



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Τίτλος εργασίας**

**Μελέτη ανιχνευσιμότητας Μονήρη Πνευμονικού Όζου σε  
εικόνα Αξονικής (CT) & Ποζιτρονικής (PET) τομογραφίας με  
χρήση μοντέλων προσομοίωσης**

**Γεώργιος Σ. Τζανούκος**

**Επιβλέπων: Γεώργιος Σπύρου, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας (Βαθμίδα Α'), ΙΙΒΕΑΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2013**

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Μελέτη ανιχνευσιμότητας Μονήρη Πνευμονικού Όζου σε εικόνα Αξονικής (CT) & Ποζιτρονικής (PET) τομογραφίας με χρήση μοντέλων προσομοίωσης

**Γεώργιος Σ. Τζανούκος**

**A.M.: ΠΙΒ075**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:** Γεώργιος Σπύρου, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας (Βαθμίδα Α'), ΙΙΒΕΑΑ

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:** Δρ. Γεώργιος Σπύρου, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας (Βαθμίδα Α'), ΙΙΒΕΑΑ

**Εμμανουήλ Σαγκριώτης**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, ΕΚΠΑ

**Δρ. Αναστάσιος Γαϊτάνης**, Προϊστάμενος Τμήματος Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΙΙΒΕΑΑ

Δεκέμβριος 2013

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας αποτελεί η ανάπτυξη μιας μεθοδολογίας για τη δημιουργία ενός μοντέλου προσομοίωσης του Μονήρη Πνευμονικού Όζου (ΜΠΟ) σε εικόνες αξονικής τομογραφίας (CT) και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

Η ανάπτυξη του μοντέλου προσομοίωσης του ΜΠΟ υλοποιήθηκε με μεθόδους προσομοίωσης Monte Carlo (MC), λαμβάνοντας υπόψη τα εξωτερικά μορφολογικά γνωρίσματα, τα εσωτερικά χαρακτηριστικά και το βαθμό πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (Standardized Uptake Value – SUV), όπως αυτά περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Με τη δημιουργία του μοντέλου σχηματίστηκαν ρεαλιστικές εικόνες διαφόρων τύπων προσομοιωμένων ΜΠΟ που ενσωματώθηκαν εντός πρωτογενών δεδομένων από 5 διαφορετικούς ασθενείς σε τομές εικόνας CT και PET. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ελήφθησαν με το τομογράφο PET/CT του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του ΙΙΒΕΑΑ και για την ανακατασκευή των εικόνων χρησιμοποιήθηκε το ανοιχτό λογισμικό STIR (<http://stir.sourceforge.net>). Για την τελική αξιολόγηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε μελέτη παρατηρητών από τρεις ανεξάρτητους ιατρούς.

Συνολικά παράχθηκαν 80 προσομοιωμένοι ΜΠΟ, με το ποσοστό καλοήθειας και κακοήθειας να είναι 80% και 20% αντίστοιχα. Επίσης επιλέχθηκαν 20 αληθινά περιστατικά με διάγνωση ΜΠΟ, όπου τα 14 από αυτά ήταν καλοήθη και τα 6 κακοήθη. Μεταξύ των 120 περιστατικών που δημιουργήθηκαν, 25 επανελήφθησαν ώστε να διαπιστωθεί η συνέπεια των τριών παρατηρητών. Από τους παρατηρητές ζητήθηκε αρχικά να εντοπίσουν τον ΜΠΟ, στη συνέχεια να τον χαρακτηρίσουν ως προσομοιωμένο ή αληθινό και τέλος να τον ταξινομήσουν ως πιθανώς καλοήθη ή πιθανώς κακοήθη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, περισσότεροι από 50% των προσομοιωμένων όζων δεν μπορούσαν να διαχωριστούν και χαρακτηρίστηκαν από τους παρατηρητές ως αληθινά. Όσον αφορά την κατάταξη των όζων σε πιθανώς καλοήθη ή πιθανώς κακοήθη, η ταξινόμηση των προσομοιωμένων όζων ήταν σε συμφωνία με την ταξινόμηση των τριών ανεξάρτητων ιατρών. Αξίζει τέλος να αναφέρουμε ότι 28 περιστατικά χαρακτηρίστηκαν και από τους τρεις παρατηρητές ως αληθινά, όντας προσομοιωμένα.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Μέθοδοι Προσομοίωσης, Ανακατασκευή Εικόνας

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** PET/CT, Μονήρης Πνευμονικός Όζος, Monte Carlo

## **ABSTRACT**

The purpose of this thesis is the development of a method for the modeling of Solitary Pulmonary Nodule (SPN) in Computed Tomography (CT) and Positron Emission Tomography (PET) images.

The modeling of SPN was implemented by Monte Carlo simulation methods taking into consideration its morphological characteristics, internal features and Standardized Uptake Value (SUV) activity distribution. With this method, realistic images of various types of simulated SPNs were generated and embedded into raw data acquired from 5 different patients into CT and PET slices. The raw data were acquired using a clinical PET/CT scanner of the Nuclear Medicine Department of BBRFA, and for image reconstruction the software open STIR was used (<http://stir.sourceforge.net>). For the final validation of the model, an observer study from three independent medical experts was performed.

A total of 80 simulated SPNs were produced and in this quantity, the percentage of benignity and malignancy was 80% and 20% respectively. Furthermore, 20 real cases with SPN were selected, 14 of them were benign and 6 malignant. Among the 120 cases, 25 of them were repeated in order to check the consistency of the observers. The reviewers were asked to localize the SPN, then to characterize the lesion as simulated or real and finally to classify it as probably benign or probably malignant.

According to the results, more than 50% of the simulated lesions could not be differentiated from the real ones lesions and were designated as real. Regarding the classification of the nodules to probably benign or probably malignant, we noticed that the simulated class was consistent with the observers' classification. Finally, it's worth to be noted that, in 28 cases, all of the three observers designated the simulated lesion as real.

**SUBJECT AREA:** Simulation Methods, Image Reconstruction

**KEYWORDS:** PET/CT, Solitary Pulmonary Nodule, Monte Carlo

*Στον Υιό μου, Σταύρο.*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Σπύρου, για τις γνώσεις που μου μετέδωσε στο μάθημα του, για την παρότρυνση του να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα και για την σημαντική συμβολή του κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου.

Θέλω επίσης να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες στον κ. Αναστάσιο Γαϊτάνη για την αμέριστη συμπαράσταση, την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του, κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Πυρηνικούς Ιατρούς κα. Σοφία Χατζηιωάννου και κ. Αλέξανδρο Γεωργακόπουλο του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του ΙΙΒΕΑΑ και στον Καθηγητή του 1<sup>ου</sup> Ακτινολογικού Τμήματος του Αρεταίειου Νοσοκομείου κ. Αχιλλέα Χατζηιωάννου για τη συμμετοχή τους στη διαμόρφωση της εργασίας. Επίσης εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στο προσωπικό του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του ΙΙΒΕΑΑ, τον κ. Ανδρέα Παναγιωτακόπουλο και Ευάγγελο Βελέντζα για τη βοήθεια τους στη συλλογή πρωτογενών δεδομένων.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω στο συμφοιτητή μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών Ευθύμιο Μανέα και στον φίλο Εμμανουήλ Αθανασιάδη, συνεργάτη ερευνητή στο ΙΙΒΕΑΑ για τις πολύτιμες συμβουλές του κατά διεξαγωγή της μελέτης καθώς και τον Κωνσταντίνο Καραογλάνη για την βοήθεια του σχετικά με το STIR.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τους γονείς μου για την ηθική συμπαράσταση και φυσικά τη σύζυγό μου Σταυρούλα για την απεριόριστη αγάπη και υποστήριξη που μου παρείχε με κάθε δυνατό τρόπο, κατά τη διετή διάρκεια σπουδών.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	28
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	15
1.1. ΓΕΝΙΚΑ .....	15
1.2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	16
2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (CT).....	21
2.1. ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ CT .....	21
2.2. ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ CT .....	23
3. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΜΟΓΡΑΦΟΥ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET).....	25
3.1. ΦΥΣΙΚΗ ΣΤΗΝ PET .....	25
3.2. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ .....	26
3.3. ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ PET .....	27
3.4. ΤΥΠΟΙ ΣΥΜΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΩΜΑ ΣΥΜΠΤΩΣΗΣ .....	30
3.5. ΛΗΨΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	32
4. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ .....	34
4.1. ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ .....	34
4.2. ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ.....	37
4.3. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ REBINNING.....	39
5. ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΝΗΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΣΕ ΕΙΚΟΝΕΣ PET/CT ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΜΟΝΤΕ CARLO .....	40
5.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ.....	40
5.2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	40
5.3. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ.....	41
5.4. ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ .....	42
5.5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΩΔΙΚΑ ΜΑΤLAB.....	45
5.6. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΚΟΝΑΣ .....	56
6. ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΜΟΝΗΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΣΕ ΕΙΚΟΝΑ PET & CT .....	59

6.1. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	59
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ .....	68
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ .....	70
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	72
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	74
ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	76



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1 : Διάγραμμα Ροής αλγορίθμου MLEM. ....	37
Σχήμα 2 : Ιστογράμματα του SUVmax για τους ασθενείς με καλοήγη (αριστερά) και κακοήγη (δεξιά) ΜΠΟ. ....	49
Σχήμα 3 : Συναρτήσεις κατανομής SUVmax. Με την κόκκινη καμπύλη αναπαρίσταται η εκθετική συνάρτηση κατανομής για ασθενείς με καλοήγη ΜΠΟ ενώ με μπλε η κανονική συνάρτηση κατανομής για ασθενείς με κακοήγη ΜΠΟ. ....	49
Σχήμα 4 : Αποτελέσματα δειγματοληψίας και προκύπτοντα ιστογράμματα για αληθινούς και προσομοιωμένους όζους (1.000.000 επαναλήψεις). Καλοήθεις που ακολουθούν την εκθετική συνάρτηση κατανομής (πάνω αριστερά), κακοήθεις που ακολουθούν την κανονική συνάρτηση κατανομής (πάνω δεξιά), αληθινούς (κάτω αριστερά) και προσομοιωμένους (κάτω δεξιά) για τις δύο τάξεις στο ίδιο γράφημα. ....	50
Σχήμα 5 : Καμπύλη Βαθμονόμησης SUV & AMIDE. ....	52
Σχήμα 6 : Διάγραμμα ροής αλγορίθμου για τη προσομοίωση ΜΠΟ .....	58
Σχήμα 7: Χαρακτηριστικά ΜΠΟ για τα 28 περιστατικά όπου και οι δύο παρατηρητές χαρακτήρισαν τον προσομοιωμένο όζο αληθινό.....	67

