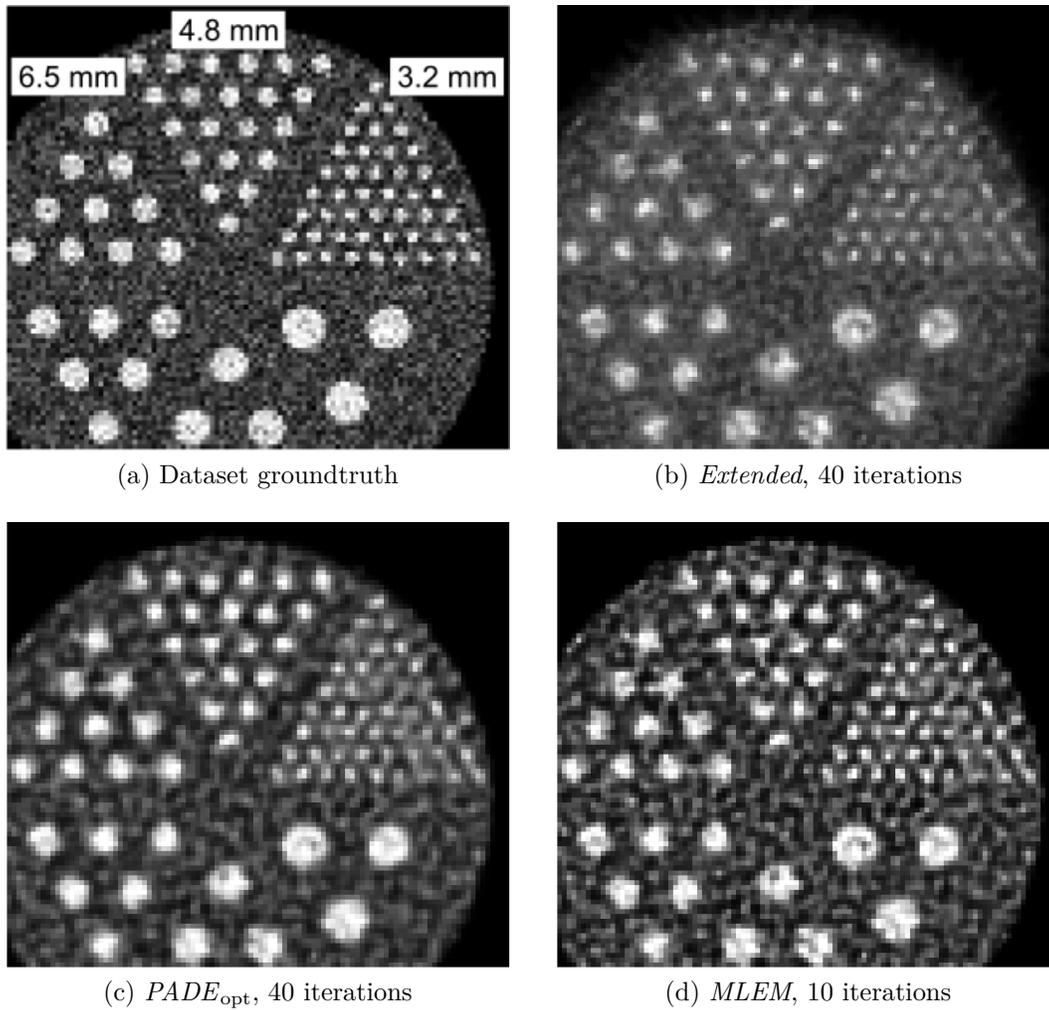


Figure 4.6 – Cropped version of four images built from one of the simulations, shown with the same linear gray scale: (a) true distribution of the coincidences events; (b) image reconstructed with the *Extended* model; (c) image reconstructed with the $PADE_{opt}$ model and (d) image reconstructed with the MLEM algorithm.

4.5. DISCUSSION

two histograms are mostly within the same range, the values associated to $\phi_{:,i}^*$ (blue) were more dispersed than those of $\phi_{:,i}^{40}$ (violet). Thus, $\mathcal{W}_i()$ shows that $\phi_{:,i}^{40}$ better follows the UDE property than $\phi_{:,i}^*$, which again suggests that the $PAD E_{\text{opt}}$ model strongly enforces the UDE property.

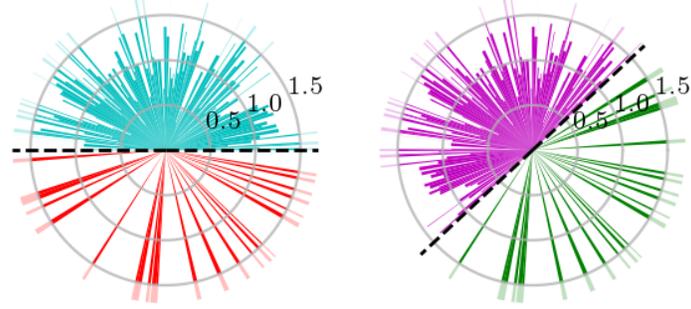
4.5 Discussion

The goal of this study was to demonstrate the potential of the PADE paradigm, enforcing the uniform distribution of emission (UDE) property, for the reconstruction of low counts ultra-fast TOF-PET acquisitions. The proposed implementation of the PADE approach, $PAD E_{\text{opt}}$, achieved similar CRC ratios as the *MLEM* model in most regions of interest with better noise property and its solutions were more stable. However, we can not conclude that it outperforms the classical log-likelihood PET reconstruction model, especially when looking at the CRC ratios obtained on the smallest spots. A closer look taken on the solution obtained with the $PAD E_{\text{opt}}$ model showed that the proposed model still enforces strongly the classical interpretation of the UDE property, i.e. $\phi_{j,i} \approx R_{j,i} \lambda_i$. Also, the performance of the *Extended* model showed that removing completely the UDE property from the reconstruction scheme is disadvantageous, even if ultra-fast TOF is available. These results suggest that the PADE approach is promising for ultra-fast TOF reconstruction of low-count acquisitions, but further investigation will be needed to ascertain its full potential, especially regarding the UDE penalization term.

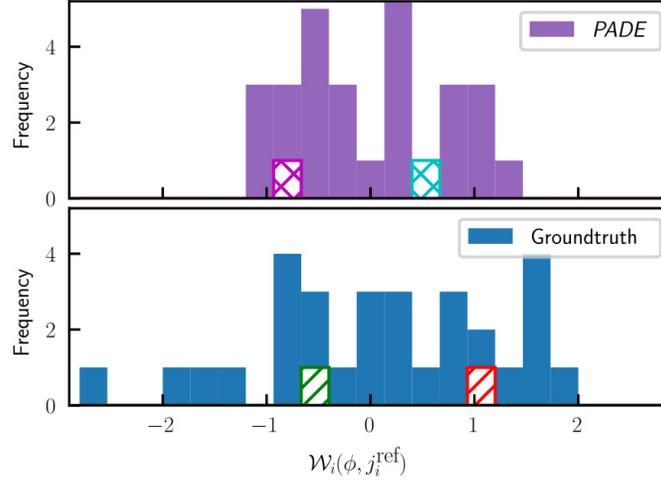
4.5.1 Review of the $PAD E_{\text{opt}}$ model

The MLEM algorithm, which implicitly enforces non-negativity and expected counts stability, provides quite good results in most cases, if stopped judiciously. Given its ease of use, it is understandable that other approaches for PET reconstruction often remain mostly academic. The requirement of finding the appropriate penalization weights γ_1 and γ_2 , which are most likely data-dependent, make the $PAD E_{\text{opt}}$ model less straightforward than the classical log-likelihood model. Since γ_2 is used to preserve the expected number of counts, its calibration can be automated by searching

4.5. DISCUSSION



(a) Polar distributions of $\phi_{:,i}^{40}$ (cyan and purple) and $\phi_{:,i}^*$ (red and green) for two choices of j_i^{ref}



(b) Value of $\mathcal{W}_i(\phi, j_i^{\text{ref}})$ for 30 j_i^{ref} for $\phi_{:,i}^{40}$ and $\phi_{:,i}^*$

Figure 4.7 – Comparison of $\phi_{:,i}^{40}$ and $\phi_{:,i}^*$ for one of the datasets. ϕ^{40} is the 40th iteration of the $PADE_{\text{opt}}$, ϕ^* is the dataset groundtruth and i is the index of a pixel inside a 9.5 mm spot. $\phi_{:,i}^*$ is composed of ones and zeros and $\sum_j \phi_{j,i}^* = 24$. (a) shows their polar distributions, relative to their expected value if they followed exactly the UDE property, for two choices of j_i^{ref} , shown as a dashed black line. The \tilde{j} th bar is equal to 1.0 if $\phi_{\tilde{j},i} = (\sum_j \phi_{j,i})R_{\tilde{j},i}$. The cyan and purple distributions are from $\phi_{:,i}^{40}$ while the red and green ones are from $\phi_{:,i}^*$. For easier comparison, $\phi_{:,i}^{40}$ and $\phi_{:,i}^*$ are shown in the same graph. The parts that exceed 1.5 were shaded to indicate that their full height might not be visible. (b) shows the values of $\mathcal{W}_i(\phi, j_i^{\text{ref}})$ for the 30 j_i^{ref} when applied to $\phi_{:,i}^{40}$ (top) and $\phi_{:,i}^*$ (bottom). The values of $\mathcal{W}_i(\phi, j_i^{\text{ref}})$ for the two j_i^{ref} illustrated in (a) were added with their respective color. The hatching pattern x was used for $\phi_{:,i}^{40}$ while the slash pattern was used for $\phi_{:,i}^*$.

4.5. DISCUSSION

the smallest value that enforces this property. However, the weight factor enforcing UDE, γ_1 , is likely to pose a challenge, as it is the case for other PET algorithms that include a regularization scheme [139]. Further investigation is required to understand how critical is the calibration of γ_1 and its dependence to the data. The solution proposed for the maximum *a posteriori* model in [144], where an automated calibration was proposed, might be applicable for the $PADE_{\text{opt}}$ model.

The TOF-less log-likelihood model was underdetermined in this study (8,544 projections vs. 16,384 pixels). While our choice of TOF binning does increase the system sampling well beyond the number of pixels, it does not ensure that the resulting system is overdetermined. We expect that the $PADE_{\text{opt}}$ model would perform better with a scanner having more projections. Indeed, the freedom provided by relaxing the UDE property should shine when the number of valid projections is far larger than the number of counts in a voxel. However, the computational burden increases with the number of projections, which has limited our capability to calibrate the $PADE_{\text{opt}}$ model on scanners with more detectors. For both the $PADE_{\text{opt}}$ model and the *MLEM* model, the 3.2 mm spots were mostly resolved even with detectors being 8 mm in width. This was shown possible with the *MLEM* algorithm [185] and it is reassuring that the PADE approach seems to share the same feature. Yet, these small structures combined with a low-count acquisition have posed a challenge for the *MLEM* model. This is highlighted by its CRC ratio, where a value of 1.0 is reached briefly before being overestimated, well after the noise started to significantly spoil the image. Thus, comparison of the models using the CRC of the smallest spot is less straightforward and the *MLEM* model might not be an adequate baseline in that case.

The increase in degrees of freedom provided by the PADE paradigm combined with the interplay between the three terms in (4.6) also means that the hyperparameters have a significant impact on the optimal solution of the model, which can deviate significantly from the groundtruth. Thus, an automated study of several hyperparameters based on one quality metric can be misleading and a reduction of the number of unknowns was required. We simplified the study by defining a phantom with only two level of concentrations: the background with a low value and the spots with a high value. Thus, the threshold in (4.8) only needed to be able to distinguish

4.5. DISCUSSION

these two activity levels. As for the value of the ω_i , they were mostly applied to pixels inside the spots, due to the threshold and the initialization. Their impact was therefore limited to a subset of pixels that should have similar number of counts. Even if the optimal ω was not directly the number of counts per pixels, this was compensated by γ_1 since it was calibrated to achieve the best performance.

We had observed that having $\omega_i \approx \sum_j \phi_{j,i}^*$, with ϕ^* being the groundtruth, provided encouraging results. However, ϕ^* being unknown in practice, we opted to update ω with the previous iteration (see (4.8)) and use a low iteration MLEM to initialize the reconstruction (see (4.9)). While this approach makes it possible for ω to reach the desired value, it also means that the objective function is modified at each iteration. Considering that the L-BFGS-B algorithm employs past iterations to create an approximation of the Hessian matrix of the objective function, it is possible that its convergence properties are weakened or lost. Nevertheless, the $PAD E_{\text{opt}}$ model was initialized with a pretty good first guess, which might limit the impact of modifying ω on the solver. The stability of the CRC ratios and COV over iterations for the $PAD E_{\text{opt}}$ model goes on longer than the ten iterations that the L-BFGS-B algorithm uses for the Hessian approximation. This suggests that the solution obtained with the current iterative scheme is optimal for the $PAD E_{\text{opt}}$ model. Moreover, since only a low iteration MLEM is needed with ultra-fast TOF to discern most structures, it might be possible to design an automatic criterion that is independent of the groundtruth. Further investigations will be required to evaluate the impact of initialization on the performance of the $PAD E_{\text{opt}}$ model. Lastly, another choice of general solver might provide a better behavior. For example, the ADMM algorithm breaks the optimization problem into smaller ones that are easier to solve and it might be more efficient at dealing with a model defined as three terms competing with each other [20, 193].