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 : Το ανθρωπόμορφο ομοίωμα που περιέχει το κεφάλι, το θώρακα και τη λεκάνη .....	16
Εικόνα 2 : Σύγκριση των τιμών PLOC και ALROC από τα αποτελέσματα των 2 τύπων ανάλυσης LROC, CNPW και των 6 παρατηρητών .....	17
Εικόνα 3 : Εγκάρσιες και διαμήκης εικόνες του ομοιώματος MCAT. Οι ενσωματωμένοι προσομοιωμένοι όγκοι (βελάκι) έχουν παραχθεί με το ASIM .....	18
Εικόνα 4 : ο ημιτονόγραμμα από την αλλοίωση προστίθεται με αυτό του ασθενή (αριστερά). Η αλλοίωση σε μορφή σφαίρας αποτυπώνεται στην ανακατασκευασμένη εικόνα (δεξιά).....	19
Εικόνα 5 : Εγκάρσιες τομές του ομοιώματος με τις σφαιρικές αλλοιώσεις με εύρος από 8 έως 27mm όπως προκύπτουν από τη σάρωση με τα 5 διαφορετικά συστήματα. [15] ..	20
Εικόνα 6 : Οργανολογία συστήματος CT .....	21
Εικόνα 7 : Διάγραμμα ενός θαλάμου ιονισμού (αριστερά) και ενός κρυστάλλου σπινθηρισμού (δεξιά).....	22
Εικόνα 8 : Απεικόνιση της τομής ως μια μήτρα που αποτελείται από pixels. Ο συνολικός συντελεστής εξασθένησης κατά μήκος μιας γραμμής εκφράζεται ως συνάρτηση ενός υποσυνόλου συντελεστών εξασθένησης .....	23
Εικόνα 9 : Σχηματική αναπαράσταση των φαινομένων της ραδιενέργειας $\beta^+$ και της εξαύλωσης ποζιτρονίου με την παραγωγή των 511keV φωτονίων. ....	25
Εικόνα 10 : Δομή γλυκόζης και 18F-FDG. ....	26
Εικόνα 11 : Οργανολογία συστήματος PET .....	27
Εικόνα 12 : Δομή του φωτοπολλαπλασιαστή. ....	29
Εικόνα 13 : Δομή του block ανιχνευτών ενός φωτοπολλαπλασιαστή .....	29
Εικόνα 14 : Τύποι σύμπτωσης.....	30
Εικόνα 15 : Αναπαράσταση ανίχνευσης σύμπτωσης σε δύο ανιχνευτές. ....	31
Εικόνα 16 : Υπολογισμός Time of Flight. ....	31
Εικόνα 17 : Η προβολή $\rho(s,\varphi)$ προέρχεται από γραμμική ολοκλήρωση κατά μήκος όλων των παράλληλων LORs για γωνία $\varphi$ και το σύνολό τους για $0\leq\varphi\leq 180^\circ$ σχηματίζουν το ημιτονόγραμμα .....	32
Εικόνα 18 : Στην 2D λήψη ο σαρωτής έχει μολύβδινα διαφράγματα για τη συλλογή δεδομένων από απέναντι και διπλανούς ανιχνευτικούς δακτυλίους, ενώ στην 3D λήψη τα δεδομένα συλλέγονται από όλους τους ανιχνευτικούς δακτυλίους.....	33
Εικόνα 19 : Γραφική αναπαράσταση του θεωρήματος τομής Fourier.....	34
Εικόνα 20 : Η οπισθοπροβολή των προβολών $\rho(s,\varphi)$ μας δίδει την αρχική εικόνα του αντικειμένου.....	35
Εικόνα 21 : Σχηματική αναπαράσταση αρχικού αντικειμένου (A) με τη διαδικασία της οπισθοπροβολής για 4 (B), 16 (Γ) και 128 (Δ) προβολές και της φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής για 4 (E), 16 (Z) και 128 (H) προβολές αντίστοιχα.....	36
Εικόνα 22 : Σχηματική αναπαράσταση της αρχής του αλγορίθμου Rebinning.....	39
Εικόνα 23 : Αναπαράσταση της ανατομίας των πνευμόνων.....	40

Εικόνα 24 : Τυπική εικόνα Μονήρη Πνευμονικού Όζου. ....	42
Εικόνα 25 : Μονήρεις Πνευμονικοί Όζοι με περιγράμματα. Ομαλό (αριστερά), Πολύλοβο (κέντρο) & Ακτινωτή Κορώνα (δεξιά). ....	43
Εικόνα 26 : Μονήρεις Πνευμονικοί Όζοι με διάφορους τύπους αποτιπάνωσης. Καλοήθεις όζοι : Κεντρική, Διάχυτη-Ομοιόμορφη, Κατά στρώματα, Porcosh (Δεξιά). Κακοήθεις όζοι : Διχτυωτή, Διάστικτη, Άμορφη, Έκκεντρη (Αριστερά).....	43
Εικόνα 27 : Διάφοροι τύποι Μονήρη Πνευμονικού Όζου. Κακοήθης με σύσταση ground glass (αριστερά) καλοήθης με ομαλή και λεία κοιλότητα (κέντρο), κακοήθης με παχύ και ακανόνιστη κοιλότητα (δεξιά).....	44
Εικόνα 28 : 2D εικόνες ΜΠΟ ως αποτέλεσμα της προσομοίωσης των μορφολογικών χαρακτηριστικών. Ο όζος στα αριστερά έχει ομαλό περίγραμμα, ο μεσαίος πολύλοβο και στα δεξιά έχει σχήμα ακτινωτής κορώνας. ....	46
Εικόνα 29 : Προσομοιωμένοι Μονήρεις Πνευμονικοί Όζοι με διάφορους τύπους αποτιπάνωσης. Καλοήθεις όζοι με : Ομαλό περίβλημα και κεντρική αποτιπάνωση (1), Ομαλό περίβλημα και αποτιπάνωση κατά στρώματα (2) και ομαλό περίβλημα και porcosh αποτιπάνωση (3). Κακοήθεις όζοι με : Περίγραμμα ακτινωτή κορώνα και άμορφη αποτιπάνωση (4), πολύλοβο περίγραμμα και διχτυωτή αποτιπάνωση (5) και πολύλοβο περίγραμμα με διάστικτη αποτιπάνωση (6).....	47
Εικόνα 30 : Προσομοιωμένοι ΜΠΟ σε εικόνες CT (αριστερά) και PET (δεξιά), σε μορφή interfile όπως λαμβάνονται από την υλοποίηση του αλγορίθμου.....	54
Εικόνα 31 : Απεικόνιση της περιοχής του πνεύμονα στα τρία επίπεδα, εγκάρσιο, διαμήκη και οβελιαίο. ....	56
Εικόνα 32 : Ημιτονόγραμμα που αντιστοιχεί στο Bed Position του ασθενή (αριστερά) και ημιτονόγραμμα του προσομοιωμένου ΜΠΟ (δεξιά).....	57
Εικόνα 33: Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 14,34mm, ομαλό περίγραμμα, διάχυτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 2,27. ....	60
Εικόνα 34 : Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 23,41mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 5,13. ....	60
Εικόνα 35 : Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 18,34mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 6,43. ....	60
Εικόνα 36 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 9,8mm, ομαλό περίγραμμα, διάχυτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 0,98. ....	60
Εικόνα 37 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 18,82mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, κεντρική αποτιπάνωση και τιμή SUV 1,4. ....	61
Εικόνα 38 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 19,93mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 3,9. ....	61
Εικόνα 39 : Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 17,13mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα κατά στρώματα αποτιπάνωση και τιμή SUV 3,38. ....	61
Εικόνα 40 : Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 14,77mm, με πυκνότητα θολής υάλου, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάστικτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 8,8. ....	61
Εικόνα 41 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 11,27mm, ομαλό περίγραμμα, κατά στρώματα αποτιπάνωση και τιμή SUV 2,43. ....	62

Εικόνα 42 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 10,2mm, ομαλό περίγραμμα, κατά στρώματα αποτιτάνωση και τιμή SUV 0,67. ....	62
Εικόνα 43 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 25,66mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 1,05. ....	62
Εικόνα 44 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 19,12mm, ομαλό περίγραμμα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 1,23. ....	62
Εικόνα 45 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 11,62mm, πολύλοβο περίγραμμα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 0,74. ....	63
Εικόνα 46 : Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 18,27mm, πολύλοβο περίγραμμα, κατά στρώματα αποτιτάνωση και τιμή SUV 2,11. ....	63
Εικόνα 47 : Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 28,74mm, θολής υάλου, πολύλοβο περίγραμμα, διάστικτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 11,98. ....	63
Εικόνα 48 : Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 12,44mm, θολής υάλου, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, δικτυωτή αποτιτάνωση και τιμή SUV 6,36. ....	63