4.5.2 Potential of the PADE paradigm

The main novelty of the proposed model is in the interpretation the UDE property which, in the classical log-likelihood model, is enforced as $\phi_{j,i} = R_{j,i} \lambda_i, \forall j, i$ with the system matrix. The goal of $\mathcal{V}_i()$ is to promote solutions that follow the UDE prop-

4.5. DISCUSSION

erty without requiring each $\phi_{j,i}$ to be close to its theoretical expected value ($R_{j,i}\lambda_i$). This is of particular interest when the number of counts per pixel is low. The implementation of $\mathcal{V}_i()$ in (4.4) uses the fact that the momentum of an infinitely sampled circular uniform distribution should be at the center of its domain for any choice of j_i^{ref} . The momentum is a central tendency metric enabling the characterization of a pixel emission distribution as a whole, without relying on the individual values of $\phi_{j,i}$. However, the proposed implementation of $\mathcal{V}_i()$ is cumbersome in terms of computational resources even with 30 j_i^{ref} . Further investigation will be needed to simplify or to improve $\mathcal{V}_i()$ in terms of flexibility over the weights. The threshold applied on ω in (4.8) is used to ensure that $\mathcal{V}_i()$ does not overshadow the log-likelihood term for pixels with only a few counts. It remains to be shown that this implementation of $\mathcal{V}_i()$ is efficient for the PADE paradigm.

The analysis of Fig. 4.7 seems to indicate that the proposed implementation of the PADE approach enforced something akin to the classical interpretation of the UDE property ($\phi_{j,i} = R_{j,i}\lambda_i$). While this could be due to a lack of flexibility from $\mathcal{V}_i()$ (that is, it still mainly promotes the classical interpretation of the UDE property), there is another probable explanation. The proposed model is initiated using (4.9) which is based on the classical interpretation of the UDE property. Thus, it is possible that the observations made in Fig. 4.7 are caused by the reconstruction model being underdetermined and that the initialization projection-wise pattern, i.e. $\{\phi_{:,i}^0\}_1^J$ remains, in parts, similar over the iterations. As claimed in section 4.5.1, the camera configuration studied here is clearly underdetermined in its TOF-less form, which could be handled by having a camera configuration with more detectors. However, the size of ϕ would also grow with the number of detectors, albeit less quickly since the number of deactivated parameters (see (4.7)) would also increase. In other words, it is possible that, even with ultra-fast TOF, the parameterization of ϕ provides too many degrees of freedom for the data fit term, i.e., the log-likelihood, to promote solutions that are akin to the groundtruth. Thus, a better correspondence to the groundtruth could be expected if sparse solutions were enforced, which might be possible with ultra-fast TOF. The simplest approach would consist of using a voxel-wise sparsity penalty term, but the calibration would then be an even more complex interplay between the strength of each term. Algorithmic approaches to enforce sparsity,

4.6. CONCLUSION

such as FISTA [17], might be preferable, if it can be adapted to the PADE model. Integer optimization is another alternative that might benefit the proposed model. The parameterization of the PADE model enables a more accurate use of the integer nature of counts by circumventing the $R_{ji}\lambda_i$ approximation in the log-likelihood term. While the number of variables for the PADE model is definitely in the high end for integer programming, multiple heuristic methods have been successfully developed for diverse integer optimization problems and an in-depth investigation of its state-of-the-art might provide fruitful solutions [61, 84]. Other approaches could also be investigated, such as origin ensembles that was already applied to TOF-PET reconstruction [216] or machine learning methods which have also shown their potential for PET reconstruction [57].

We expect that the PADE model would perform even better for 3D reconstructions. The histogram being even sparser in 3D, more valid projections could be removed for each voxel. Thus, the resulting model should be easier to solve for 3D reconstructions. In this study, the mean percentage of valid projections that can be removed for pixels inside the phantom was around 50%, even though the number of detectors was low (320 for one ring of a clinical size scanner). If we double the number of detectors, the mean percentage rises to 80%, which results in 10% less valid projections being kept than the previous scanner (50% of ≈ 320 vs 80% of ≈ 640).

4.6 Conclusion

The foundations of a new approach, Parameterizing the Angular Distribution of Emission (PADE), have been developed to deal with the difficulties associated with low counts in PET reconstruction, particularly in the context of ultra-fast TOF resolution. The PADE approach offers greater degrees of freedom than the classical log-likelihood model by relaxing the interpretation of the uniform distribution of emission, usually encoded in the system matrix. This increases the number of variables significantly, which cannot be exploited fully in a classical PET setting. Ultra-fast TOF reconstruction with low counts represents a best case scenario for the PADE approach since the number of variables can be reduced by the excellent TOF resolution without loss in degrees of freedom. The model implemented in this paper

4.7. ACKNOWLEDGMENTS

provides some gains in image quality, albeit limited, over the log-likelihood model, which constitutes a proof of concept of the PADE approach and thus suggests that this new approach has potential benefits warranting further investigations. The core idea of the PADE approach is promising and we believe that an efficient and stable implementation of this idea can be achieved.

4.7 Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Jean-Baptiste Michaud for providing access to his allocated computational cluster resources.

4.8 Compléments

Cette section regroupe des commentaires supplémentaires sur l'article qui complètent la discussion de ces résultats pour la thèse. Ils sont regroupés en thèmes plus ou moins connectés entre eux.

Pour commencer, deux extensions possibles de l'approche PADE sont discutées (section 4.8.1). Ensuite, la section 4.8.2 revisite la méthodologie utilisée pour l'étalonnage du modèle afin d'élaborer sur ses avantages et ses limitations pour le problème abordé. Puis, une brève rétroaction sur les choix de paramètres de simulation et de reconstruction est faite dans la section 4.8.3. Une description brève des différentes implantations de l'approche PADE testées ou considérées est présentée dans la section 4.8.4. Pour finir, des idées d'amélioration pour l'approche PADE sont présentées à la section 4.8.5.

4.8.1 Remarques supplémentaires sur l'approche PADE

Certaines réflexions sur l'approche PADE ont été omises de l'article afin de ne pas diluer son message principal. Cependant, il est pertinent de les mentionner dans cette thèse afin de bien cerner le contexte dans lequel cette approche semble pertinente.

Une réflexion valide serait l'intérêt d'étendre la paramétrisation pour inclure le domaine du TDV discret. Cependant, cette extension augmenterait considérablement le nombre de variables et l'augmentation serait corrélée avec le nombre de segments TDV, alors il est fort probable que le modèle résultant de cette paramétrisation soit fortement sous-déterminé. De plus, il faudrait ajouter une autre pénalité au modèle afin de représenter la distribution gaussienne de l'information TDV ce qui complexifierait davantage le modèle. Donc, cette approche ne serait pas bénéfique, selon nous, pour le problème de reconstruction d'images TEP.

La résolution TDV nécessaire pour que l'approche PADE soit viable est une autre question d'intérêt. Tout d'abord, l'interdépendance des voxels augmenterait avec la dégradation de la résolution TDV. De plus, le pourcentage de paramètres qui pourrait être désactivé trivialement par la rétroprojection des données diminuerait. Ainsi, les bénéfices d'avoir augmenté le nombre de degrés de liberté pourraient devenir inexploitable à cause de l'imprécision statistique des données. Dans le cas limite de

4.8. COMPLÉMENTS

la reconstruction sans TDV, il est facile de se convaincre que cette approche ne serait pas viable en observant que le nombre de contraintes (J) serait considérablement inférieur au nombre de variables ($\approx J\sqrt{I}$). Considérant les résultats présentés dans ce chapitre, il semble probable que l'approche PADE nécessite une résolution TDV proche de la taille des détecteurs pour être viable en reconstruction d'images TEP.

4.8.2 Étalonnage du modèle proposé

Le grand nombre de degrés de liberté de l'approche PADE et le fait que la pénalisation sur l'uniformité de la distribution des émissions (UDE) est indépendante de l'adéquation aux données sont à l'origine de la complexité à déterminer le potentiel d'un modèle d'intérêt. En effet, ces caractéristiques font que la solution optimale d'un choix de modèle peut être très différente de la vraie distribution, i.e. la vérité terrain, qui est à l'origine du jeu de données. De plus, les images TEP avec peu de coïncidences sont naturellement bruitées dans le sens que la valeur des voxels de la vérité terrain varie pour deux répétitions de la même acquisition. Étudier l'approche PADE avec des acquisitions qui ont beaucoup de coïncidences aurait été peu instructif puisque l'hypothèse à valider est que la pénalisation de la propriété UDE est mieux adaptée que l'approche standard, i.e. l'inclure dans la matrice système, pour les acquisitions avec peu de coïncidences. Dans ce qui suit, un bref retour est fait sur nos choix pour la méthodologie de l'étude et les difficultés d'étalonner un modèle d'intérêt.

La mire est, selon nous, adéquate pour caractériser la performance d'un algorithme dans le cas de reconstruction avec peu de coïncidences. En effet, le biais observé dans la littérature est dans les zones avec une faible activité, i.e. nombre d'annihilations, et est causé par la présence de structures avec une haute activité. De plus, dans l'exemple présenté dans l'article, la taille des détecteurs est de 8 mm, alors la capacité de distinguer les structures de 3.2 mm permet de confirmer que l'approche PADE préserve l'aspect bénéfique du TDV sur la résolution spatiale. Les autres structures de dimensions supérieures à 4 mm servent à analyser la performance des algorithmes du point de vue du recouvrement de contraste des zones avec beaucoup d'activités. Ainsi, la mire permet d'analyser les différentes facettes du problème d'intérêt.

Présentement, l'implantation de l'approche PADE nécessite l'étalonnage les hy-

4.8. COMPLÉMENTS

perparamètres γ_1 , γ_2 et $\{\omega_i\}_1^I$. Même en ignorant les $\{\omega_i\}_1^I$, les valeurs de γ_1 et γ_2 devraient probablement être adaptées dans le processus itératif. Par exemple, la pénalité sur la cohérence du nombre de coïncidences a pour objectif d'imposer une contrainte d'égalité, ce qui est habituellement accompli en augmentant progressivement son poids dans le processus itératif. L'initialisation par une solution obtenue par l'algorithme MLEM a pour but de contourner cette étape. De plus, ce choix est sensé pour l'approche PADE: le modèle de log-vraisemblance a déjà fait ses preuves pour l'imagerie TEP dans des circonstances typiques et l'approche PADE devrait le rendre plus robuste aux acquisitions avec peu de coïncidences. Toutefois, le choix d'initialisation devient alors une autre variable à considérer dans l'étalonnage du modèle. Pour tenir compte de la variabilité de la vérité terrain qui est induite par le peu de coïncidences, la performance sur dix répétitions est utilisée pour déterminer les hyperparamètres optimaux pour implanter le PADE. Ainsi, la méthodologie d'étalonnage proposée dans ce travail devrait être adéquate pour évaluer le potentiel d'une implantation du PADE pour le problème d'intérêt. Cependant, le fardeau en ressources computationnelles pour l'étalonnage est important et représente un goulot d'étranglement dans l'exploration de différentes implantations de cette approche. Malgré tout, une fois que l'implantation optimale est cernée, nous sommes convaincus qu'il sera possible de la simplifier et ainsi faciliter son étalonnage.

Le plus grand obstacle à l'exploration de différentes implantations était leur étalonnage. Même avec les critères d'exclusions de cas pathologiques utilisés dans ce travail, il subsistait des cas particuliers qui nécessitaient une validation manuelle des images reconstruites. Un exemple d'artéfact est présenté à la figure 4.8a où l'interaction entre les pénalités a causé la génération d'un anneau autour de la mire. Un autre facteur qui complique cette étape est le fait que l'approche PADE utilise la log-vraisemblance pour l'adéquation aux données alors qu'elle est reconnue pour converger vers des solutions bruitées, surtout avec des acquisitions qui ont peu de coïncidences. Ainsi, il serait désavantageux d'ignorer l'évolution des critères de performance au fil des itérations puisqu'il est acceptable, au stade de l'exploration, de faire comme l'algorithme MLEM et d'arrêter prématurément le processus de reconstruction à un moment "judicieux". Ajouter un terme de régularisation aux deux modèles étudiés dans cet article aurait permis de contourner ce problème, mais cet ajout, comportant au moins un

4.8. COMPLÉMENTS

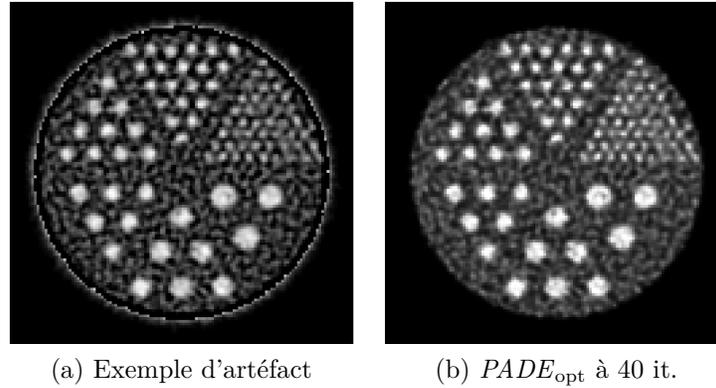


Figure 4.8 – L'image en (a) est un exemple d'artéfact possible dans l'étalonnage d'une implantation de l'approche PADE. Dans ce cas-ci, il semblerait que l'adéquation aux données et/ou la métrique UDE empêchaient l'ajout de coïncidences dans la mire et que la métrique de cohérence du nombre de coïncidences s'est retrouvée à les ajouter en périphérie de la mire. L'image en (b) est obtenue avec 40 itérations de $PADE_{\text{opt}}$.

hyperparamètre supplémentaire, aurait complexifié davantage l'étalonnage des implantations du PADE.

En résumé, la recherche de l'implantation optimale de l'approche PADE est une tâche complexe par sa construction, mais aussi par la nature du problème étudié. La méthodologie utilisée dans ce travail est adéquate pour évaluer le potentiel d'une implantation du PADE, mais il reste de la place à l'amélioration pour permettre l'exploration efficace de plusieurs idées d'implantations.

4.8.3 Paramètres de simulation et des reconstructions

Les paramètres de simulation et la méthodologie d'approximation des matrices P et R sont semblables à ceux de l'étude présentée dans le chapitre 3. Ainsi, ils devraient être adéquat pour cette étude selon la discussion présentée dans les sections 3.7.3 et 3.7.4.

Les seuls nouveaux éléments dans ce chapitre sont la matrice Q et l'évaluation de la métrique UDE. La matrice Q est obtenue de la même manière que la matrice P outre que l'information géométrique y est ignorée. Ainsi, il suffit de changer les $R_{j,i} \neq 0.0$ pour des 1.0 afin d'évaluer cette matrice. Alors, la précision de la matrice

4.8. COMPLÉMENTS

Q est équivalente à celle de la matrice P . De son côté, l'évaluation de la métrique UDE pour un pixel i repose sur $R_{:,i}$. Donc, l'approximation de ces éléments est suffisamment précise pour cette étude.

4.8.4 Implantation de l'approche PADE

L'implantation de l'approche PADE proposée dans ce chapitre n'est pas la première qui a été testée et elle peut probablement être améliorée, que ce soit en termes de performance ou de robustesse. Dans ce qui suit, les différentes implantations que nous avons testées sont présentées afin de garder des traces de ces tentatives et nous présentons des idées qui n'ont pas pu, ou seulement très peu, être testées. Ainsi, cette section devrait être utile pour guider une éventuelle continuation de l'étude de l'approche PADE. Les modèles considérés ont tous la forme présentée en (4.6), alors ces composantes sont discutées indépendamment. D'abord, ce sont les métriques de l'UDE qui sont exhibées. Ensuite, un retour est fait sur la métrique de cohérence avec le nombre de coïncidences. Pour finir, une description succincte des tentatives d'imposer des solutions éparses ou entières est présentée.

Métrique de la propriété UDE

D'autres métriques que celle présentée à l'équation (4.3) ont été testées pour représenter la propriété d'uniformité de la distribution des émissions (UDE). Elles ne prennent pas en considération l'ordre dans lequel les projections partitionnent le domaine d'émission des pixels, alors elles sont beaucoup plus simples à calculer. Elles avaient été testées en supposant que transférer la propriété UDE de la matrice système à un terme de pénalité était suffisant pour obtenir un modèle efficace pour les reconstructions avec peu de coïncidences. En effet, l'objectif premier de l'approche PADE est d'éviter que l'approximation $P_{j,i}^t \lambda_i$ soit utilisée dans le terme d'adéquation aux données.

Les métriques testées peuvent être regroupées en deux groupes. Le premier consistait à comparer directement la distribution de $\phi_{:,i}$ à sa distribution théorique selon

4.8. COMPLÉMENTS

la propriété UDE à l'aide d'une norme. La métrique avait alors la forme

$$\mathcal{U}(\phi) = \sum_i \omega_i \left\| \phi_{:,i} - R_{:,i} \sum_j \phi_{j,i} \right\|_k, \quad (4.10)$$

où k définit le choix de norme. Le deuxième groupe était une tentative de rendre la métrique indépendante des $\{\lambda_i\}_1^I$ dans le but de simplifier l'étalonnage des $\{\omega_i\}_1^I$. Ainsi, la comparaison était faite sur les ratios de la distribution au lieu de leur valeur. La métrique était ainsi définie comme étant

$$\mathcal{U}(\phi) = \sum_i \omega_i \left\| R_{:,i} - \frac{\phi_{:,i}}{\sum_j \phi_{j,i} + \epsilon} \right\|_k, \quad (4.11)$$

où ϵ est une petite valeur afin d'éviter les divisions par zéro et k le choix de norme. Pour ces deux groupes, nous avons essayé les normes typiques, soit l_1 , l_2 - l_1 et l_2 , et quelques normes plus exotiques (e.g. $l_{1.5}$) dans une tentative d'obtenir une métrique qui fonctionnerait adéquatement avec la log-vraisemblance.

Au final, aucune de ces métriques ne semblait produire un modèle efficace pour la reconstruction TEP avec peu de coïncidences. Or, ces métriques ont toutes le même défaut de ne pas prendre en compte la distribution angulaire des coïncidences. La métrique décrite à l'équation (4.3) est le résultat de notre désir de pallier à cette lacune.

Cohérence avec le nombre de coïncidences

Dans nos premières tentatives, il n'y avait pas de pénalisation pour forcer cette propriété dans les images reconstruites. L'hypothèse était que la métrique d'adéquation aux données allait, par construction et à condition que γ_1 ne soit pas trop grand, garantir cette propriété. Malheureusement, nos résultats préliminaires indiquaient que lorsque γ_1 était suffisant fort pour affecter le modèle, une augmentation importante et incohérente du nombre d'annihilations dans la solution obtenue était observée. Bien entendu, cette observation indique seulement la nécessité d'imposer cet *a priori* avec les métriques UDE que nous avons considérées et non pour toute implantation de l'approche PADE.

La métrique définie à l'équation (4.5) compare directement le nombre de coïnci-

4.8. COMPLÉMENTS

dences détectées avec le nombre de coïncidences dans l'histogramme théorique de ϕ (i.e. $Q\phi$). Sa dérivée est la même pour tous les $\phi_{j,i}$ ce qui fait que, tel un régime communiste, elle encourage équitablement toutes les variables à augmenter ou à diminuer de valeur. Toutefois, une mesure en TEP suit une distribution de Poisson, alors la fonction d'erreur des voxels est non-stationnaire dans l'image [114, 191]. Alors, l'effet de la pénalité varie selon la valeur théorique du voxel ce qui risque d'engendrer des biais variables dans l'image. Il serait avantageux de pouvoir exploiter la distribution des coïncidences dans $\{y_j^t\}_{1,1}^{J,T}$ afin de mieux cerner les valeurs probables des voxels. Or, la paramétrisation par ϕ permet d'éclater la propriété de cohérence avec le nombre de coïncidences selon les projections sans TDV, c'est-à-dire que

$$\begin{aligned} \sum_{t,j,i} P_{j,i}^t \lambda_{j,i} = \sum_{t,j} y_j^t &\implies \sum_{t,i} Q_{j,i}^t \phi_{j,i} = \sum_t y_j^t, \forall j \\ &\iff \sum_i \phi_{j,i} = \sum_t y_j^t, \forall j \end{aligned} \quad (4.12)$$

où la dernière relation découle de $\sum_t Q_{j,i}^t = 1, \forall j, i$. Notez que cette transformation ne peut pas être étendue aux segments TDV des TDRs puisque la contribution de $\phi_{j,i}$ dans y_j^t est approximée par $Q_{j,i}^t \phi_{j,i}$. La pénalité de cette nouvelle interprétation de la cohérence avec le nombre de coïncidences pourrait alors être

$$\mathcal{H}(\phi) = \sum_j \rho_j \left(\sum_i \phi_{j,i} - \sum_t y_j^t \right)^2, \quad (4.13)$$

où les $\{\rho_j\}_1^J$ sont les poids associés aux projections sans TDV. Toutefois, cette approche nécessite d'étalonner les $\{\rho_j\}_1^J$ ce qui complexifierait davantage le modèle. Afin de contourner ce problème, la norme infinie a aussi été considérée, c'est-à-dire

$$\mathcal{H}(\phi) = \max_j \left| \sum_i \phi_{j,i} - \sum_t y_j^t \right|. \quad (4.14)$$

Cette fonction est non différentiable ce qui pourrait affecter les propriétés de convergence de l'algorithme L-BFGS-B. Cependant, une approximation lisse de cette métrique pourrait être suffisante pour régler ce problème [6].

L'ajout explicite de la propriété de cohérence avec le nombre de coïncidences dans

4.8. COMPLÉMENTS

le modèle PADE semble nécessaire pour les implantations que nous avons testées. L'utilisation d'un terme de pénalisation est une technique simple à implanter pour imposer cette propriété, mais elle complexifie l'étalonnage du modèle. Outre les propositions précédentes, d'autres techniques existent en optimisation mathématique pour faire respecter une contrainte d'égalité et elles ont peut-être des propriétés bénéfiques pour l'approche PADE. Par exemple, les méthodes d'optimisation décomposables, e.g. ADMM [193], semblent être des candidats de choix pour l'approche PADE qui modélise, pour les implantations que nous avons explorées, un compromis entre trois métriques.

D'autres *a priori*

Dans l'étude présentée dans ce chapitre, la vérité terrain, ϕ^* , est composée à $\approx 98.8\%$ de zéros et la rétro-projection permet de mettre à zéro $\approx 70\%$ des $\phi_{j,i}$ à l'initialisation. Alors, il reste encore beaucoup de $\phi_{j,i}$ qui devraient être à zéro et il serait possiblement avantageux d'inclure dans le modèle le fait que la solution est éparse. En fait, imposer des solutions entières serait aussi une idée intéressante puisque ça correspondrait à la nature de l'imagerie TEP. On a donc tenté d'améliorer l'implantation du PADE présentée dans ce chapitre à l'aide de ces deux *a priori*.

Dans les deux cas, l'*a priori* a été inclus dans le modèle par l'ajout d'un terme de pénalisation avec un poids global (γ_3). La première tentative avait pour but d'avantager les solutions éparsees en utilisant la norme l_1 ce qui donne le terme de pénalisation

$$\mathcal{D}(\phi) = \sum_{j,i} |\phi_{j,i}|. \quad (4.15)$$

Ainsi, un γ_3 adéquat devrait avantager un grand nombre de $\phi_{j,i}$ à être égaux à zéro. La deuxième tentative visait à obtenir des solutions composées de 0 et de 1. Notez que la majeure partie des $\phi_{j,i} \neq 0$ ont une valeur de 1, alors nous supposons que cette restriction, relativement à chercher des solutions composées de nombres entiers, a des conséquences négligeables sur l'efficacité du modèle. La métrique utilisée est

$$\mathcal{D}(\phi) = \sum_{j,i} (\phi_{j,i}) (1.0 - \phi_{j,i}) \quad (4.16)$$

4.8. COMPLÉMENTS

et les contraintes ont été changées de $0 \leq \phi_{j,i}, \forall j, i$ à $0 \leq \phi_{j,i} \leq 1, \forall j, i$ afin de se conformer au domaine d'intérêt de cette métrique. Ainsi, un γ_3 suffisamment grand force les $\phi_{j,i}$ à être égaux à 0 ou 1.

L'ajout d'une autre pénalité au modèle augmente sa complexité, alors les tests ont été faits en supposant que γ_3 pouvait être étalonné indépendamment du reste des paramètres. Ainsi, γ_1 et γ_2 ont été fixés à 100.0 et 10.0, respectivement, et une plage de valeur de γ_3 a été testée. En bref, les résultats obtenus étaient peu convaincants: soit que la pénalité était insuffisante pour imposer l'*a priori* d'intérêt, soit que quelques pixels se retrouvaient avec des concentrations fortement surestimées. Une explication plausible de ces résultats pour la pénalité de l'équation (4.15) est que les propriétés de convergence de l'algorithme L-BFGS-B ont été affectées considérablement par le fait que cette pénalité ne soit pas différentiable [6]. Si c'est bien le cas, une approximation lisse de la norme l_1 , e.g. $\sqrt{\delta + x^2}$ avec δ suffisamment petit, permettrait de contourner ce problème. Une autre possibilité est que l'utilisation d'un poids unique (γ_3) n'est pas suffisante pour ce problème et qu'il faudrait des poids dédiés pour chaque pixel ou pour chaque $\phi_{j,i}$. Cependant, un tel ajout augmenterait considérablement la complexité du modèle et donc son étalonnage. Dans tous les cas, l'étude de ces ajouts était préliminaire, alors il serait hâtif de conclure sur ces résultats. Pour ces raisons, ces tests n'ont pas été mentionnés dans l'article. Les domaines de l'optimisation éparses et en nombres entiers sont vastes, alors il est fort probable qu'une revue de ceux-ci permettrait de trouver une technique qui est adéquate pour l'approche PADE.

4.8.5 Perspectives pour l'approche PADE

Les différentes implémentations de l'approche PADE que nous avons explorées ont été présentées dans les sections précédentes. Dans ce qui suit, nous présentons des idées qui semblent avoir du potentiel, mais que nous n'avons pas pris le temps d'explorer.

Par la nature même de l'imagerie TEP, il est sensé d'imposer que les solutions soient des nombres entiers et cette observation est d'autant plus véridique pour l'approche PADE. En effet, dans un contexte d'acquisition avec peu de coïncidences, l'image recherchée est très éparses pour la paramétrisation utilisée dans cette approche.

4.8. COMPLÉMENTS

Comme discuté dans la section précédente, des techniques naïves d'imposer des solutions éparses et/ou en nombres entiers ont été testées et elles ont eu peu de succès. Cependant, les domaines de l'optimisation par nombres entiers et de l'optimisation éparses sont vastes, alors il est prématuré de renoncer à ces approches pour améliorer le conditionnement de l'approche PADE. De plus, une résolution ultra-précise en TDV permet de restreindre fortement le nombre de candidats (i.e. voxels) pour chacune des coïncidences, alors le nombre de variables, qui est grand relativement aux problèmes classiques de ces domaines, pourrait ne pas être un facteur limitant. Dans le même ordre d'idée, une méthode basée sur l'approche par ensembles d'origine, décrite à la section 1.3.4, aurait beaucoup de potentiel puisqu'elle travaille, par construction, avec des solutions en nombres entiers.

Une autre approche qui mérite d'être considérée est l'utilisation d'un réseau de neurones artificiels pour encoder la pénalité UDE. Un des avantages notables de cette approche est sa capacité de représenter des métriques qui sont difficiles à définir mathématiquement. Ainsi, elle représente un outil intéressant pour définir la pénalité UDE. En effet, le but de cette pénalité est de favoriser les solutions qui suivent la propriété UDE si le nombre de coïncidences est suffisant, ce qui demande quelques acrobaties à définir et à étalonner, comme discuté dans la section 4.8.4. De plus, une résolution ultra-précise en TDV atténue considérablement l'interdépendance des voxels, alors il semble possible de découpler la métrique d'adéquation aux données (i.e. la log-vraisemblance) de la métrique UDE et ainsi appliquer les méthodes hybrides de reconstruction d'image avec un réseau de neurones artificiels.