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 : Ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στην PET.....	26
Πίνακας 2 : Χαρακτηριστικά υλικών ανιχνευτών PET .....	28
Πίνακας 3 : Αίτια Μονήρη Πνευμονικού Όζου .....	42
Πίνακας 4 : Βάση δεδομένων Ασθενών με Μονήρη Πνευμονικό Όζο .....	48
Πίνακας 5 : Μορφή αρχείου Interfile .....	53
Πίνακας 6 : Πληροφορίες χαρακτηριστικών του προσομοιωμένου ΜΠΟ.....	55
Πίνακας 7 : Ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν οι ιατροί.....	59
Πίνακας 8 : Μελέτη Παρατηρητών – Χαρακτηρισμός των 120 Περιστατικών.....	64
Πίνακας 9 : Μελέτη Παρατηρητών – Ταξινόμηση των 100 Προσομοιωμένων Όζων .....	65
Πίνακας 10 : Μελέτη Παρατηρητών – Ταξινόμηση όλων των 120 Όζων .....	66
Πίνακας 11 : Συνέπεια Παρατηρητών στα Επαναλαμβανόμενα Περιστατικά.....	66

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η διπλωματική εργασία διενεργήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Τεχνολογίες πληροφορικής στην Ιατρική και τη Βιολογία» του τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, σε συνεργασία με το τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του ΤΕΙ Αθήνας, του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών και του Ινστιτούτου Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Ο μονήρης πνευμονικός όζος (ΜΠΟ) είναι ένα συχνό απεικονιστικό εύρημα που συνήθως αποτελεί προπομπό πρωτοπαθή κακοήθειας του πνεύμονα [1]. Η διάγνωση του ΜΠΟ συνιστά συνηθισμένο κλινικό πρόβλημα, παρόλη την ραγδαία εξέλιξη και βελτίωση διαφόρων απεικονιστικών τεχνικών. Υπάρχει ιδιαίτερη δυσκολία στην εύρεση του ΜΠΟ, λόγω του μικρού του μεγέθους, καθώς και σαφή έλλειψη ακρίβειας στην ταξινόμηση, με αποτέλεσμα να προκύπτει πολλές φορές η ανάγκη για λήψη ιστολογικού δείγματος [1-3]. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες διαπιστώθηκε ότι περίπου το 30% - 40% του συνόλου των όζων είναι κακοήθεις [4]. Με το σωστό διαχωρισμό ενός καλοήθη και ενός δυνητικά κακοήθη όζου, μπορεί να αποφευχθεί η παραπομπή ενός ασθενή με καλοήθεια σε μια αναίτια χειρουργική επέμβαση ή να διαγνωστεί έγκαιρα το πρώιμο στάδιο του καρκίνου.

Η απλή ακτινογραφία θώρακος συνιστά την κύρια εξέταση για τον εντοπισμό του ΜΠΟ και αποτελεί το πρώτο, τυχαίο πολλές φορές, εύρημα σε ποσοστό 20% - 30%, σε ασθενείς με υποψία κακοήθειας. Τα υπόλοιπα απεικονιστικά εργαλεία που υπάρχουν σήμερα για τη διάγνωση της πάθησης είναι η αξονική τομογραφία (CT) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Η χρήση της CT στην μελέτη των πνευμονικών παθήσεων λαμβάνει πρωταρχικό ρόλο όχι μόνο στην ανίχνευση και τη διάγνωση ενός όζου, όσο και στην ποσοτικοποίηση και στη συνεχή παρακολούθηση του. Η CT παρέχει πληροφορίες ανατομικού και μορφολογικού χαρακτήρα. Προσφέρει ευαισθησία στην διάγνωση των όζων που κυμαίνεται από 95% - 100% και χαμηλή ειδικότητα 56%, όσον αφορά τον διαχωρισμό [5]. Από την άλλη πλευρά η PET δίνει πληροφορίες λειτουργικού χαρακτήρα, και παρέχει ευαισθησία με εύρος 93% - 96% και ειδικότητα που πλησιάζει το 88% [3,5]. Ο συνδυασμός των δύο εξετάσεων είναι χρήσιμος για την έγκαιρη διάγνωση και το διαχωρισμό αλλοιώσεων ακόμα και για οζίδια πνεύμονα μικρού μεγέθους, από 7 έως 30mm, καθώς και τη σταδιοποίηση ενός όζου [4].

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σαφής έλλειψη σε μελέτες με προσομοιωμένους ΜΠΟ. Επιπρόσθετα, οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τον χαρακτηρισμό ενός ΜΠΟ λαμβάνουν τα δεδομένα μόνο από μία απεικονιστική τεχνική και όχι με κάποια συνδυασμένη. Στην παρούσα εργασία αναπτύσσεται μια μεθοδολογία για την ακριβή μοντελοποίηση διαφόρων τύπων καλοήθη και κακοήθη ΜΠΟ, με τη χρήση μεθόδων προσομοίωσης Monte Carlo (MC) σε εικόνα CT και PET. Η μέθοδος MC είναι μια ευέλικτη μέθοδος τυχαίας δειγματοληψίας για τη λήψη αριθμητικών αποτελεσμάτων και ιδιαίτερα χρήσιμη για την προσομοίωση φυσικών ή μαθηματικών συστημάτων με υψηλό βαθμό ελευθερίας [6].

Για την ακριβή αναπαράσταση καλοηθών ή κακοηθών αλλοιώσεων, παθολογικών ή μη περιστατικών, ελήφθησαν υπόψη και προσομοιώθηκαν τα περισσότερα μορφολογικά εξωτερικά χαρακτηριστικά και εσωτερικά γνωρίσματα που θα περιγραφούν αναλυτικά στα επόμενα κεφάλαια. Ως αποτέλεσμα, θα δημιουργηθεί μια βιβλιοθήκη με πληθώρα προσομοιωμένων ΜΠΟ που θα ενσωματωθούν σε εικόνες PET/CT. Οι παραγόμενες εικόνες θα χρησιμοποιηθούν ώστε να γίνει εκτίμηση της ποιότητας της εικόνας με βάση τις τιμές ορισμένων παραμέτρων ενδιαφέροντος όπως είναι η χωρική διακριτική ικανότητα ή η αντίθεση και να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα που θα μπορούν να αξιολογηθούν. Συνεπώς αποτελεί αυξημένη απαίτηση οι προσομοιωμένες εικόνες να είναι όσο το δυνατόν πιο ρεαλιστικές.



Εικόνα 1 : Το ανθρωπόμορφο ομοίωμα που περιέχει το κεφάλι, το θώρακα και τη λεκάνη. [7]

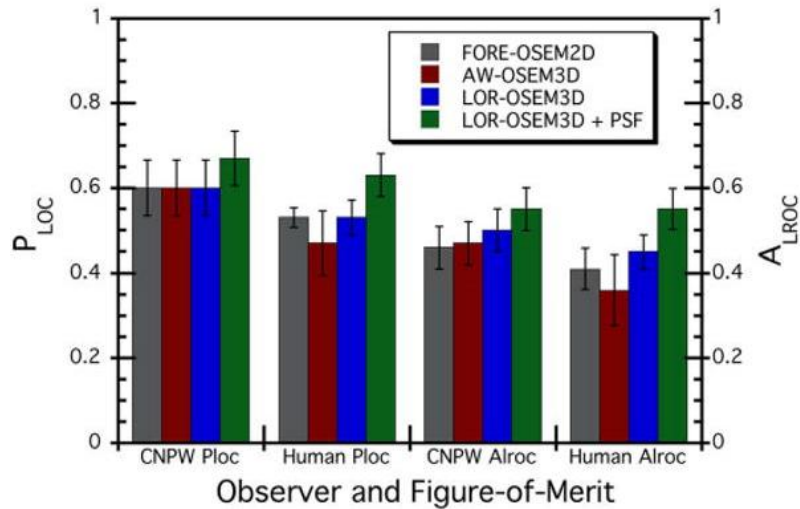
## 1.2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν ασχοληθεί με μελέτες ανιχνευσιμότητας των αλλοιώσεων. Διάφορες παράμετροι, όπως ο αλγόριθμος ανακατασκευής, το μέγεθος του όζου, ο βαθμός πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου ή ο τρόπος λήψης των δεδομένων έχουν διερευνηθεί. Ως μέτρο σύγκρισης για την αξιολόγηση της ανιχνευσιμότητας αλλοιώσεων στις ιατρικές εικόνες, συνήθως εφαρμόζεται μελέτη παρατηρητών με το σχηματισμό των αντίστοιχων ROC (Receiver Operating Characteristic) καμπυλών [8]. Επειδή αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και η αποτελεσματικότητα της εξαρτάται από την ικανότητα των παρατηρητών, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται, ως εναλλακτική μέθοδος, τα υπολογιστικά συστήματα υποβοηθούμενης διάγνωσης (CAD - Computer Aided Diagnosis), εξοικονομώντας χρόνο και παρέχοντας σημαντική βοήθεια στην διάγνωση. Απώτερος σκοπός είναι να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά την επίδραση όλων αυτών των παραμέτρων και η εύρεση της διαχωριστικής γραμμής που χαρακτηρίζει έναν όζο καλοήγη ή κακοήγη. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν μερικές από τις πιο χαρακτηριστικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε επιστημονικά περιοδικά την τελευταία δεκαετία. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίδεται στο μοντέλο που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση και παραγωγή των όγκων καθώς και στην μεθοδολογία που ακολουθείται για την ανιχνευσιμότητα των αλλοιώσεων. Τέλος θα υπάρξει και μια μικρή αναφορά στα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που εξαγονται από την κάθε μελέτη ξεχωριστά.