Les modèles explorés dans cette thèse pour exploiter la propriété UDE consistent à combiner une pénalité de cette dernière avec la log-vraisemblance. Or, il existe d'autres astuces d'optimisation qui permettent de combiner judicieusement deux métriques qui sont connectées indirectement. Les méthodes d'optimisation pour des fonctions objectifs décomposables sont des exemples qui ont déjà fait leurs preuves en imagerie TEP (e.g. l'algorithme ADMM [141, 193]). Considérant que la fonction de log-vraisemblance semble adéquate pour la métrique d'adéquation aux données et que le but est seulement de peaufiner la solution grâce à cette nouvelle interprétation de la propriété UDE, ces méthodes semblent être des candidats d'intérêt pour l'approche PADE.

Conclusion

Les nombreux bénéfices d'avoir une meilleure résolution TDV sur la reconstruction d'images TEP ont été abondamment étudiés dans la littérature et ils sont présentés, sommairement, dans le chapitre 1. Les prochaines améliorations significatives en résolution TDV risquent d'exiger des approches innovatrices et ces gains pourraient affecter d'autres paramètres de performance de l'imageur. Alors, il est légitime de se demander s'il y a un intérêt à continuer le développement de détecteurs TEP dans cette direction. Il y a quelques années, la seule propriété qui était attribuée particulièrement au cas d'une résolution ultra-précise en TDV était la capacité de former l'image TEP directement. Il y a donc un intérêt à déterminer les conditions et les avantages d'atteindre une telle résolution pour l'imagerie TEP.

Dans le chapitre 2, une nouvelle approche pour modéliser le processus statistique de l'estimation du TDV est présentée dans le but de mieux prédire la performance des détecteurs TEP. Une des répercussions les plus intéressantes de ce modèle est qu'il démontre que la correction de la profondeur d'interaction est nécessaire pour atteindre une résolution ultra-précise en TDV avec des détecteurs de taille typique. Dans la section 2.7, une amélioration de ce modèle est proposée et les conséquences des découvertes faites par ce modèle sur le processus de reconstruction sont discutées dans le cas où l'information TDV est ultra-précise.

Dans le chapitre 3, la capacité de l'information TDV à mitiger l'effet de la taille des détecteurs sur la limite de résolution spatiale pour une caméra TEP a été démontrée à l'aide de simulation. Ainsi, il devrait être possible de concevoir une caméra TEP avec des détecteurs de plus grande dimension, et ce, sans perte de résolution spatiale, à condition d'avoir une résolution ultra-précise en TDV. Dans la section 3.7, des limitations du modèle classique de la fonction de réponse du TDV ont été mises en

CONCLUSION

évidence, bien qu'il reste encore à déterminer si ces limitations auront un impact significatif sur une éventuelle caméra TEP avec TDV ultra-précis. L'effet bénéfique du TDV sur le flou induit dans l'image par l'acolinéarité des photons d'annihilation atteste, encore une fois, de l'intérêt d'une caméra TEP avec un TDV ultra-précis.

Dans le chapitre 4, un nouveau modèle de reconstruction d'images TEP est proposé pour s'attaquer au problème d'acquisition avec peu de coïncidences. Ce modèle est une implantation d'une nouvelle approche qui consiste à représenter explicitement la distribution des annihilations dans le domaine des projections. Cette implantation est utilisée comme preuve de concept qu'une résolution ultra-précise en TDV peut être exploitée pour approcher le problème de reconstruction d'images TEP différemment et ainsi potentiellement tendre vers un modèle avec des propriétés d'intérêt. Pour construire ce modèle, un nouveau type de métrique a été défini dans le but de représenter mathématiquement le fait que les émissions d'une source ponctuelle devraient suivre une distribution uniforme dans la sphère 3D, dénoté la propriété UDE. Ce type de métrique repose sur des propriétés des distributions statistiques circulaires, ce qui n'a jamais été utilisé en reconstruction d'images TEP auparavant.

L'objectif de cette thèse était d'étudier le problème de reconstruction de l'image TEP dans la situation où la résolution TDV serait équivalente ou supérieure à celle des TDRs. Considérant le récapitulatif précédent, on peut statuer que cet objectif a été atteint. Les trois contributions principales de cette thèse ont permis d'explorer divers horizons de cette problématique. Tout d'abord, elle a mis en évidence une condition nécessaire pour atteindre une résolution ultra-précise en TDV. En second lieu, elle a démontré un nouvel avantage d'atteindre une telle résolution temporelle pour améliorer la résolution spatiale des images reconstruites. Enfin, elle a prouvé la viabilité d'un nouveau modèle de reconstruction pour les acquisitions avec peu de données lorsque la résolution TDV est ultra-précise.

Perspectives

Cette thèse a mis en évidence qu'une résolution ultra-précise en TDV permet d'ouvrir de nouvelles possibilités. Cependant, il reste encore beaucoup de travail à faire pour exploiter tout son potentiel dans le processus de reconstruction.

CONCLUSION

Les travaux présentés dans le chapitre 2 et l'annexe A indiquent que la fonction de réponse du TDV va s'éloigner de l'hypothèse d'une distribution gaussienne unique dans un contexte de TDV ultra-précis. Quelques travaux dans la littérature étudient l'impact de ce changement, mais ils ne couvrent qu'une partie des cas possibles. L'introduction de multiples classes de résolution TDV est intéressante puisqu'elle permet de modéliser les données selon leur résolution temporelle (e.g. données avec TDV précis vs moins précis). Cependant, cette technique nécessite une subdivision des données ce qui augmente la variance de celles-ci puisqu'elles suivent une distribution de Poisson. Donc, il est pertinent de revoir la modélisation du TDV dans le processus de reconstruction afin de déterminer si elle peut être adaptée à ce genre de cas particulier.

L'effet de la résolution TDV sur la résolution spatiale, discuté dans le chapitre 3 et l'annexe A, ouvre la voie à de nouvelles considérations du point de vue de la conception d'imageurs TEP. De plus, un détecteur plus volumineux permet une meilleure collecte du signal ce qui peut aussi permettre d'améliorer sa résolution temporelle. Cependant, il faut d'abord mieux comprendre la relation entre le gain en résolution spatiale que le TDV induit et la quantité de données. Du point de vue d'une validation expérimentale à court terme, il serait possible d'utiliser la caméra *Biograph Vision PET/CT* puisque ces détecteurs peuvent être regroupés pour former des blocs de détection de $64 \times 64 \text{ mm}^2$ ce qui représenterait une résolution équivalente à son TDV (214 ps, soit 32 mm spatialement). Cependant, le nombre de blocs serait alors de 38 transversalement et 4 axialement, alors le problème de reconstruction sans TDV serait sévèrement sous-déterminé ce qui pourrait limiter cette analyse.

La paramétrisation classique du problème de reconstruction TEP semblait, à nos yeux, restrictive pour la reconstruction d'image avec peu de coïncidences puisqu'elle imposait une interprétation rigide de la propriété UDE. L'implantation proposée dans le chapitre 4 prouve le concept de l'approche PADE, mais elle n'est pas adéquate pour être utilisée en pratique. Différentes idées pour l'améliorer ont été proposées à la section 4.8.5, alors il serait intéressant de les explorer afin de confirmer, ou infirmer, que cette approche est pertinente pour la reconstruction d'image avec peu de coïncidences.

L'idée d'exploiter un TDV ultra-précis afin de permettre une paramétrisation en-

CONCLUSION

richie du problème de reconstruction TEP semblait être une approche judicieuse de s'attaquer à ce problème. Toutefois, il ne faut pas se limiter à aborder la reconstruction TEP avec une résolution ultra-précise en TDV de cette façon. Dans ce contexte, le flou du problème de reconstruction TEP a une portée plus restreinte, s'éloignant ainsi de la transformée de Radon et de la notion de projection. Cette thèse a mis en évidence qu'un TDV ultra-précis permet de changer le paradigme du processus de reconstruction d'images en TEP, donc il est maintenant temps d'optimiser la modélisation du problème de reconstruction afin d'en tirer le maximum d'avantages pour l'imagerie TEP.

Annexe A

Suite des contributions scientifiques résultant de la thèse

Outre ce qui a été présenté dans le corps de ce manuscrit, j'ai fait d'autres contributions scientifiques au cours de la thèse. Malgré que celles-ci n'ont pas un lien direct avec le sujet de la thèse, elles portent sur des problèmes connexes. Dans ce qui suit, je présente, brièvement, le contexte et la nature de ces contributions.

Tel que mentionné dans la section 3.7.4, il n'y avait pas de logiciel libre qui permettait de faire des reconstructions TEP avec TDV au début de mon doctorat, alors j'ai conçu une suite d'outils pour cette partie de ma recherche. Cependant, CASToR est devenu disponible à la communauté scientifique au cours de ma thèse. Même si ce dernier n'était pas entièrement adapté pour ce que je voulais étudier, j'ai été appelé à travailler avec ce logiciel grâce à certaines de mes collaborations. J'ai contribué à ce logiciel non-seulement en aidant d'autres usagers par l'entremise de la liste de diffusion, mais aussi en découvrant et en corrigeant des erreurs dans le code de CASToR. Du point de vue de la simulation des données, je n'ai pas eu besoin de repartir de zéro grâce au logiciel GATE, mentionné brièvement à la section 3.7.1. Après avoir atteint un certain niveau de maîtrise dans ce logiciel, j'ai pu aider des usagers de GATE par l'entremise de la liste de diffusion et j'ai apporté quelques correctifs et précisions à la documentation du logiciel. Lors de l'étude que j'ai entreprise sur l'acolinéarité, mentionnée dans l'avant-propos du chapitre 2, j'ai découvert qu'une des fonctionnalités de GATE en lien avec l'acolinéarité produisait des résultats erronés. J'ai soumis un

script qui permet d'exhiber cette erreur et je suis en contact avec l'équipe de GATE pour y apporter un correctif.

Les travaux avec Francis Loignon-Houle qui ont menés à l'article inséré dans le chapitre 2 ont été le début d'une riche collaboration. Pour faire bref, il est rapidement devenu évident que des nouvelles technologies étaient nécessaires pour atteindre une résolution de 10 ps avec des détecteurs TEP et que les modèles actuels n'étaient pas toujours adéquats pour prédire la performance de ces nouveaux détecteurs. Ainsi, nous nous sommes lancés dans une croisade pour rectifier la situation. Dans toutes les citations qui suivent, c'est Francis Loignon-Houle qui est l'auteur principal, mais j'ai contribué significativement dans ces travaux que ce soit du côté modélisation mathématique ou développement de code. Pour commencer et tel que mentionné dans l'avant-propos du chapitre 2, il y a eu la validation expérimentale du modèle présenté dans l'article inséré dans le chapitre 2 qui a mené à une collaboration internationale, une présentation dans une conférence internationale [105] et à la publication d'un article [109]. Pour la suite, on s'est intéressé à d'autres problèmes en lien avec la modélisation mathématique des processus physiques qui influencent la résolution temporelle en TEP ce qui a mené à quatre présentations dans des conférences internationales [102, 106, 107, 108] et à la publication d'un article [103]. Pendant deux sessions, on a supervisé une stagiaire qui avait pour projet d'approfondir certains aspects de la modélisation mathématique des coïncidences avec les nouveaux détecteurs ultra-rapides. Les résultats obtenus sont très encourageants, ils ont été acceptés pour communication à la conférence IEEE NSS/MIC 2021 et nous sommes dans le processus de les mettre sous la forme d'article pour soumission.

Pendant mes études, j'ai fait un stage de 3 mois au Gordon Center for Medical Imaging (Harvard Medical School et Massachusetts General Hospital) dans le contexte d'un partenariat entre le laboratoire d'instrumentation de Roger Lecomte et l'équipe de Georges El Fakhri. L'objectif principal du stage était de mettre à profit mes connaissances en reconstruction TEP avec correction de mouvement pour développer ce type d'algorithme, mais adapté pour le mode liste. Malgré que le sujet ne portait pas sur le TDV, les travaux faits dans ce stage avaient aussi pour but de me préparer à implanter les outils nécessaires pour adapter mes algorithmes afin qu'ils puissent fonctionner en mode liste. Malheureusement, le logiciel de reconstruction de l'équipe

de Georges El Fakhri était en cours de réusinage à mon arrivée et n'était pas prêt à un tel ajout. Malgré tout, j'ai apprécié l'expérience puisque j'ai pu contribuer à la conception d'un logiciel de reconstruction avec une équipe d'experts et que j'ai, malgré ces imprévus, réussi à implanter un algorithme de reconstruction avec correction de mouvement, même si on ne s'est pas rendu à la partie mode liste. Après le stage, je suis resté en contact avec l'équipe et les premiers résultats obtenus avec ce logiciel ont été présentés dans une conférence internationale par l'auteur principal [35].

J'ai aussi collaboré à certains projets du groupe d'instrumentation LabPET, dont mon co-superviseur, Roger Lecomte, est le directeur, que ce soit par intérêt personnel ou pendant un de mes stages Mitacs. Mes apports dans ces projets étaient principalement la création de solutions logicielles pour permettre l'analyse des résultats et de donner des conseils/solutions sur les problématiques en lien avec la reconstruction d'images TEP. La plupart de mes contributions qui ont débouché sur une publication ou une présentation en conférence sont en lien avec le logiciel de reconstruction CASToR. Même si CASToR produit des images de moindre qualité comparativement au logiciel disponible dans le groupe LabPET, ce dernier nécessite, contrairement à CASToR, des développements logiciels pour chaque nouvelle configuration de caméra TEP. Ainsi, CASToR est une solution très intéressante pour explorer des idées de configuration de caméra TEP. Cependant, CASToR n'était pas adapté à tous nos besoins, ce que j'ai rectifié à quelques occasions. Ainsi, je me suis retrouvé co-auteur de trois publications dans des journaux [66, 69, 221] et de trois présentations à des conférences internationales [68, 70, 220].