Η ερευνητική ομάδα του Kadrmaz έχει χρησιμοποιήσει σε πολλά πειράματα [7,9], ένα ανθρωπόμορφο ομοίωμα, που αποτελείται από τρία διαφορετικά μέρη (Εικ.1). Το πρώτο μέρος του μοντέλου περιλάμβανε το ομοίωμα του ανθρώπινου εγκεφάλου, το δεύτερο μέρος το ομοίωμα ενός θώρακα που περικλείει τμήματα από το ήπαρ και τους πνεύμονες και το τελευταίο έναν ελλειπτικό κύλινδρο που αναπαριστάνει τη λεκάνη και την ουροδόχο κύστη. Για την προσομοίωση των αλλοιώσεων χρησιμοποιήθηκαν κομμάτια από γέλη πυριτίου ή σφαίρες από plexiglass (lucite), με τις διαστάσεις να ποικίλλουν σε διάμετρο. Στο εσωτερικό τους τοποθέτησαν ένα ραδιενεργό ισότοπο, Γερμανίου ( $^{68}\text{Ge}$ ) ή Νατρίου ( $^{22}\text{Na}$ ) και ανάλογα με την ανατομική περιοχή ενδιαφέροντος, ο λόγος της συγκέντρωσης της ενεργότητας του μαλακού ιστού σε σχέση με τη συγκέντρωση του υποβάθρου διαφοροποιούνταν. Ολοκληρώνοντας το πειραματικό κομμάτι, τις αλλοιώσεις τις τοποθετούσαν σε συγκεκριμένα σημεία του ομοιώματος.

Σε μία από τις μελέτες [9], το ομοίωμα με τις ενσωματωμένες αλλοιώσεις σαρώθηκε από 7 συνολικά συστήματα PET/CT. Για την μελέτη της ανιχνευσιμότητας των αλλοιώσεων, το γκρουπ των ερευνητών προέβη σε μελέτη 11 παρατηρητών ώστε να προκύψουν οι καμπύλες LROC (Localization Receiver Operating Characteristic) και να γίνει η ταξινόμηση. Τα συμπεράσματα που εξήχθησαν, έδειξαν ότι η ανιχνευσιμότητα



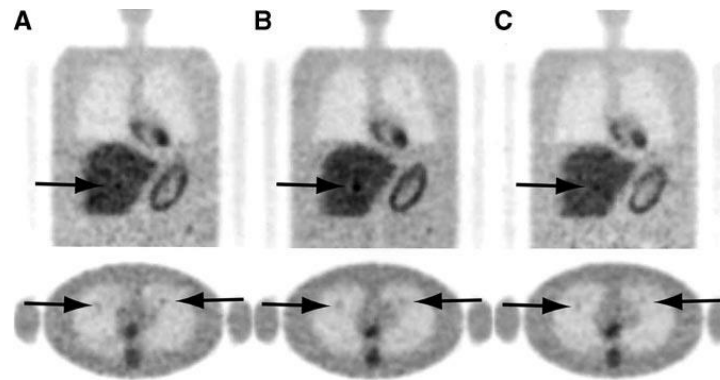


Εικόνα 2 : Σύγκριση των τιμών PLOC και ALROC από τα αποτελέσματα των 2 τύπων ανάλυσης LROC, CNPW και των 6 παρατηρητών. [7]

εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος της αλλοίωσης, και από τον αλγόριθμο ανακατασκευής που χρησιμοποιεί το κάθε σύστημα PET/CT για την παραγωγή της τελικής εικόνας.

Σε μία νεότερη εργασία [7], αντικείμενο ήταν η αξιολόγηση της ικανότητας ανίχνευσης διαφόρων αλλοιώσεων, όταν τα δεδομένα ανακατασκευαστούν με τέσσερις διαφορετικούς αλγόριθμους, πιο συγκεκριμένα τους: FORE-OSEM\_2D, AW-FORE\_3D, LOR-OSEM\_3D και LOR-OSEM\_3D με PSF model. Οι τελικές εικόνες αξιολογήθηκαν αρχικά από έναν αριθμητικό παρατηρητή CNPW (Channelized nonprewhitened observer) και στη συνέχεια από 6 ανθρώπινους παρατηρητές. Στους παρατηρητές εμφανιζόταν μια δισδιάστατη εικόνα και το ζητούμενο ήταν να επιλεγεί με το ποντίκι του υπολογιστή η περιοχή εναπόθεσης της αλλοίωσης και στη συνέχεια να αποδοθεί σε μία κλίμακα από το 1 έως το 6 ο βαθμός βεβαιότητας της επιλογής. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν και για κάθε περίπτωση σχηματίστηκε η καμπύλη LROC. Κατόπιν υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη ( $A_{LROC}$ ), καθώς και η πιθανότητα σωστής εντόπισης της αλλοίωσης ( $P_{LOC}$ ) για κάθε αλγόριθμο ανακατασκευής. Η πιθανότητα  $P_{LOC}$  και η τιμή της  $A_{LROC}$  χρησιμοποιήθηκαν ως figures of merit. Τα αποτελέσματα από την μελέτη παρατηρητών έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους αλγορίθμους FORE και AW-FORE\_3D, η τιμή του  $A_{LROC}$  ήταν 0,45 και 0,36 αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε αύξηση στην ικανότητα ανίχνευσης για τον αλγόριθμο LOR-OSEM\_3D, όπου η τιμή  $A_{LROC} = 0,45$  και η πιθανότητα  $p = 0,076$  και ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση όταν εφαρμόστηκε το μοντέλο PSF (Point Spread Function), όπου οι τιμές ήταν  $A_{LROC} = 0,55$  και  $p = 0,024$  αντίστοιχα. Η κατάταξη των αλγορίθμων ήταν η ίδια και με τον αριθμητικό παρατηρητή CNPW, δίδοντας όμως διαφορετικές τιμές του  $A_{LROC}$  (Εικ.2).

Η ερευνητική ομάδα της Lartizien έχει διερευνήσει σε αρκετές εργασίες της, την ανιχνευσιμότητα των αλλοιώσεων [10 - 11]. Το 2003 δημοσίευσαν μια μελέτη σχετικά με την επίδραση των δύο διαφορετικών τρόπων λήψης δεδομένων, 2D και 3D, στον εντοπισμό και την ανιχνευσιμότητα όγκων [10]. Η αξιολόγηση των προσομοιωμένων εικόνων έγινε μέσα από μελέτη παρατηρητών. Για τον σχηματισμό των αλλοιώσεων σε μορφή σφαίρας διαμέτρου 10 mm χρησιμοποιήθηκε το αλγοριθμικό εργαλείο ASIM (Analytic Simulation Method) [12]. Το πρόγραμμα ASIM είναι κατάλληλο για τη ρεαλιστική προσομοίωση όγκων σε συστήματα PET μιας και τα δεδομένα

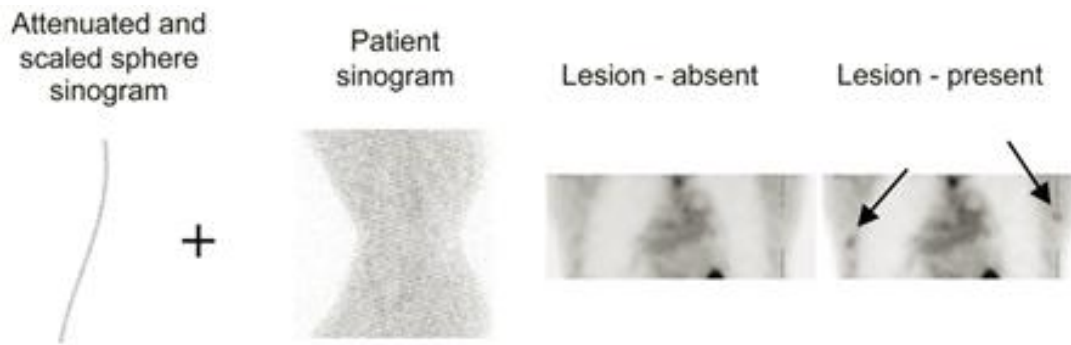


Εικόνα 3 : Εγκάρσιες και διαμήκεις εικόνες του ομοιώματος MCAT. Οι ενσωματωμένοι προσομοιωμένοι όγκοι (βελάκι) έχουν παραχθεί με το ASIM. [10]

λαμβάνονται σε μορφή ημιτονογράμματος. Για τον σχηματισμό των όγκων χρησιμοποιήθηκε το μαθηματικό ομοίωμα MCAT (Mathematical Cardiac-Torso Phantom) [13], που είναι ένα ψηφιακό ανθρωπόμορφο ομοίωμα κατάλληλο για εφαρμογές στην πυρηνική ιατρική. Οι όγκοι τοποθετήθηκαν τυχαία και η μόνη παράμετρος που λήφθηκε υπόψη ήταν η ελάχιστη απόσταση του ενός όγκου από τον άλλο ή από το περίγραμμα του οργάνου να είναι 1 cm (Εικ.3). Σχετικά με την προσομοίωση της πρόσληψης ραδιοφαρμάκου στους όγκους χρησιμοποιήθηκαν 3 πρωτόκολλα, το πρώτο στα 444MBq για τη 3D λήψη δεδομένων, το δεύτερο στα 740MBq για 2D δεδομένα και το τελευταίο στα 444MBq επίσης για 2D λήψη δεδομένων. Τα ημιτονογράμματα που προέκυψαν από την διαδικασία της προσομοίωσης ανακατασκευάστηκαν με τους αλγορίθμους AW-OSEM για τα 2D δεδομένα και με τον FORE+AW-OSEM για τα 3D δεδομένα

Στην αξιολόγηση, ως παρατηρητές, συμμετείχαν 2 πυρηνικοί ιατροί και 3 τεχνολόγοι που τους ζητήθηκε να εντοπίσουν την αλλοίωση και να αναφέρουν το ποσοστό σιγουριάς της επιλογή τους, σε μία κλίμακα από το 1 έως το 5. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παρατηρητών στην ανίχνευση των όγκων ακολουθήθηκε η μέθοδος AFROC (Alternate Free-Response Operating Characteristics) για κάθε πρωτόκολλο λήψης και για κάθε ανθρώπινο όργανο, πνεύμονας, συκώτι και μαλακοί ιστοί ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις καμπύλες AFROC, δείχνουν ότι το πρωτόκολλο με τη μέγιστη απόδοση στην ανιχνευσιμότητα των όγκων και για τους τρεις τύπους οργάνων ήταν αυτό που έγινε με λήψη 2D δεδομένων με την υψηλή τιμή ενεργότητας (740MBq). Από τα δύο πρωτόκολλα με την ίδια ενεργότητα, 440MBq, καλύτερη ή ισοδύναμη απόδοση διαφάνηκε σε αυτό που ακολουθήθηκε 3D λήψη δεδομένων.