Pour finir, j'ai, au début du doctorat, présenté des travaux issus de ma maîtrise à deux conférences internationales [173, 175]. Ces travaux ont aussi été publiés dans un acte de conférence [174]. Ma maîtrise portait sur la reconstruction TEP avec mouvement cyclique, alors il y a des troncs communs avec le sujet de la thèse, même si le TDV n'était pas considéré. Le fait d'avoir assisté à ces conférences internationales m'a permis d'avoir une bonne compréhension de l'état de l'art du domaine et des travaux en cours.

Bibliographie

- [1] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo *et al.*, « GEANT4—a Simulation Toolkit, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, juillet 2003. Disponible à [https://doi.org/10.1016/s0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/s0168-9002(03)01368-8)
- [2] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. A. Dubois *et al.*, « Geant4 Developments and Applications, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, no. 1, pp. 270–278, février 2006. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2006.869826>
- [3] F. Acerbi, A. Ferri, G. Zappala, G. Paternoster, A. Picciotto *et al.*, « NUV Silicon Photomultipliers With High Detection Efficiency and Reduced Delayed Correlated-Noise, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 62, no. 3, pp. 1318–1325, 2015.
- [4] K. Amunts, C. Lepage, L. Borgeat, H. Mohlberg, T. Dickscheid *et al.*, « BigBrain : An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model, » *Science*, vol. 340, no. 6139, pp. 1472–1475, juin 2013. Disponible à <https://doi.org/10.1126/science.1235381>
- [5] N. Aide, C. Lasnon, A. Kesner, C. S. Levin, I. Buvat *et al.*, « New PET Technologies – Embracing Progress and Pushing the Limits, » *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 48, no. 9, pp. 2711–2726, juin 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05390-4>

BIBLIOGRAPHIE

- [6] A. Asl et M. L. Overton, « Behavior of Limited Memory BFGS when Applied to Nonsmooth Functions and Their Nesterov Smoothings, » *arXiv preprint arXiv :2006.11336*, 2020.
- [7] A. M. Ahmed, H. Tashima, E. Yoshida, F. Nishikido, et T. Yamaya, « Simulation Study Comparing the Helmet-Chin PET With a Cylindrical PET of the Same Number of Detectors, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, no. 11, pp. 4541–4550, mai 2017. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa685c>
- [8] M. Bergeron, « Évaluation des performances du scanner LabPET, » Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, 2009.
- [9] S. E. Brunner, L. Gruber, J. Marton, K. Suzuki, et A. Hirtl, « New Approaches for Improvement of TOF-PET, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 732, pp. 560–563, 2013.
- [10] M. S. Brown, S. Gundacker, A. Taylor, C. Tummeltshammer, E. Auf-ray et al., « Influence of Depth of Interaction Upon the Performance of Scintillator Detectors, » *PLoS One*, vol. 9, no. 5, pp. 1–11, 2014.
- [11] M. Berger, J. Hubbel, S. Seltzer, J. Chang, J. Coursey et al., « XCOM : Photon Cross Section Database (version 1.5), » 2010, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD. Disponible à <http://physics.nist.gov/xcom>
- [12] D. L. Bailey, J. S. Karp, et S. Surti, « Physics and Instrumentation in PET, » dans *Positron Emission Tomography*. Springer-Verlag, pp. 13–39. Disponible à https://doi.org/10.1007/1-84628-007-9_2
- [13] Y. Berker et Y. Li, « Attenuation Correction in Emission Tomography Using the Emission Data-A Review, » *Medical Physics*, vol. 43, no. 2, pp. 807–832, janvier 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1118/1.4938264>
- [14] G. Borghi, B. J. Peet, V. Tabacchini, et D. R. Schaart, « A 32 mm × 32 mm × 22 mm Monolithic LYSO:Ce Detector With Dual-Sided Digital Photon Counter Readout for Ultrahigh-Performance

BIBLIOGRAPHIE

- TOF-PET and TOF-PET/MRI, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, no. 13, pp. 4929–4949, juin 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/4929>
- [15] S. Brunner et D. Schaart, « BGO as a Hybrid Scintillator/Cherenkov Radiator for Cost-Effective Time-of-Flight PET, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, no. 11, p. 4421, 2017.
- [16] R. D. Badawi, H. Shi, P. Hu, S. Chen, T. Xu *et al.*, « First Human Imaging Studies With the EXPLORER Total-Body PET Scanner, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, no. 3, pp. 299–303, février 2019. Disponible à <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226498>
- [17] A. Beck et M. Teboulle, « A Fast Iterative Shrinkage-Thresholding Algorithm for Linear Inverse Problems, » *SIAM Journal on Imaging Sciences*, vol. 2, no. 1, pp. 183–202, janvier 2009. Disponible à <https://doi.org/10.1137/080716542>
- [18] T. F. Budinger, « Time-of-Flight Positron Emission Tomography : Status Relative to Conventional PET, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 24, no. 1, pp. 73–78, 1983.
- [19] M. Conti, B. Bendriem, M. Casey, M. Chen, F. Kehren *et al.*, « First Experimental Results of Time-of-Flight Reconstruction on an LSO PET Scanner, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 50, no. 19, p. 4507, 2005.
- [20] S. Y. Chun, Y. K. Dewaraja, et J. A. Fessler, « Alternating Direction Method of Multiplier for Tomography With Nonlocal Regularizers, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 33, no. 10, pp. 1960–1968, octobre 2014. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2014.2328660>
- [21] M. Conti et L. Eriksson, « Physics of Pure and Non-Pure Positron Emitters for PET : A Review and a Discussion, » *EJNMMI Physics*, vol. 3, no. 1, pp. 1–17, mai 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0144-5>
- [22] M. Conti, L. Eriksson, et V. Westerwoudt, « Estimating Image Quality for Future Generations of TOF PET Scanners, » *IEEE*

BIBLIOGRAPHIE

- Transactions on Nuclear Science*, vol. 60, no. 1, pp. 87–94, février 2013. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2012.2233214>
- [23] « The 10 ps Challenge, » <https://the10ps-challenge.org/>, accessed : 2021-05-28.
- [24] M. Conti, I. Hong, et C. Michel, « Reconstruction of Scattered and Unscattered PET Coincidences Using TOF and Energy Information, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, no. 15, pp. N307–N317, juillet 2012. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/15/n307>
- [25] N. H. Clinthorne, A. O. Hero, N. A. Petrick, et W. Rogers, « Lower Bounds on Scintillation Detector Timing Performance, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 299, no. 1-3, pp. 157–161, décembre 1990. Disponible à [https://doi.org/10.1016/0168-9002\(90\)90767-z](https://doi.org/10.1016/0168-9002(90)90767-z)
- [26] J. Clerk-Lamalice, « Étude de l’incidence des coïncidences triples simulées et mesurées à partir de systèmes TEP pixélisés sur les Critères de qualité d’Image, » Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, 2015.
- [27] J. W. Cates et C. S. Levin, « Evaluation of a Clinical TOF-PET Detector Design That Achieves ≤ 100 ps Coincidence Time Resolution, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, no. 11, p. 115011, 2018.
- [28] E. Clementel, P. Mollet, et S. Vandenberghe, « Effect of Local TOF Kernel Miscalibrations on Contrast-Noise in TOF PET, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 60, no. 3, pp. 1578–1588, juin 2013. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2013.2255134>
- [29] M. Conti, « Effect of Randoms on Signal-to-Noise Ratio in TOF PET, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, no. 3, pp. 1188–1193, juin 2006. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2006.875066>
- [30] M. Conti, « State of the Art and Challenges of Time-of-Flight PET, » *Physica Medica*, vol. 25, no. 1, pp. 1–11, mars 2009. Disponible à

BIBLIOGRAPHIE

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2008.10.001>

- [31] M. Conti, « Why is TOF PET Reconstruction a More Robust Method in the Presence of Inconsistent Data? » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 56, no. 1, pp. 155–168, nov 2010.
- [32] M. Conti, « Focus on Time-of-Flight PET : the Benefits of Improved Time Resolution, » *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 6, pp. 1147–1157, janvier 2011. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1711-y>
- [33] W. S. Choong, Q. Peng, C. Q. Vu, B. T. Turko, et W. W. Moses, « High-Performance Electronics for Time-of-Flight PET Systems, » *Journal of Instrumentation*, vol. 8, no. 01, pp. T01 006–T01 006, 2013.
- [34] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, et M. E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [35] Y. Chemli, M.-A. Tétrault, T. Marin, M. Toussaint, I. Bloch *et al.*, « Motion Correction for Brain PET Using a Real Time Motion Capture System, » 2020, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-03-235.
- [36] J. W. Cates, R. Vinke, et C. S. Levin, « Analytical Calculation of the Lower Bound on Timing Resolution for PET Scintillation Detectors Comprising High-Aspect-Ratio Crystal Elements, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 60, no. 13, pp. 5141–61, 2015.
- [37] S. E. Derenzo, W.-S. Choong, et W. W. Moses, « Fundamental Limits of Scintillation Detector Timing Precision, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 59, no. 13, pp. 3261–3286, 2014.
- [38] S. E. Derenzo, W.-S. Choong, et W. W. Moses, « Monte Carlo Calculations of PET Coincidence Timing : Single and Double-Ended Readout. » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 60, no. 18, pp. 7309–38, 2015.
- [39] S. E. Derenzo, « Monte Carlo Simulations of Time-of-Flight PET with Double-Ended Readout : Calibration, Coincidence Resolving

BIBLIOGRAPHIE

- Times and Statistical Lower Bounds, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, no. 9, pp. 3828–3858, 2017.
- [40] H. A. David et H. N. Nagaraja, *Order Statistics*, 3rd édition. Wiley, 2003.
- [41] M. Defrise, A. Rezaei, et J. Nuyts, « Time-of-flight PET Data Determine the Attenuation Sinogram up to a Constant, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, no. 4, pp. 885–899, janvier 2012. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/4/885>
- [42] M. E. Daube-Witherspoon, S. Matej, M. E. Werner, S. Surti, et J. S. Karp, « Comparison of List-Mode and DIRECT Approaches for Time-of-Flight PET Reconstruction, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 31, no. 7, pp. 1461–1471, juillet 2012. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2012.2190088>
- [43] H. Du, Y. Yang, J. Glodo, Y. Wu, K. Shah *et al.*, « Continuous Depth-of-Interaction Encoding Using Phosphor-Coated Scintillators, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 54, no. 6, pp. 1757–1771, 2009.
- [44] N. Efthimiou, E. Emond, P. Wadhwa, C. Cawthorne, C. Tsoumpas *et al.*, « Implementation and Validation of Time-of-Flight PET Image Reconstruction Module for Listmode and Sinogram Projection Data in the STIR Library, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 64, no. 3, p. 035004, janvier 2019. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaf9b9>
- [45] G. El Fakhri, S. Surti, C. M. Trott, J. Scheuermann, et J. S. Karp, « Improvement in Lesion Detection With Whole-Body Oncologic Time-of-Flight PET, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 52, no. 3, pp. 347–353, 2011.
- [46] N. Efthimiou, N. Kratochwil, S. Gundacker, A. Polesel, M. Salomoni *et al.*, « TOF-PET Image Reconstruction With Multiple Timing Kernels Applied on Cherenkov Radiation in BGO, » octobre 2020. Disponible à <https://doi.org/10.36227/techrxiv.13108238.v1>
- [47] N. Efthimiou, K. Thielemans, E. Emond, C. Cawthorne, S. J.

BIBLIOGRAPHIE

- Archibald *et al.*, « Use of non-Gaussian Time-of-Flight Kernels for Image Reconstruction of Monte Carlo Simulated Data of Ultra-Fast PET Scanners, » *EJNMMI Physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–18, juin 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00309-8>
- [48] A. D. Francesco, R. Bugalho, L. Oliveira, A. Rivetti, M. Rolo *et al.*, « TOFPET 2 : A High-Performance Circuit for PET Time-of-Flight, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 824, pp. 194–195, 2016.
- [49] M. W. Fishburn et E. Charbon, « System Tradeoffs in Gamma-Ray Detection Utilizing SPAD Arrays and Scintillators, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 57, no. 5 PART 1, pp. 2549–2557, 2010.
- [50] M. Filipović, C. Comtat, et S. Stute, « Time-of-Flight (TOF) Implementation for PET Reconstruction in Practice, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 64, no. 23, p. 23NT01, 2019.
- [51] J. Fessler, « Penalized Weighted Least-Squares Image Reconstruction for Positron Emission Tomography, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 290–300, juin 1994. Disponible à <https://doi.org/10.1109/42.293921>
- [52] S. Gundacker, F. Acerbi, E. Auffray, A. Ferri, A. Gola *et al.*, « State of the Art Timing in TOF-PET Detectors With LuAG, GAGG and L(Y)SO Scintillators of Various Sizes Coupled to FBK-SiPMs, » *Journal of Instrumentation*, vol. 11, pp. P08 008–P08 008, 2016.
- [53] S. Gundacker, E. Auffray, B. Frisch, P. Jarron, A. Knapitsch *et al.*, « Time of Flight Positron Emission Tomography Towards 100 ps Resolution With L(Y)SO : An Experimental and Theoretical Analysis, » *Journal of Instrumentation*, vol. 8, no. 07, pp. P07 014–P07 014, 2013.
- [54] S. Gundacker, E. Auffray, P. Jarron, T. Meyer, et P. Lecoq, « On the Comparison of Analog and Digital SiPM Readout in Terms of Expected Timing Performance, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors*