Η ομάδα της Lartizien σε μία προγενέστερη μελέτη είχε συγκρίνει και αξιολογήσει την επίδραση τριών αλγορίθμων ανακατασκευής στην ανιχνευσιμότητα μικρών αλλοιώσεων που είχαν δημιουργηθεί με το λογισμικό προσομοίωσης ASIM [11]. Παράχθηκαν 50 συνολικά αλλοιώσεις, και σε κάθε ρεαλιστική απεικόνιση του προσομοιωμένου σώματος τοποθετούνταν τυχαία 7 όγκοι μεγέθους 1cm, στους πνεύμονες, το συκώτι και τους μαλακούς ιστούς. Τα 3D δεδομένα που ελήφθησαν ανακατασκευάστηκαν με τους αλγορίθμους FORE+OSEM, FORE+AWOSEM FORE+FBP. Οι τελικές εικόνες δόθηκαν σε 5 παρατηρητές και για την αξιολόγηση των αλγορίθμων ακολουθήθηκε η μέθοδος AFROC. Τα γενικευμένα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι εικόνες που ανακατασκευάστηκαν με FORE+AWOSEM οδήγησαν σε καλύτερη απόδοση στην ανίχνευση και τον εντοπισμό των αλλοιώσεων και για τις 3 τρεις ανατομικές περιοχές, σε σχέση με τους υπόλοιπους 2 αλγορίθμους.

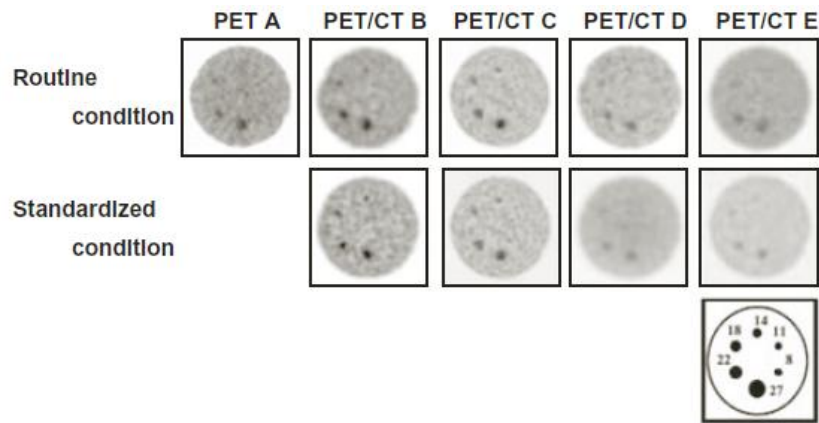


Εικόνα 4 : ο ημιτονόγραμμα από την αλλοίωση προστίθεται με αυτό του ασθενή (αριστερά). Η αλλοίωση σε μορφή σφαίρας αποτυπώνεται στην ανακατασκευασμένη εικόνα (δεξιά). [14]

Ο El Fakhri και η ομάδα του ανέπτυξαν το 2007 μια μεθοδολογία για την αξιολόγηση της ικανότητας ανίχνευσης αλλοιώσεων, σε ασθενείς από φυσιολογικό βάρος έως και ιδιαίτερα ευμεγέθεις [14]. Χρησιμοποιήθηκαν πρωτογενή δεδομένα από λήψεις που πραγματοποιήθηκαν σε 32 συνολικά ανθρώπους και ο διαχωρισμός έγινε σύμφωνα με το δείκτη μάζας σώματος BMI (Body Mass Index) του καθενός. Δημιουργήθηκαν 4 κατηγορίες και η κατανομή τους ήταν σε ασθενείς με: κανονικό βάρος ( $18.5 < \text{BMI} < 24.9$ ), υπέρβαρους ( $25 < \text{BMI} < 29.9$ ), παχύσαρκους ( $30 < \text{BMI} < 39.9$ ) και υπερβολικά παχύσαρκους ( $\text{BMI} > 40$ ). Στους ασθενείς χορηγήθηκε ραδιοφάρμακο  $^{18}\text{F}$ -FDG και για τη λήψη των δεδομένων εφαρμόστηκε ο 2D και 3D τρόπος απόκτησης.

Για την ακριβέστερη μοντελοποίηση των αλλοιώσεων η ερευνητική ομάδα κατασκεύασε ένα πλέγμα με 1300 οπές. Σε κάθε μία από αυτές τις οπές μπορούσαν να τοποθετήσουν μία σφαίρα διαμέτρου 1cm, 1.3cm ή 1.6cm, εντός των οποίων τοποθετήθηκε ραδιοφάρμακο  $^{68}\text{Ge}$ , ενεργότητας 74kBq/mL. Οι σφαίρες τοποθετούνταν σε τέτοια θέση, που αντιστοιχούσε στην προς μελέτη ανατομική περιοχή ενδιαφέροντος. Το πλέγμα σαρώθηκε με το τομογράφο PET/CT και το ημιτονόγραμμα προστέθηκε στο ημιτονόγραμμα του ασθενή (Εικ.4). Το τελικό ημιτονόγραμμα ανακατασκευάστηκε με 4 διαφορετικούς αλγορίθμους, AWOSEM, OSEM-NATS, FBP-ATS και FBP-NATS (NATS = Not Attenuation and Scatter Correction) και μελετήθηκε η απόδοσή τους. Η αξιολόγηση των αλγορίθμων και της επίδρασής τους στην ανίχνευση των αλλοιώσεων επιτεύχθηκε με έναν υπολογιστικό παρατηρητή τριών καναλιών CHO (3 Channel Hotelling Observer). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η 3D λήψη των δεδομένων επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με την ανιχνευσιμότητα των αλλοιώσεων σε ασθενείς με κανονικό δείκτη μάζας σώματος. Αντίθετα στους παχύσαρκους ασθενείς απορρέουν πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη 2D λήψη. Όσον αφορά τους διαφορετικούς αλγόριθμους ανακατασκευής που εφαρμόστηκαν η σειρά από τον καλύτερο προς τον χειρότερο ήταν AWOSEM, FBP-ATS, FBP-NATS και OSEM-NATS αντίστοιχα.

Τέλος, η ομάδα του Takahasi το 2007 επιχείρησε να διερευνήσει την ικανότητα ανίχνευσης 5 διαφορετικών εμπορικά διαθέσιμων τομογράφων [15]. Για να το επιτύχουν αυτό, κατασκεύασαν ένα κυλινδρικό ομοίωμα διαστάσεων 20cm σε ύψος και 20cm σε διάμετρο. Στο εσωτερικό του κυλίνδρου τοποθετήθηκαν 5 σφαίρες διαμέτρου διαφορετικής διαμέτρου και πάχους, ενώ στο εσωτερικό της κάθε σφαίρας έβαλαν διάλυμα νερού με ραδιοφάρμακο  $^{18}\text{F}$ , συγκέντρωσης ίση με 8,12kBq/ml, ως προσομοίωση της τιμής 2,5 του SUV. Η σάρωση του ομοιώματος πραγματοποιήθηκε με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα: Στο πρώτο πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε είχε προεπιλεχθεί η τιμή των mAs για το CT και ο χρόνος λήψης για το PET. Αντίθετα η δεύτερη σάρωση έγινε με το πιο ενδεδειγμένο πρωτόκολλο σύμφωνα με τον κατασκευαστή του κάθε τομογράφου ξεχωριστά. Στις τελικές εικόνες, μετρήθηκε η τιμή



Εικόνα 5 : Εγκάρσιες τομές του ομοιώματος με τις σφαιρικές αλλοιώσεις με εύρος από 8 έως 27mm όπως προκύπτουν από τη σάρωση με τα 5 διαφορετικά συστήματα. [15]

του SUV για την κάθε σφαίρα που ανιχνευόταν οπτικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ανιχνευσιμότητα των προσομοιωμένων όγκων εξαρτάται τόσο από τον τύπο του συστήματος που γίνεται η σάρωση όσο και από το πρωτόκολλο που ακολουθείται (Εικ.5). Σε μερικά συστήματα παρατηρήθηκε απόκλιση στην τελική τιμή του SUV με μείωση έως και 47%, ιδιαίτερα για τις σφαίρες μεγάλης διαμέτρου.

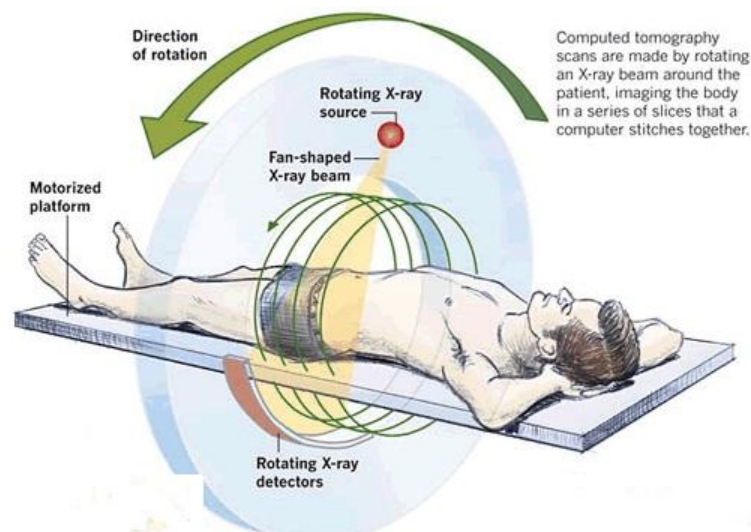
Όπως είδαμε σε αρκετές μελέτες ως μοντέλο χρησιμοποιήθηκε κάποιο ανθρωπόμορφο ή μαθηματικό ομοίωμα. Υπάρχουν επίσης δημοσιεύσεις όπου οι όγκοι τοποθετούνται εντός ενός σύνθετου αριθμητικού ομοιώματος που η κατασκευή του στηρίζεται σε αληθινά κλινικά δεδομένα, όπως είναι το Zubal [16], ή εντός ενός ομοιώματος, όπως το XCAT (Extended Cardiac-Torso Phantom) [17], που αποτελεί ρεαλιστική αποτύπωση της ανθρώπινης ανατομίας και φυσιολογίας. Παρατηρήσαμε ότι οι περισσότεροι όγκοι συνήθως προσομοιώνονται ως σφαίρες με ομοιόμορφη κατανομή ραδιοφαρμάκου, που στη συνέχεια τοποθετούνται κατάλληλα στην ανατομική περιοχή ενδιαφέροντος. Επίσης έχουν ολοκληρωθεί εργασίες που περιγράφουν μια μεθοδολογία για την προσομοίωση όγκων σε εικόνες ασθενών που έχουν υποβληθεί σε εξέταση PET, συμπεριλαμβανομένου της ρεαλιστικής απεικόνισης της ετερογενούς κατανομής του ραδιοιχνηθέτη [18]. Τελειώνοντας, άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν επιχειρήσει να χαρακτηρίσουν έναν ΜΠΟ βασιζόμενες στις εικόνες που προκύπτουν από CT [19].