BIBLIOGRAPHIE

- and Associated Equipment*, vol. 787, pp. 6–11, 2015.
- [55] S. Gundacker, E. Auffray, K. Pauwels, et P. Lecoq, « Measurement of Intrinsic Rise Times for Various L(Y)SO and LuAG Scintillators With a General Study of Prompt Photons to Achieve 10 ps in TOF-PET, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, no. 7, pp. 2802–37, 2016.
- [56] K. Gong, E. Berg, S. R. Cherry, et J. Qi, « Machine Learning in PET : From Photon Detection to Quantitative Image Reconstruction, » *Proceedings of the IEEE*, vol. 108, no. 1, pp. 51–68, janvier 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/jproc.2019.2936809>
- [57] K. Gong, E. Berg, S. R. Cherry, et J. Qi, « Machine Learning in PET : From Photon Detection to Quantitative Image Reconstruction, » *Proceedings of the IEEE*, vol. 108, no. 1, pp. 51–68, janvier 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/jproc.2019.2936809>
- [58] K. Gong, S. R. Cherry, et J. Qi, « On the Assessment of Spatial Resolution of PET Systems With Iterative Image Reconstruction, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, no. 5, p. N193, 2016.
- [59] C. Groiselle et S. Glick, « 3D PET List-Mode Iterative Reconstruction Using Time-Of-Flight Information, » dans *IEEE Symposium Conference Record Nuclear Science 2004*. IEEE. Disponible à <https://doi.org/10.1109/nssmic.2004.1462792>
- [60] S. Gundacker, A. Knapitsch, E. Auffray, P. Jarron, T. Meyer *et al.*, « Time Resolution Deterioration With Increasing Crystal Length in a TOF-PET System, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 737, pp. 92–100, 2014.
- [61] F. Glover et M. Laguna, « General Purpose Heuristics for Integer Programming—Part II, » *Journal of Heuristics*, vol. 3, no. 2, pp. 161–179, 1997. Disponible à <https://doi.org/10.1023/a:1009631530787>
- [62] A. Gonzalez-Montoro, A. J. Gonzalez, S. Pourashraf, R. S. Miyaoka, P. Bruyndonckx *et al.*, « Evolution of PET Detectors and Event Positioning Algorithms Using Monolithic Scintillation

BIBLIOGRAPHIE

- Crystals, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 5, no. 3, pp. 282–305, mai 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2021.3059181>
- [63] J. Glodo, W. Moses, W. Higgins, E. van Loef, P. Wong *et al.*, « Effects of Ce Concentration on Scintillation Properties of LaBr₃:Ce, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 52, no. 5, pp. 1805–1808, 2005.
- [64] P. Green, « Bayesian Reconstructions from Emission Tomography Data Using a Modified EM Algorithm, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 9, no. 1, pp. 84–93, mars 1990. Disponible à <https://doi.org/10.1109/42.52985>
- [65] E. Gatti et V. Svelto, « Review of Theories and Experiments of Resolving Time With Scintillation Counters, » *Nuclear Instruments and Methods*, vol. 43, no. 1, pp. 248–268, 1966.
- [66] É. Gaudin, C. Thibaudeau, L. Arpin, J.-D. Leroux, M. Toussaint *et al.*, « Performance Evaluation of the Mouse Version of the LabPET II PET Scanner, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 6, p. 065019, mars 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abd952>
- [67] S. Gundacker, R. M. Turtos, N. Kratochwil, R. H. Pots, M. Paganoni *et al.*, « Experimental Time Resolution Limits of Modern SiPMs and TOF-PET Detectors Exploring Different Scintillators and Cherenkov Emission, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 65, no. 2, p. 025001, 2020.
- [68] É. Gaudin, C. Thibaudeau, M. Toussaint, M. Paillé, R. Fontaine *et al.*, « GATE Simulation of a Fully Pixelated Ultra-High Resolution Brain PET Scanner, » 2018, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-05-05.
- [69] É. Gaudin, M. Toussaint, C. Thibaudeau, M. Paillé, R. Fontaine *et al.*, « Performance Simulation of an Ultrahigh Resolution Brain PET Scanner Using 1.2-mm Pixel Detectors, » *IEEE transactions on radiation and plasma medical sciences*, vol. 3, no. 3, pp. 334–342, 2018.

BIBLIOGRAPHIE

- [70] É. Gaudin, M. Toussaint, C. Thibaudeau, E. Croteau, R. Fontaine *et al.*, « SAVANT : A High Resolution APD-Based Dedicated Brain PET Scanner with DOI Encoding, » 2019, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-06-086.
- [71] G. V. Heller, D. Calnon, et S. Dorbala, « Recent Advances in Cardiac PET and PET/CT Myocardial Perfusion Imaging, » *Journal of Nuclear Cardiology*, vol. 16, no. 6, pp. 962–969, septembre 2009. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s12350-009-9142-5>
- [72] H. Hemmati, A. Kamali-Asl, M. Ay, et P. Ghafarian, « Compton Scatter Tomography in TOF-PET, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, no. 19, pp. 7641–7658, septembre 2017. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa82ab>
- [73] P. Hallen, D. Schug, et V. Schulz, « Comments on the NEMA NU 4-2008 Standard on Performance Measurement of Small Animal Positron Emission Tomographs, » *EJNMMI physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–20, 2020.
- [74] M. Ito, S. J. Hong, et J. S. Lee, « Positron Emission Tomography (PET) Detectors With depth-of-interaction (DOI) Capability, » *Biomedical Engineering Letters*, vol. 1, no. 2, pp. 70–81, mai 2011. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s13534-011-0019-6>
- [75] M. Ito, J. S. Lee, S. I. Kwon, G. S. Lee, B. Hong *et al.*, « A Four-Layer DOI Detector With a Relative Offset for Use in an Animal PET System, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 57, no. 3, pp. 976–981, 2010.
- [76] M. Ito, M. S. Lee, et J. S. Lee, « Continuous Depth-of-Interaction Measurement in a Single-Layer Pixelated Crystal Array Using a Single-Ended Readout, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 58, no. 5, pp. 1269–1282, 2013.
- [77] A. Iriarte, R. Marabini, S. Matej, C. Sorzano, et R. Lewitt, « System Models for PET Statistical Iterative Reconstruction : A Review, »

BIBLIOGRAPHIE

- Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 48, pp. 30–48, mars 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.12.003>
- [78] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié *et al.*, « GATE : A Simulation Toolkit for PET and SPECT, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 49, no. 19, p. 4543, 2004.
- [79] N. Kratochwil, E. Auffray, et S. Gundacker, « Exploring Cherenkov Emission of BGO for TOF-PET, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, pp. 1–1, 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2020.3030483>
- [80] S. Kitson, V. Cuccurullo, A. Ciarmiello, D. Salvo, et L. Mansi, « Clinical Applications of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Medicine : Oncology, Brain Diseases and Cardiology, » *Current Radiopharmaceuticalse*, vol. 2, no. 4, pp. 224–253, octobre 2009. Disponible à <https://doi.org/10.2174/1874471010902040224>
- [81] M. M. Khalil, *Basic Science of PET Imaging*. Springer International Publishing, 2017. Disponible à <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40070-9>
- [82] P. E. Kinahan, B. H. Hasegawa, et T. Beyer, « X-Ray-Based Attenuation Correction for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanners, » *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 33, no. 3, pp. 166–179, juillet 2003. Disponible à <https://doi.org/10.1053/snuc.2003.127307>
- [83] G. Konstantinou, P. Lecoq, J. Benlloch, et A. Gonzalez, « Metascintillators for Ultra-Fast Gamma Detectors : A Review of Current State and Future Perspectives, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2021.3069624>
- [84] S. Kumar, M. K. Luhandjula, E. Munapo, et B. C. Jones, « Fifty Years of Integer Programming : A Review of the Solution Approaches, » *Asia Pacific Business Review*, vol. 6, no. 3, pp. 5–15, juillet 2010.

BIBLIOGRAPHIE

Disponible à <https://doi.org/10.1177/097324701000600301>

- [85] O. Klein et Y. Nishina, « On the Scattering of Radiation by Free Electrons According to Dirac's new Relativistic Quantum Dynamics, » dans *The Oskar Klein Memorial Lectures 1988–1999*. World Scientific, mars 2014, pp. 253–272.
- [86] G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*. John Wiley & Sons, 2010.
- [87] J. Kimdon, J. Qi, et W. W. Moses, « Effect of Random and Scatter Fractions in Variance Reduction Using Time-of-Flight Information, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2003 IEEE*, vol. 4. IEEE, 2003, pp. 2571–2573.
- [88] J. S. Karp, S. Surti, M. E. Daube-Witherspoon, et G. Muehllehner, « Benefit of Time-of-Flight in PET : Experimental and Clinical Results, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, no. 3, pp. 462–470, 2008.
- [89] K. Kubota, « From Tumor Biology to Clinical PET : A Review of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology, » *Annals of Nuclear Medicine*, vol. 15, no. 6, pp. 471–486, décembre 2001. Disponible à <https://doi.org/10.1007/bf02988499>
- [90] X. Li, K. C. Burr, G.-C. Wang, H. Du, et D. Gagnon, « Timing Calibration for Time-of-Flight PET Using Positron-Emitting Isotopes and Annihilation Targets, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, pp. 1–8, 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2016.2519284>
- [91] K. Lange et R. Carson, « EM Reconstruction Algorithms for Emission and Transmission Tomography, » *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 8, no. 2, pp. 306–16, 1984.
- [92] K. Lange et R. Carson, « EM Reconstruction Algorithms for Emission and Transmission Tomography, » *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 8, pp. 306–316, 05 1984.
- [93] H. Lim, Y. K. Dewaraja, et J. A. Fessler, « A PET Reconstruction Formulation That Enforces Non-Negativity in Projection Space

BIBLIOGRAPHIE

- for Bias Reduction in Y-90 Imaging, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, no. 3, p. 035042, février 2018. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa71b>
- [94] Y. Li, M. Defrise, S. Matej, et S. D. Metzler, « Fourier Rebinning and Consistency Equations for Time-of-Flight PET Planograms, » *Inverse Problems*, vol. 32, no. 9, p. 095004, juillet 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0266-5611/32/9/095004>
- [95] P. Lecoq, « Development of New Scintillators for Medical Applications, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 809, pp. 130–139, 2016.
- [96] P. Lecoq, « Pushing the Limits in Time-of-Flight PET Imaging, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 1, no. 6, pp. 473–485, 2017.
- [97] J.-D. Leroux, « Contribution aux méthodes de Reconstruction d'images appliquées À la tomographie d'émission par positrons par l'exploitation des symétries du système, » Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, 2014.
- [98] T. K. Lewellen, « Time-of-Flight PET, » *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 28, no. 3, pp. 268–275, juillet 1998. Disponible à [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(98\)80031-7](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(98)80031-7)
- [99] W. Lehnert, M.-C. Gregoire, A. Reilhac, et S. R. Meikle, « Analytical Positron Range Modelling in Heterogeneous Media for PET Monte Carlo Simulation, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 56, no. 11, pp. 3313–3335, mai 2011. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/11/009>
- [100] C. S. Levin et E. J. Hoffman, « Calculation of Positron Range and its Effect on the Fundamental Limit of Positron Emission Tomography System Spatial Resolution, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 45, no. 2, p. 559, 2000.
- [101] F. Loignon-Houle, M. Bergeron, C. M. Pepin, S. A. Charlebois, et

BIBLIOGRAPHIE

- R. Lecomte, « Simulation of Scintillation Light Output in LYSO Scintillators Through a Full Factorial Design, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, no. 2, pp. 669–683, 2017.
- [102] F. Loignon-Houle, S. Gundacker, M. Toussaint, É. Auffray, R. Fontaine *et al.*, « DOI Encoding Through Signal Arrival Time Distribution : A Study With State-of-the-Art Scintillation Detectors and Requirements to Reach 10 ps CTR, » 2019, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), JS-02-02.
- [103] F. Loignon-Houle, S. Gundacker, M. Toussaint, F. C. Lemyre, E. Auffray *et al.*, « DOI Estimation Through Signal Arrival Time Distribution : A Theoretical Description Including Proof of Concept Measurements, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 9, p. 095015, avril 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abf604>
- [104] F. Loignon-Houle, C. M. Pepin, S. A. Charlebois, et R. Lecomte, « Reflectivity Quenching of ESR Multilayer Polymer Film Reflector in Optically Bonded Scintillator Arrays, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 851, pp. 62–67, 2017.
- [105] F. Loignon-Houle, M. Toussaint, J. Cates, R. Fontaine, et R. Lecomte, « Experimental Validation of a Coincidence Time Resolution Metric Including Depth-of-Interaction Bias for TOF-PET, » 2018, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), N-25-05.
- [106] F. Loignon-Houle, M. Toussaint, R. Fontaine, et R. Lecomte, « Influence of Compton Interactions on the Achievable Time Resolution in Scintillation Detectors, » 2017, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), N-33-3.
- [107] F. Loignon-Houle, M. Toussaint, R. Fontaine, et R. Lecomte, « Inves-

BIBLIOGRAPHIE

- tigation of Coincidence Time Offset and Resolution in TOF-PET Detectors with Probabilistic Emission of Prompt Photons, » 2018, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-07-074.
- [108] F. Loignon-Houle, M. Toussaint, S. Gundacker, É. Bertrand, F. Camirand Lemyre *et al.*, « Exploring the Limits on Time-Based DOI Estimation Using Fast Scintillation Timing Signals, » 2020, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-01-02.
- [109] F. Loignon-Houle, M. Toussaint, M. S. Lee, J. W. Cates, et R. Lecomte, « Experimental Validation of a Coincidence Time Resolution Metric Including Depth-of-Interaction Bias for TOF-PET, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 65, no. 24, p. 245004, 2020.
- [110] Y. Li, S. Matej, et S. D. Metzler, « A Unified Fourier Theory for Time-of-Flight PET Data, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, no. 2, p. 601, 2015.
- [111] P. Lecoq, C. Morel, J. O. Prior, D. Visvikis, S. Gundacker *et al.*, « Roadmap Toward the 10 ps Time-of-Flight PET Challenge, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 65, no. 21, p. 21RM01, octobre 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9500>
- [112] R. M. Leahy et J. Qi, « Statistical Approaches in Quantitative Positron Emission Tomography, » *Statistics and Computing*, vol. 10, no. 2, pp. 147–165, 2000. Disponible à <https://doi.org/10.1023/a:1008946426658>
- [113] T. S. McKechnie, *Telescope Resolution and Optical Tolerance Specifications*. Cham : Springer International Publishing, 2016, pp. 405–464.
- [114] T. Mou, J. Huang, et F. O’Sullivan, « The Gamma Characteristic of Reconstructed PET Images : Implications for ROI Analysis, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 37, no. 5, pp. 1092–1102, mai 2018. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2017.2770147>
- [115] J.-B. Michaud, « Efficacité de détection en tomographie d’émission