## 2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (CT)

Στην ακτινοδιαγνωστική, όλα τα συστήματα απεικόνισης βασίζονται στην απορρόφηση των ακτίνων X καθώς αυτές διέρχονται από τις ανατομικές περιοχές του ανθρωπίνου σώματος. Μία από αυτές τις μεθόδους είναι η υπολογιστική τομογραφία (CT - Computed Tomography) ή αξονική τομογραφία [20-22]. Το μεγάλο πλεονέκτημα της αξονικής τομογραφίας είναι ότι έρχεται να επιλύσει το πρόβλημα της αλληλοεπικάλυψης των ανατομικών δομών που προϋπήρχε με τις μέχρι τότε γνωστές απεικονιστικές μεθόδους. Το πρώτο σύστημα CT κατασκευάστηκε τον Οκτώβριο του 1971 από τον Άγγλο Sir Godfrey Newbold Hounsfield, και θεωρείται η σημαντικότερη εφεύρεση στο πεδίο της ακτινολογίας, μετά την ανακάλυψη των ακτίνων X. Για την εφεύρεση του CT, ο G.N.Hounsfield μαζί με τον A.M.Cormack βραβεύτηκαν το 1979 με το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής.

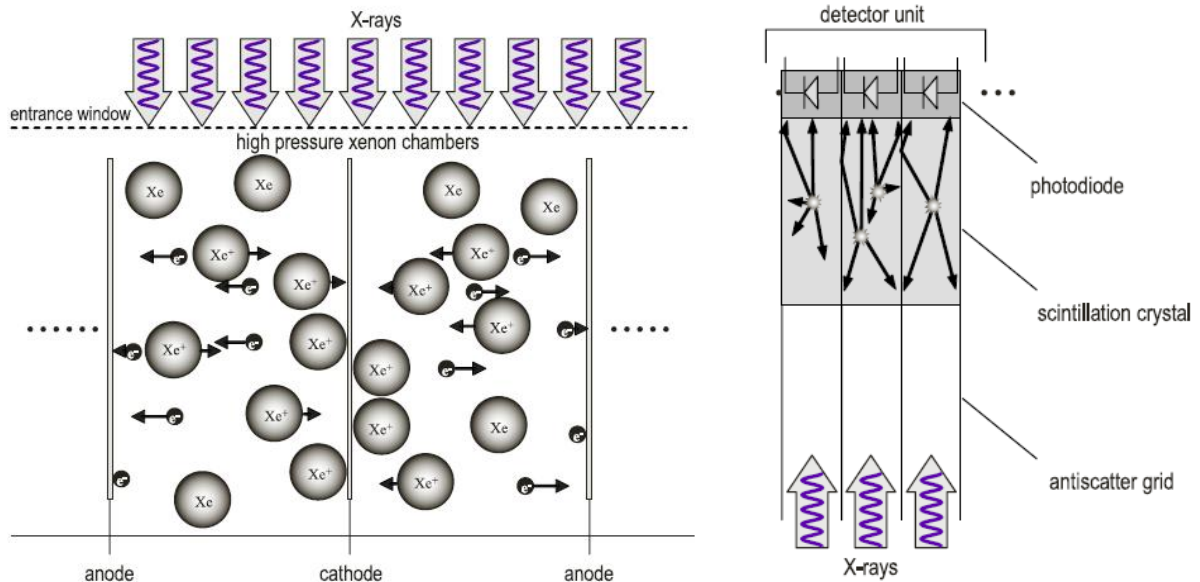
### 2.1. ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ CT

Με την αξονική τομογραφία λαμβάνονται εγκάρσιες τομές του ανθρωπίνου σώματος. Για τη λήψη της κάθε τομής στην εξέταση CT, η λυχνία ακτίνων X (X-Ray Tube) περιστρέφεται 360° γύρω από το σώμα του εξεταζομένου, εκπέμποντας δέσμη ακτίνων X. Η διερχόμενη ακτινοβολία καταγράφεται από το σύστημα ανιχνευτών και μέσα από μία μαθηματική διαδικασία ανακατασκευής της εικόνας αποτυπώνεται η εσωτερική δομή των οργάνων σε μορφή λεπτών εγκάρσιων τομών, πάχους 5 έως 10mm (Εικ.6) [20-22].



Εικόνα 6 : Οργανολογία συστήματος CT. [23]

Τα τμήματα που απαρτίζουν τη μονάδα απεικόνισης ενός συστήματος CT σχετίζονται πάρα πολύ με αυτά ενός κλασσικού ακτινοδιαγνωστικού μηχανήματος. Ένα σύστημα CT αποτελείται κυρίως από 2 μέρη: τη μονάδα απεικόνισης και την υπολογιστική μονάδα [24]. Βασικό μέρος της μονάδας απεικόνισης αποτελεί η λυχνία ακτίνων X, που είναι η πηγή της ακτινοβολίας. Μια λεπτή δέσμη ηλεκτρονίων καθώς εξέρχεται από την κάθοδο επιταχύνεται και προσπίπτει στην άνοδο (anode),

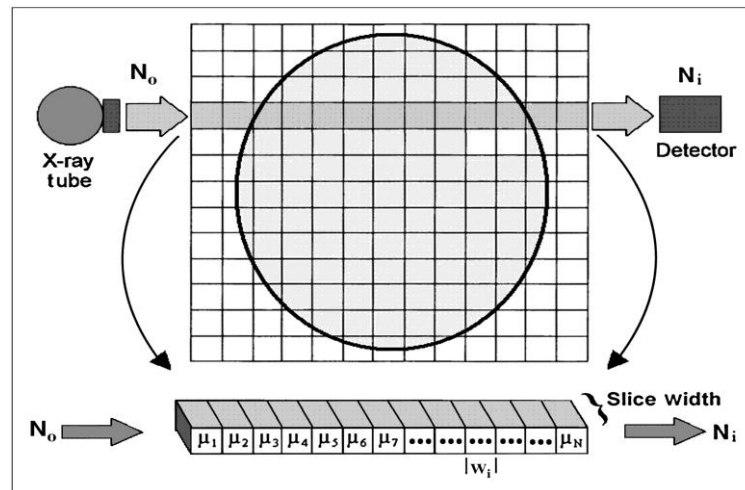


Εικόνα 7 : Διάγραμμα ενός θαλάμου ιονισμού (αριστερά) και ενός κρυστάλλου σπινθηρισμού (δεξιά). [22]

παράγοντας ακτίνες X. Η λυχνία είναι τοποθετημένη εντός του σώματος (gantry) του σαρωτή, και εκπέμπει ακτινοβολία με ένταση από 80 έως 140 kV. Λόγω της υψηλής θερμοκρασίας που αναπτύσσεται, περιβάλλεται από κατάλληλο κύκλωμα ψύξης. Το εύρος της δέσμης των ακτίνων X που εκπέμπεται καθορίζεται από τον κατευθυντήρα (collimator), που είναι μια μολύβδινη κατασκευή, τοποθετημένη στην έξοδο της λυχνίας.

Η διερχόμενη από το σώμα του εξεταζομένου ακτινοβολία, καταγράφεται από την ανιχνευτική διάταξη. Στα πιο σύγχρονα συστήματα, η κίνηση της τράπεζας είναι ελικοειδούς μορφής (spiral) που πραγματοποιείται με την χρήση δακτυλίων ολίσθησης. Με την ελικοειδή κίνηση επιτυγχάνεται ταυτόχρονα η οριζόντια κίνηση του κρεβατιού και η εγκάρσια ακτινοβολήση του εξεταζομένου, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η δόση που δέχεται ο ασθενής, να μειώνεται δραματικά ο χρόνος σάρωσης και να αποφεύγονται ψευδενδείξεις που προέρχονται από την αναπνοή και την κίνηση των οργάνων [20].