BIBLIOGRAPHIE

- par positrons : une approche par intelligence artificielle, » Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, 2014.
- [116] K. V. Mardia et P. E. Jupp, *Directional Statistics*. John Wiley & Sons, Inc., janvier 1999. Disponible à <https://doi.org/10.1002/9780470316979>
- [117] W. W. Moses, « Time of Flight in PET Revisited, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 50, no. 5, pp. 1325–1330, 2003.
- [118] W. W. Moses, « Recent Advances and Future Advances in Time-of-Flight PET, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 580, no. 2, pp. 919–924, 2007.
- [119] W. W. Moses, « Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 648, pp. S236–S240, 2011.
- [120] T. Merlin, S. Stute, D. Benoit, J. Bert, T. Carlier *et al.*, « CASToR : A Generic Data Organization and Processing Code Framework for Multi-Modal and Multi-Dimensional Tomographic Reconstruction, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, no. 18, p. 185005, 2018.
- [121] S. Matej, S. Surti, S. Jayanthi, M. Daube-Witherspoon, R. Lewitt *et al.*, « Efficient 3-D TOF PET Reconstruction Using View-Grouped Histo-Images : DIRECT—Direct Image Reconstruction for TOF, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 5, pp. 739–751, mai 2009. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2008.2012034>
- [122] S. R. Meikle, V. Sossi, E. Roncali, S. R. Cherry, R. Banati *et al.*, « Quantitative PET in the 2020s : A Roadmap, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 6, p. 06RM01, mars 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abd4f7>
- [123] W. W. Moses et M. Ullisch, « Factors Influencing Timing Resolution in a Commercial LSO PET Camera, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, no. 1, pp. 78–85, 2006.

BIBLIOGRAPHIE

- [124] M. Miller, J. Zhang, K. Binzel, J. Griesmer, T. Laurence *et al.*, « Characterization of the Vereos Digital Photon Counting PET System, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. supplement 3, pp. 434–434, 2015.
- [125] R. Mao, L. Zhang, et R.-Y. Zhu, « Optical and Scintillation Properties of Inorganic Scintillators in High Energy Physics, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 55, no. 4, pp. 2425–2431, 2008.
- [126] « Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs, » National Electrical Manufacturers Association, pp. 1–23, 2008.
- [127] S. Niedźwiecki, P. Białas, C. Curceanu, E. Czerwiński, K. Dulski *et al.*, « J-PET : A New Technology for the Whole-Body PET Imaging, » *Acta Physica Polonica B*, vol. 48, no. 10, p. 1567, 2017. Disponible à <https://doi.org/10.5506/aphyspolb.48.1567>
- [128] F. Nolet, F. Dubois, N. Roy, S. Parent, W. Lemaire *et al.*, « Digital SiPM Channel Integrated in CMOS 65 nm With 17.5 ps FWHM Single Photon Timing Resolution, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2017.
- [129] M. Nemallapudi, S. Gundacker, P. Lecoq, et E. Auffray, « Single Photon Time Resolution of State of the Art SiPMs, » *Journal of Instrumentation*, vol. 11, no. 10, pp. P10 016–P10 016, 2016.
- [130] A. Nordberg, J. O. Rinne, A. Kadir, et B. Långström, « The use of PET in Alzheimer Disease, » *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, no. 2, pp. 78–87, février 2010. Disponible à <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.217>
- [131] R. Ota, S. I. Kwon, E. Berg, F. Hashimoto, K. Nakajima *et al.*, « Direct Positron Emission Imaging : Ultra-Fast Timing Enables Reconstruction-Free Imaging, » *arXiv preprint arXiv :2105.05805*, 2021.
- [132] R. Ota, K. Nakajima, I. Ogawa, Y. Tamagawa, H. Shimoi *et al.*,

BIBLIOGRAPHIE

- « Coincidence Time Resolution of 30 ps FWHM Using a Pair of Cherenkov-Radiator-Integrated MCP-PMTs, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 64, no. 7, p. 07LT01, 2019.
- [133] S. Orlov, « Theory of Three dimensional Reconstruction. I. Conditions for a Complete set of Projections, » *Soviet Physics Crystallography*, vol. 20, pp. 312–314, 1976.
- [134] E. Pfaehler, J. R. D. Jong, R. A. J. O. Dierckx, F. H. P. van Velden, et R. Boellaard, « SMART (SiMulAtion and ReconsTruction) PET : An Efficient PET Simulation-Reconstruction Tool, » *EJNMMI Physics*, vol. 5, no. 1, septembre 2018. Disponible à <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0215-x>
- [135] J. Paredes-Pacheco, F. J. López-González, J. Silva-Rodríguez, N. Efthimiou, A. Niñerola-Baizán *et al.*, « SimPET—An Open Online Platform for the Monte Carlo Simulation of Realistic Brain PET Data. Validation for ^{18}F -FDG Scans, » *Medical Physics*, vol. 48, no. 5, pp. 2482–2493, mars 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1002/mp.14838>
- [136] R. F. Post et L. I. Schiff, « Statistical Limitations on the Resolving Time of a Scintillation Counter, » *Physical Review*, vol. 80, no. 6, p. 1113, 1950.
- [137] M. Pizzichemi, G. Stringhini, T. Niknejad, Z. Liu, P. Lecoq *et al.*, « A New Method for Depth of Interaction Determination in PET Detectors, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, no. 12, pp. 4679–4698, 2016.
- [138] H. Quigley, S. J. Colloby, et J. T. O'Brien, « PET Imaging of Brain Amyloid in Dementia : A Review, » *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 26, no. 10, pp. 991–999, décembre 2010. Disponible à <https://doi.org/10.1002/gps.2640>
- [139] J. Qi et R. M. Leahy, « Iterative Reconstruction Techniques in Emission Computed Tomography, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 51, no. 15, pp. R541–R578, juillet 2006. Disponible à

BIBLIOGRAPHIE

- <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/15/r01>
- [140] J. Radon, « On the Determination of Functions From Their Integral Values Along Certain Manifolds, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 5, no. 4, pp. 170–176, décembre 1986. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.1986.4307775>
- [141] A. J. Reader, G. Corda, A. Mehranian, C. da Costa-Luis, S. Ellis *et al.*, « Deep Learning for PET Image Reconstruction, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 5, no. 1, pp. 1–25, janvier 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2020.3014786>
- [142] A. Rezaei, M. Defrise, G. Bal, C. Michel, M. Conti *et al.*, « Simultaneous Reconstruction of Activity and Attenuation in Time-of-Flight PET, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 31, no. 12, pp. 2224–2233, décembre 2012. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2012.2212719>
- [143] A. Rezaei, M. Defrise, et J. Nuyts, « ML-Reconstruction for TOF-PET With Simultaneous Estimation of the Attenuation Factors, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 33, no. 7, pp. 1563–1572, juillet 2014. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2014.2318175>
- [144] A. J. Reader et S. Ellis, « Bootstrap-Optimised Regularised Image Reconstruction for Emission Tomography, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 39, no. 6, pp. 2163–2175, juin 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2019.2956878>
- [145] E. Roncali, S. I. Kwon, S. Jan, E. Berg, et S. R. Cherry, « Cerenkov Light Transport in Scintillation Crystals Explained : Realistic Simulation With GATE, » *Biomedical Physics & Engineering Express*, vol. 5, no. 3, p. 035033, avril 2019. Disponible à <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab0f93>
- [146] L. I. Rudin, S. Osher, et E. Fatemi, « Nonlinear Total Variation Based Noise Removal Algorithms, » *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 60, no. 1-4, pp. 259–268, novembre 1992. Disponible à

BIBLIOGRAPHIE

[https://doi.org/10.1016/0167-2789\(92\)90242-f](https://doi.org/10.1016/0167-2789(92)90242-f)

- [147] E. Roncali, J. E. Phipps, L. Marcu, et S. R. Cherry, « Pulse Shape Discrimination and Classification Methods for Continuous Depth of Interaction Encoding PET Detectors, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, no. 20, pp. 6571–6585, 2012.
- [148] E. Roncali, M. Stockhoff, et S. R. Cherry, « An Integrated Model of Scintillator-Reflector Properties for Advanced Simulations of Optical Transport, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, no. 12, pp. 4811–4830, 2017.
- [149] A. Rezaei, G. Schramm, K. V. Laere, et J. Nuyts, « Estimation of Crystal Timing Properties and Efficiencies for the Improvement of (Joint) Maximum-Likelihood Reconstructions in TOF-PET, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 39, no. 4, pp. 952–963, avril 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2019.2938028>
- [150] L. Raczyński, W. Wiślicki, K. Klimaszewski, W. Krzemień, P. Kopka *et al.*, « 3D TOF-PET Image Reconstruction Using Total Variation Regularization, » *Physica Medica*, vol. 80, pp. 230–242, décembre 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.10.011>
- [151] S. Ravishankar, J. C. Ye, et J. A. Fessler, « Image Reconstruction : From Sparsity to Data-Adaptive Methods and Machine Learning, » *Proceedings of the IEEE*, vol. 108, no. 1, pp. 86–109, janvier 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/jproc.2019.2936204>
- [152] A. J. Reader et H. Zaidi, « Advances in PET Image Reconstruction, » *PET Clinics*, vol. 2, no. 2, pp. 173–190, avril 2007. Disponible à <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.08.001>
- [153] D. R. Schaart, E. Charbon, T. Frach, et V. Schulz, « Advances in Digital SiPMs and Their Application in Biomedical Imaging, » *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 809, pp. 31–52, 2016.
- [154] D. R. Schaart, « Physics and Technology of Time-of-Flight PET

BIBLIOGRAPHIE

- Detectors, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 9, p. 09TR01, avril 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abee56>
- [155] N. Serra, A. Ferri, A. Gola, T. Pro, A. Tarolli *et al.*, « Characterization of new FBK SiPM Technology for Visible Light Detection, » *Journal of Instrumentation*, vol. 8, no. 03, pp. P03 019–P03 019, 2013.
- [156] A. Sitek, « Reconstruction of Emission Tomography Data Using Origin Ensembles, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, no. 4, pp. 946–956, avril 2011. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2010.2098036>
- [157] S. Surti et J. S. Karp, « Design Considerations for a Limited Angle, Dedicated Breast, TOF PET Scanner, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 53, no. 11, pp. 2911–2921, mai 2008. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/11/010>
- [158] S. Surti et J. S. Karp, « Advances in Time-of-Flight PET, » *Physica Medica*, vol. 32, no. 1, pp. 12 – 22, 2016.
- [159] S. Surti, A. Kuhn, M. E. Werner, A. E. Perkins, J. Kolthammer *et al.*, « Performance of Philips Gemini TF PET/CT Scanner With Special Consideration for its Time-of-Flight Imaging Capabilities, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 48, no. 3, pp. 471–480, 2007.
- [160] V. C. Spanoudaki et C. Levin, « Investigating the Temporal Resolution Limits of Scintillation Detection from Pixellated Elements : Comparison Between Experiment and Simulation, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 56, no. 3, p. 735, 2011.
- [161] C. Stearns, D. McDaniel, S. Kohlmyer, P. Arul, B. Geiser *et al.*, « Random Coincidence Estimation From Single Event Rates on the Discovery ST PET/CT Scanner, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2003 IEEE*. Disponible à <https://doi.org/10.1109/nssmic.2003.1352545>
- [162] D. L. Snyder et D. G. Politte, « Image Reconstruction From List-Mode Data in an Emission Tomography System Having

BIBLIOGRAPHIE

- Time-of-Flight Measurements, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 30, no. 3, pp. 1843–1849, 1983. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.1983.4332660>
- [163] A. Saoudi, C. Pepin, F. Dion, M. Bentourkia, R. Lecomte *et al.*, « Investigation of Depth-of-Interaction by Pulse Shape Discrimination in Multicrystal Detectors Read out by Avalanche Photodiodes, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 46, no. 3, pp. 462–467, juin 1999.
- [164] K. V. Slambrouck, S. Stute, C. Comtat, M. Sibomana, F. H. P. van Velden *et al.*, « Bias Reduction for Low-Statistics PET : Maximum Likelihood Reconstruction With a Modified Poisson Distribution, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 34, no. 1, pp. 126–136, janvier 2015. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2014.2347810>
- [165] S. Surti, J. Scheuermann, G. E. Fakhri, M. E. Daube-Witherspoon, R. Lim *et al.*, « Impact of Time-of-Flight PET on Whole-Body Oncologic Studies : A Human Observer Lesion Detection and Localization Study, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 52, no. 5, pp. 712–719, avril 2011. Disponible à <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.086678>
- [166] D. R. Schaart, G. Schramm, J. Nuyts, et S. Surti, « Time of Flight in Perspective : Instrumental and Computational Aspects of Time Resolution in Positron Emission Tomography, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, pp. 1–1, 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2021.3084539>
- [167] D. R. Schaart, S. Seifert, R. Vinke, H. T. van Dam, P. Dendooven *et al.*, « LaBr₃:Ce and SiPMs for Time-of-Flight PET: Achieving 100 ps Coincidence Resolving Time, » *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 7, pp. N179–N189, mars 2010. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/7/n02>
- [168] S. Seifert, J. Steenbergen, H. T. van Dam, et D. R. Schaart, « Accurate Measurement of the Rise and Decay Times of Fast Scintillators With

BIBLIOGRAPHIE

- Solid State Photon Counters, » *Journal of Instrumentation*, vol. 7, no. 09, pp. P09 004–P09 004, 2012.
- [169] S. Seifert, H. T. van Dam, et D. R. Schaart, « The Lower Bound on the Timing Resolution of Scintillation Detectors, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, no. 7, pp. 1797–1814, 2012.
- [170] D. R. Schaart, S. Ziegler, et H. Zaidi, « Achieving 10 ps Coincidence Time Resolution in TOF-PET is an Impossible Dream, » *Medical Physics*, vol. 47, no. 7, pp. 2721–2724, 2020.
- [171] O. Tange, « GNU Parallel - The Command-Line Power Tool, » *The USENIX Magazine*, vol. 36, no. 1, pp. 42–47, février 2011.
- [172] C. Thompson, M.-L. Camborde, et M. Casey, « A Central Positron Source to Perform the Timing Alignment of Detectors in a PET Scanner, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 52, no. 5, pp. 1300–1304, octobre 2005. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2005.858234>
- [173] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Comparison of Two Motion Compensation Models : Adding Ordered Subset into the Mix, » 2016, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M13A-12.
- [174] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Comparison of Two Motion Compensation Models : Adding Ordered Subset Into the Mix, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2016 IEEE*, 2016, pp. 1–3.
- [175] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Revisiting the Motion Compensation Model in PET Image Reconstruction, » 2016, IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI).
- [176] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Can Time-of-Flight Information be Used to Mitigate Detector Induced Blur in PET Reconstruction ? » 2017, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging

BIBLIOGRAPHIE

- Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-20-6.
- [177] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « A New TOF-PET Likelihood Model : Parameterizing the Angular Distribution of Emission, » 2018, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-14-222.
- [178] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Positron Emission Tomography Image Resolution Limit When Using the Likelihood Model With Excellent Time-of-Flight Resolution, » 2019, Applied Mathematics, Modeling and Computational Science (AMMCS) conference.
- [179] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Study of Image Resolution Improvement With Iterative PET Reconstruction Using Ultra-Fast TOF, » 2019, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-06-197.
- [180] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Annihilation Photon Acolinearity with Ultra-fast TOF-PET, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2020 IEEE*, 2020, pp. 1–4.
- [181] M. Toussaint, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Annihilation Photon Acolinearity With Ultra-Fast ToF-PET, » 2020, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-15-153.
- [182] R. Turtos, S. Gundacker, A. Polovitsyn, S. Christodoulou, M. Salomoni *et al.*, « Ultrafast Emission From Colloidal Nanocrystals Under Pulsed X-ray Excitation, » *Journal of Instrumentation*, vol. 11, no. 10, pp. P10 015–P10 015, 2016.
- [183] R. M. Turtos, S. Gundacker, M. Pizzichemi, A. Ghezzi, K. Pauwels *et al.*, « Measurement of LYSO Intrinsic Light Yield Using Electron

BIBLIOGRAPHIE

- Excitation, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 63, no. 2, pp. 475–479, 2016.
- [184] M.-A. Tetrault, E. D. Lamy, A. Boisvert, C. Thibaudeau, M. Kanoun *et al.*, « Real-Time Discrete SPAD Array Readout Architecture for Time of Flight PET, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 62, no. 3, pp. 1077–1082, 2015.
- [185] M. Toussaint, R. Lecomte, et J.-P. Dussault, « Improvement of Spatial Resolution With Iterative PET Reconstruction Using Ultrafast TOF, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 5, no. 5, pp. 729–737, septembre 2021. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2020.3033561>
- [186] M. Toussaint, F. Loignon-Houle, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Depth-of-Interaction Bias in the Achievable Ultra-Fast Timing of Detectors for TOF-PET, » 2017, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), N-33-2.
- [187] M. Toussaint, F. Loignon-Houle, J.-P. Dussault, et R. Lecomte, « Analytical Model of DOI-Induced Time Bias in Ultra-Fast Scintillation Detectors for TOF-PET, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 64, no. 6, p. 065009, 2019.
- [188] T. Tomitani, « Image Reconstruction and Noise Evaluation in Photon Time-of-Flight Assisted Positron Emission Tomography, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 28, no. 6, pp. 4581–4589, 1981. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.1981.4335769>
- [189] M. M. Ter-Pogossian, D. C. Ficke, M. Yamamoto, et J. T. Hood, « Super PETT I : A Positron Emission Tomograph Utilizing Photon Time-of-Flight Information, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 179–187, novembre 1982. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.1982.4307570>
- [190] A. C. Therrien, S. Parent, M.-A. Tetrault, S. Gundacker, P. Lecoq *et al.*, « Optimization of Single Photon Avalanche Diode Array Detec-

BIBLIOGRAPHIE

- tors With a Custom Simulator, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2015 IEEE*, 2015, pp. 1–5.
- [191] A. Teymurazyan, T. Riauka, H.-S. Jans, et D. Robinson, « Properties of Noise in Positron Emission Tomography Images Reconstructed With Filtered-Backprojection and Row-Action Maximum Likelihood Algorithm, » *Journal of Digital Imaging*, vol. 26, no. 3, pp. 447–456, août 2012. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s10278-012-9511-5>
- [192] D. N. Ter Weele, D. R. Schaart, et P. Dorenbos, « Scintillation Detector Timing Resolution ; A Study by Ray Tracing Software, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 62, no. 5, pp. 1972–1980, 2015.
- [193] Y. Teng, H. Sun, C. Guo, et Y. Kang, « ADMM-EM Method for L1-Norm Regularized Weighted Least Squares PET Reconstruction, » *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2016, pp. 1–14, 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1155/2016/6458289>
- [194] T. G. Turkington, « Introduction to PET Instrumentation, » *Journal of Nuclear Medicine Technology*, vol. 29, no. 1, pp. 4–11, 2001.
- [195] M.-A. Tetrault, N. Viscogliosi, J. Riendeau, F. Belanger, J.-B. Michaud *et al.*, « System Architecture of the LabPET Small Animal PET Scanner, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 55, no. 5, pp. 2546–2550, octobre 2008. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2008.2002326>
- [196] M. N. Ullah, E. Pratiwi, J. Cheon, H. Choi, et J. Y. Yeom, « Instrumentation for Time-of-Flight Positron Emission Tomography, » *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 50, no. 2, pp. 112–122, février 2016. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s13139-016-0401-5>
- [197] J. van den Hoff, « Principles of Quantitative Positron Emission Tomography, » *Amino Acids*, vol. 29, no. 4, pp. 341–353, juillet 2005. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0215-8>
- [198] P. Virtanen, , R. Gommers, T. E. Oliphant, M. Haberland *et al.*,

BIBLIOGRAPHIE

- « SciPy 1.0 : Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python, » *Nature Methods*, vol. 17, no. 3, pp. 261–272, février 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
- [199] S. Vandenberghe, E. Mikhaylova, E. D’Hoe, P. Mollet, et J. S. Karp, « Recent Developments in Time-of-Flight PET, » *EJNMMI physics*, vol. 3, no. 1, p. 3, 2016.
- [200] S. Vandenberghe, S. Matej, M. Daube-Witherspoon, M. Guerchaft, J. Verhaeghe *et al.*, « Determining Timing Resolution From TOF-PET Emission Data, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2007 IEEE*. Disponible à <https://doi.org/10.1109/nssmic.2007.4436707>
- [201] E. Venialgo, S. Mandai, T. Gong, D. R. Schaart, et E. Charbon, « Time Estimation With Multichannel Digital Silicon Photomultipliers, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 60, no. 6, p. 2435, 2015.
- [202] S. Vandenberghe, P. Moskal, et J. S. Karp, « State of the Art in Total Body PET, » *EJNMMI Physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–33, mai 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00290-2>
- [203] R. Vinke, P. D. Olcott, J. W. Cates, et C. S. Levin, « The Lower Timing Resolution Bound for Scintillators With non-Negligible Optical Photon Transport Time in Time-of-Flight PET, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 59, no. 20, pp. 6215–29, 2014.
- [204] J. van Sluis, J. de Jong, J. Schaar, W. Noordzij, P. van Snick *et al.*, « Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, no. 7, pp. 1031–1036, 2019.
- [205] K. Vunckx, L. Zhou, S. Matej, M. Defrise, et J. Nuyts, « Fisher Information-Based Evaluation of Image Quality for Time-of-Flight PET, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 2, pp. 311–321, février 2010. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2009.2029098>

BIBLIOGRAPHIE

- [206] C. C. Watson, « An Improved Kernel for Analytical Time-of-Flight PET Reconstruction, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2007 IEEE*. Disponible à <https://doi.org/10.1109/nssmic.2007.4436706>
- [207] C. Watson, « Extension of Single Scatter Simulation to Scatter Correction of Time-of-Flight PET, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 54, no. 5, pp. 1679–1686, octobre 2007. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2007.901227>
- [208] C. C. Watson, « An Evaluation of Image Noise Variance for Time-of-Flight PET, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 54, no. 5, pp. 1639–1647, octobre 2007. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tns.2007.901228>
- [209] V. Westerwoudt, M. Conti, et L. Eriksson, « Advantages of Improved Time Resolution for TOF PET at Very low Statistics, » *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 61, no. 1, pp. 126–133, 2014.
- [210] C. C. Watson, J. Hu, et C. Zhou, « Double Scatter Simulation for More Accurate Image Reconstruction in Positron Emission Tomography, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 4, no. 5, pp. 570–584, septembre 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/trpms.2020.2990335>
- [211] M. E. Werner et J. S. Karp, « TOF PET Offset Calibration From Clinical Data, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 58, no. 12, pp. 4031–4046, mai 2013. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/12/4031>
- [212] G. Wagenknecht, H.-J. Kaiser, F. M. Mottaghy, et H. Herzog, « MRI for Attenuation Correction in PET : Methods and Challenges, » *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 26, no. 1, pp. 99–113, novembre 2012. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s10334-012-0353-4>
- [213] R. I. Wiener, M. Kaul, S. Surti, et J. S. Karp, « Signal Analysis

BIBLIOGRAPHIE

- for Improved Timing Resolution With Scintillation Detectors for TOF PET Imaging, » dans *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD), 2010 IEEE*. Disponible à <https://doi.org/10.1109/nssmic.2010.5874124>
- [214] W. Wong, N. Mullani, E. Philippe, R. Hartz, D. Bristow *et al.*, « Performance Characteristics of the University of Texas TOFPET-I PET Camera, » *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 25, no. 5, pp. P46–P47, 1986.
- [215] C. C. Watson, D. Newport, et M. E. Casey, « A Single Scatter Simulation Technique for Scatter Correction in 3D PET, » dans *Computational Imaging and Vision*. Springer Netherlands, 1996, pp. 255–268. Disponible à https://doi.org/10.1007/978-94-015-8749-5_18
- [216] C. Wülker, A. Sitek, et S. Prevrhal, « Time-of-Flight PET Image Reconstruction Using Origin Ensembles, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 60, no. 5, pp. 1919–1944, février 2015. Disponible à <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/1919>
- [217] G. Wang, J. C. Ye, K. Mueller, et J. A. Fessler, « Image Reconstruction is a New Frontier of Machine Learning, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 37, no. 6, pp. 1289–1296, juin 2018. Disponible à <https://doi.org/10.1109/tmi.2018.2833635>
- [218] H. B. Yedder, B. Cardoen, et G. Hamarneh, « Deep Learning for Biomedical Image Reconstruction : A Survey, » *Artificial Intelligence Review*, vol. 54, no. 1, pp. 215–251, août 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1007/s10462-020-09861-2>
- [219] M. Yavuz et J. A. Fessler, « Statistical Image Reconstruction Methods for Randoms-Precorrected PET Scans, » *Medical Image Analysis*, vol. 2, no. 4, pp. 369–378, décembre 1998. Disponible à [https://doi.org/10.1016/s1361-8415\(98\)80017-0](https://doi.org/10.1016/s1361-8415(98)80017-0)
- [220] N. Z. Yussefian, M. Toussaint, É. Gaudin, R. Fontaine, et R. Lecomte, « Trade-Offs Between TOF, Scan Time and Crystal Length on

BIBLIOGRAPHIE

- Image Contrast-to-Noise Ratio Performance for a Small Animal PET Scanner, » 2019, IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector (NSS/MIC/RTSD), M-01-106.
- [221] N. Z. Yusefian, M. Toussaint, É. Gaudin, R. Lecomte, et R. Fontaine, « TOF Benefits and Trade-Offs on Image Contrast-to-Noise Ratio Performance for a Small Animal PET Scanner, » *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2020. Disponible à <https://doi.org/10.1109/TRPMS.2020.3018678>
- [222] J. Y. Yeom, R. Vinke, et C. S. Levin, « Optimizing Timing Performance of Silicon Photomultiplier-Based Scintillation Detectors, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 58, no. 4, pp. 1207–1220, 2013.
- [223] J. Y. Yeom, R. Vinke, et C. S. Levin, « Side Readout of Long Scintillation Crystal Elements With Digital SiPM for TOF-DOI PET, » *Medical Physics*, vol. 41, no. 12, p. 122501, 2014.
- [224] H. Zaidi et M. Becker, « The Promise of Hybrid PET/MRI : Technical Advances and Clinical Applications, » *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 33, no. 3, pp. 67–85, 2016.
- [225] C. Zhu, R. H. Byrd, P. Lu, et J. Nocedal, « Algorithm 778: L-BFGS-B, » *ACM Transactions on Mathematical Software*, vol. 23, no. 4, pp. 550–560, décembre 1997. Disponible à <https://doi.org/10.1145/279232.279236>
- [226] G. L. Zeng, « 3D Image Reconstruction, » dans *Medical Image Reconstruction*. Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 87–123. Disponible à https://doi.org/10.1007/978-3-642-05368-9_5
- [227] H. Zaidi, M.-L. Montandon, et A. Alavi, « Advances in Attenuation Correction Techniques in PET, » *PET Clinics*, vol. 2, no. 2, pp. 191–217, avril 2007. Disponible à <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.12.002>