Στα πρώτα συστήματα CT ως ανιχνευτές χρησιμοποιήθηκαν θάλαμοι ιονισμού (Ionization Chamber). Οι θάλαμοι ιονισμού είναι διατάξεις που περιέχουν στο εσωτερικό τους αέριο, συνήθως Ξένο (Xe - Xenon), που έχει την ιδιότητα να ιονίζεται μόλις προσπέσει πάνω του ακτινοβολία. Τα ηλεκτρόνια που δημιουργούνται παράγουν ένα ρεύμα ανάλογο του βαθμού ιονισμού και της ενέργειας των προσπιπτόντων φωτονίων. Οι ανιχνευτές ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στους σύγχρονους κλινικούς εμπορικά διαθέσιμους CT είναι συνήθως κρύσταλλοι σπινθηρισμού συνδεδεμένοι με φωτοδιόδους (Εικ.7). Το υλικό σπινθηρισμού μετατρέπει τις ακτίνες X σε ορατό φως και όταν αυτό προσπέσει στη φωτοδίοδο (photodiode) παράγεται ηλεκτρικό σήμα. Οι σπινθηριστές που χρησιμοποιούνται είναι κατασκευασμένοι από υλικά όπως Βολφραμικό Κάδμιο ( $CdWO_4$ ), Οξειδίο του Υτρίου ( $Y_2O_3$ ), Ιωδιούχο Καίσιο (CsI), Οξειδίο του Γερμανικού Βισμούθιου (BGO) ή από κεραμικά υλικά όπως Οξειδισουλφίδιο του Γαδολινίου με ενεργοποιητή Ευρώπιο ( $Gd_2O_2S:Eu$ ) [22,24]. Η επιλογή του κατάλληλου υλικού είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι η ανιχνευτική μονάδα πρέπει να έχει υψηλή κβαντική απορροφητική ικανότητα της ακτινοβολίας (quantum efficiency), υψηλό ποσοστό μετατροπής του φωτός σε ηλεκτρόνια (conversion efficiency) και ιδιαίτερα χαμηλό χρόνο απόκρισης, της τάξης των  $\mu sec$ . Τα δεδομένα που παράγονται καταλήγουν στη μονάδα λήψης δεδομένων (DAS – Data Acquisition System). Στο



Εικόνα 8 : Απεικόνιση της τομής ως μια μήτρα που αποτελείται από pixel. Ο συνολικός συντελεστής εξασθένησης κατά μήκος μιας γραμμής εκφράζεται ως συνάρτηση ενός υποσυνόλου συντελεστών εξασθένησης. [25]

τμήμα αυτό της μονάδας απεικόνισης μετατρέπεται το προερχόμενο από την ανιχνευτική μονάδα ηλεκτρικό σήμα σε ψηφιακό, και κωδικοποιείται κατάλληλα, ώστε να γίνει η σχετική επεξεργασία από την υπολογιστική μονάδα.

Η υπολογιστική μονάδα του CT αποτελείται από τον σταθμό εργασίας και το σύστημα επεξεργασίας. Με τον σταθμό εργασίας ελέγχονται βασικές λειτουργίες του μηχανήματος, όπως είναι η ακτινοβολήση της λυχνίας, η κίνηση της εξεταστικής τράπεζας, ή η κίνηση του σώματος του σαρωτή που κάνει μία κλίση συνήθως για  $\pm 20^\circ$ . Στο σύστημα επεξεργασίας πραγματοποιούνται οι απαραίτητοι μαθηματικοί υπολογισμοί, ανακατασκευάζονται και αποθηκεύονται τα πολυάριθμα δεδομένα μέχρι και την τελική εικόνα που δίδεται για διάγνωση στους ιατρούς.

## 2.2. ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ CT

Το ποσοστό της δέσμης ακτίνων X που προσπίπτει στον ανιχνευτή εξαρτάται από την δομή και την πυκνότητα της ανατομικής περιοχής από όπου διέρχεται. Η ακτινοβολία που περνάει μέσα από το σώμα εξασθενεί λόγω φαινομένων απορρόφησης και σκέδασης. Γενικά μπορούμε να αναπαραστήσουμε την κάθε ανθρώπινη τομή ως μία μήτρα και κάθε στοιχείο (pixel) της μήτρας ως ένα σημείο αυτής της τομής (Εικ.8). Για την ακτινοβολία η εξασθένηση των φωτονίων X εκφράζεται από τον εκθετικό νόμο της εξασθένησης που δίδεται από τη σχέση [20,24]:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

όπου:

$I$  είναι η ένταση της ακτινοβολίας που μετράται

$I_0$  είναι η αρχική ένταση της ακτινοβολίας

$\mu$  είναι ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης

$x$  είναι το μήκος της διαδρομής των φωτονίων μέσα στους ιστούς

Ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης των βιολογικών ιστών εξαρτάται κυρίως από τον μαζικό και ατομικό αριθμό του υλικού εξασθένησης καθώς και από την ενέργεια της ακτινοβολίας. Στην περίπτωση του CT, ο συνολικός γραμμικός συντελεστής εξασθένησης κατά μήκος μιας νοητής γραμμής μπορεί να εκφραστεί ως το άθροισμα της επιμέρους τιμής του συντελεστή εξασθένησης για το κάθε voxel. Γενικά ισχύει [25]:

$$\mu = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \dots + \mu_N$$

όπου:

$N$  είναι ο αριθμός των pixel για κάθε τομή.

Γνωρίζοντας την αρχική ένταση της δέσμης ακτίνων  $X$  και από την τιμή της ακτινοβολίας που ανιχνεύεται προκύπτει ο συντελεστής εξασθένησης για τη κάθε νοητή γραμμή. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται για όλες τις νοητές γραμμές της μήτρας και για διάφορες γωνίες. Η υπολογιστική μονάδα του CT πρέπει να επιλύσει το πρόβλημα του υπολογισμού της τιμής εξασθένησης της ακτινοβολίας,  $\mu_i$ , για το κάθε ξεχωριστό pixel της κάθε τομής. Φυσικά πρέπει να επισημάνουμε ότι αυτό που αποτυπώνεται τελικά σε μία εικόνα CT δεν είναι η τιμή του συντελεστή εξασθένησης, αλλά ο χαρακτηριστικός αριθμός CT που δίδεται από τη σχέση [20,23]:

$$CT_{number} = \frac{1000(\mu - \mu_{water})}{\mu_{water}}$$

όπου:

$CT_{number}$  είναι ο χαρακτηριστικός αριθμός της κάθε δομής,

$\mu$  ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης του υλικού που υπολογίζεται από τον CT

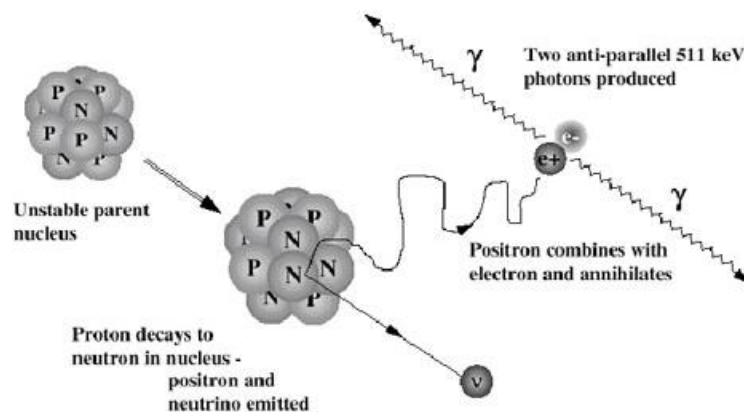
$\mu_{water}$  ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης του νερού.

Ο χαρακτηριστικός αριθμός CT μετράται σε μονάδες Hounsfield (HU - Hounsfield Units) [20-22]. Για συστατικά όπως τα οστά, το νερό και τον αέρα είναι προκαθορισμένος και ισούται με +1000, 0 και -1000HU αντίστοιχα. Ο κάθε αριθμός CT ισοδυναμεί με 0,1% διαφορά πυκνότητας και στην εικόνα που αποτυπώνεται η κάθε τιμή του χαρακτηριστικού αριθμού αντιστοιχεί σε έναν συγκεκριμένο τόνο της κλίμακας του γκρι. Παρόλα αυτά, επειδή το ανθρώπινο μάτι μπορεί να ξεχωρίσει μόνο περιορισμένο αριθμό διαβάθμισης των τόνων του γκρι και επειδή δεν είναι εφικτό να απεικονισθεί όλο το εύρος της εικόνας με τους διαθέσιμους τόνους του γκρι, ακολουθείται μια μεθοδολογία που ονομάζεται παραθύρωση (windowing). Με την παραθύρωση επιτυγχάνεται η ορθή απεικόνιση όλων των ανατομικών δομών. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, καθορίζεται το κέντρο (level) του παραθύρου που επηρεάζει τη φωτεινότητα και ένα εύρος τιμών των μονάδων Hounsfield, που ονομάζεται πλάτος παραθύρου (width) και επηρεάζει την αντίθεση της εικόνας. Για παράδειγμα για την ακριβή απεικόνιση του πνεύμονα, ως κέντρο του παραθύρου επιλέγεται η τιμή -600HU και πλάτος τα 1000HU [26].



### 3. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΜΟΓΡΑΦΟΥ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET - Positron Emission Tomography) υπάρχει ως μέθοδος ιατρικής απεικόνισης από το 1970, όταν οι Michael Phelps και Michel Ter-Pogossian κατασκεύασαν τον πρώτο τομογράφο για την παρατήρηση των in vivo βιολογικών αλλαγών. Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1998, παρουσιάστηκε το πρώτο υβριδικό σύστημα PET/CT από τους David Townsend και Ronald Nutt. Ο συνδυασμός αυτός παρέχει ταυτόχρονα πληροφορίες μορφολογικού και ανατομικού περιεχομένου με την CT καθώς και λειτουργικού χαρακτήρα με τη PET [27-29]. Το PET/CT έγινε δεκτό με ενθουσιασμό από την ιατρική κοινότητα, με αποτέλεσμα σήμερα να αποτελεί την πιο σύγχρονη απεικονιστική διαγνωστική μέθοδο στην Πυρηνική Ιατρική με κυρίαρχο ρόλο στην κλινική πράξη. Η εξέταση PET/CT χρησιμοποιείται ευρέως στην ογκολογία, την καρδιολογία και τη νευροβιολογία, εντοπίζοντας τις καρκινικές περιοχές και παρέχοντας ακρίβεια στην ανίχνευση. Η τεχνολογία έχει προχωρήσει τόσο που επιτυγχάνεται η απεικόνιση του ανθρωπίνου σώματος, με ανάλυση χιλιοστών, σε χρονικό διάστημα 15-30 λεπτών ανάλογα με τον τύπο του τομογράφου.

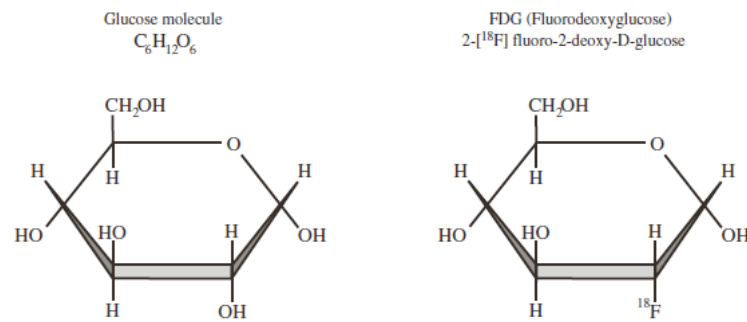


Εικόνα 9 : Σχηματική αναπαράσταση των φαινομένων της ραδιενέργειας  $\beta^+$  και της εξαΰλωσης ποζιτρονίου με την παραγωγή των 511keV φωτονίων. [30]

#### 3.1. ΦΥΣΙΚΗ ΣΤΗΝ PET

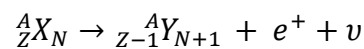
Ποζιτρόνιο ορίζεται το σωματίδιο της αντιύλης που έχει την ίδια μάζα με το ηλεκτρόνιο, αλλά αντίθετο ηλεκτρικό φορτίο. Η σύλληψη της ιδέας και η θεωρητική πρόβλεψη ύπαρξης του ποζιτρονίου έγινε πρώτη φορά το 1928 από τον Άγγλο φυσικό Paul Dirac και ανακαλύφθηκε λίγα χρόνια αργότερα, το 1932, από τον Αμερικάνο φυσικό Carl Anderson. Η PET είναι η απεικονιστική μέθοδος της πυρηνικής ιατρικής, που καταγράφει την κατανομή της συγκέντρωσης των μορίων ενός ραδιοφαρμάκου. Το ραδιοφάρμακο που παρασκευάζεται είναι επισημασμένο με ραδιενεργά ισότοπα εκπομπής ποζιτρονίων ώστε να παρέχει το ανιχνεύσιμο σήμα που καταγράφεται από την απεικονιστική διάταξη [27-29].

Η PET βασίζεται σε δύο βασικά φυσικά φαινόμενα, στο φαινόμενο της ραδιενέργειας  $\beta^+$  και στο φαινόμενο της εξαΰλωσης (annihilation) ποζιτρονίου (Εικ.9) [27,28]. Ένας πυρήνας πλούσιος σε πρωτόνια όταν εμφανίζει αστάθεια, λόγω απόκλισης της αναλογίας πρωτονίων και νετρονίων, υφίσταται διάσπαση. Δημιουργείται τότε ένας νέος πυρήνας με ένα πρωτόνιο λιγότερο και ένα νετρόνιο περισσότερο,

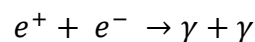


Εικόνα 10 : Δομή γλυκόζης και  $^{18}F$ -FDG. [31]

εκπέμποντας παράλληλα ένα ποζιτρόνιο και ένα νεutrίνο, σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:



Το ποζιτρόνιο κινείται σε τυχαία διεύθυνση, αλληλεπιδράει με τον περιβάλλοντα ιστό, χάνει μέρος της ενέργειάς του λόγω φαινομένων σκέδασης, και τελικά, αφού διανύσει κάποια πολύ μικρή απόσταση, εξαυλώνεται από ένα ηλεκτρόνιο. Κατά την εξαύλωση παράγονται δύο φωτόνια υψηλής ενέργειας 511keV, που κινούνται στην ίδια διεύθυνση αλλά με αντίθετη φορά ( $180^\circ \pm 0,25^\circ$ ).

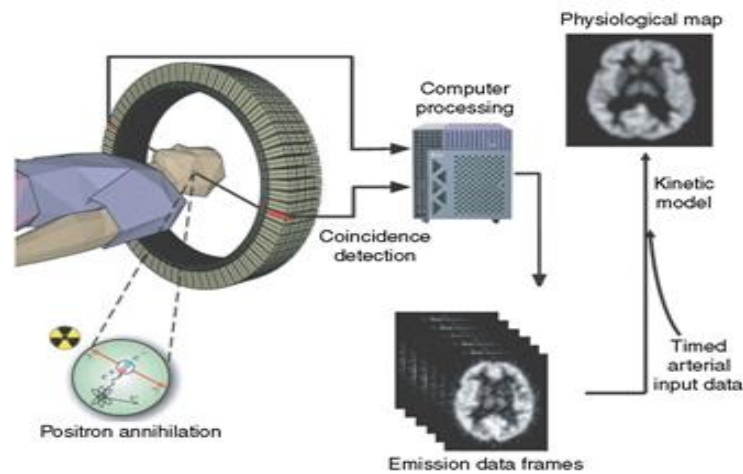


### 3.2. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ

Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στην PET παράγονται από κύκλοτρο με κυριότερα τα  $^{11}C$ ,  $^{15}O$ ,  $^{13}N$ ,  $^{18}F$  (Πίνακας 1) [32-33,34]. Η πιο σημαντική τους ιδιότητα είναι ότι αποτελούν βασικά συστατικά των βιολογικών ουσιών του ανθρώπινου σώματος και έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η υπερβολική έκθεση του ασθενή στην ακτινοβολία και να μην επιβαρύνεται με μεγάλη δόση [12].

Πίνακας 1 : Ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στην PET

Νουκλίδιο	Χρόνος Ημίσειας Ζωής	Παραγωγή	Μέγιστη Ενέργεια ποζιτρονίων	Μέση Ενέργεια ποζιτρονίων
$^{11}C$	20,3 (min)	Κύκλοτρο	0,96 MeV	0,326 MeV
$^{13}N$	9,97 (min)	Κύκλοτρο	1,19 MeV	0,432 MeV
$^{15}O$	122 (sec)	Κύκλοτρο	1,72 MeV	0,650 MeV
$^{18}F$	109,8 (min)	Κύκλοτρο	0,64 MeV	0,202 MeV
$^{62}Cu$	9,74 (min)	Γεννήτρια	2,93 MeV	1,281 MeV
$^{68}Ga$	68,1 (min)	Γεννήτρια	1,83 MeV	0,740 MeV
$^{82}Rb$	1,27 (min)	Γεννήτρια	3,30 MeV	1,418 MeV



Εικόνα 11 : Οργανολογία συστήματος PET. [35]

Το πιο διαδεδομένο ραδιοϊσότοπο που χρησιμοποιείται σήμερα είναι το φθόριο  $^{18}\text{F}$  και το ραδιοφάρμακο με τη συντριπτικά μεγαλύτερη εφαρμογή στην κλινική πράξη είναι, η 18-φθοριομένη δεόξυ-γλυκόζη ή  $^{18}\text{F}$ -FDG όπως είναι πιο κοινά γνωστή. Το συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο (radiopharmaceutical) είναι ένα ανάλογο της γλυκόζης (Εικ.10), έχει δηλαδή παρόμοια δομή και βιοχημική συμπεριφορά με την γλυκόζη [31,33]. Η  $^{18}\text{F}$ -FDG υποδηλώνει την παρουσία του φθορίου ως εκπομπό το οποίο θεωρείται ιδανικό για την απεικόνιση PET λόγω της χαμηλής ενέργειας ποζιτρονίων (0,64 MeV) και του ικανοποιητικού χρόνου ημίσειας ζωής (109,8min) [32,33]. Επιπλέον η γλυκόζη προσφέρεται από βιοχημικής άποψης για την μελέτη πολλών ασθενειών, όπως ο καρκίνος, όπου υπάρχει αυξημένη πρόσληψη σακχάρου από τα κακοήθη κύτταρα. Τέλος λίγες εφαρμογές βρίσκουμε και με το ραδιοϊσότοπο του άνθρακα  $^{11}\text{C}$ , του γαλίου  $^{67}\text{Ga}$  και του ρουβιδίου  $^{86}\text{Rb}$  [32,34,36].

### 3.3. ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ PET

Η ραγδαία πρόοδος της τεχνολογίας έχει επιφέρει πολύ σημαντικές αλλαγές στην οργανολογία ενός συστήματος PET (Εικ.11). Μερικές από αυτές είναι η συνεχής μελέτη νέων υλικών για την κατασκευή κρυστάλλων σπινθηρισμού, που χαρακτηρίζονται από υψηλή απορροφητικότητα φωτονίων, ο σχεδιασμός νέων ανιχνευτικών δακτυλίων με αποτελεσματικότερα και πιο γρήγορα ηλεκτρονικά εξαρτήματα και τέλος η εξέλιξη των υπολογιστών που δίνει τη δυνατότητα να εφαρμοστούν πολύπλοκοι αλγόριθμοι ανακατασκευής.

Η ανίχνευση και η καταγραφή της ακτινοβολίας βασίζεται στην αλληλεπίδραση του ποζιτρονίου με την ύλη. Τα συστήματα ανίχνευσης αποτελούν βασικό μέρος στη διάταξη ενός απεικονιστικού συστήματος PET, και σήμερα για την καταγραφή της ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται κυρίως ανιχνευτές σπινθηρισμού. Οι ανιχνευτές σπινθηρισμού είναι κατασκευασμένοι από ανόργανα υλικά, που έχουν την ιδιότητα μόλις ένα φωτόνιο προσπέσει στην επιφάνειά τους να παράγουν ορατό φως, να εκπέμπονται δηλαδή ορατά φωτόνια, ανάλογα της ποσότητας των φωτονίων  $\gamma$  που προσπίπτουν.

Η επιλογή του κατάλληλου ανιχνευτή εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά αυτών των υλικών [27-29]. Τα ανόργανα υλικά που χρησιμοποιούνται έχουν υψηλό ατομικό αριθμό ( $Z_{\text{eff}}$ ) και επομένως υψηλή πυκνότητα, με συνέπεια την αποτελεσματικότερη απορρόφηση των 511keV φωτονίων. Ο χρόνος απόσβεσης (decay time) ξεκινάει να προσμετρείται από τη στιγμή που το φωτόνιο  $\gamma$  αλληλεπιδράσει με το υλικό του

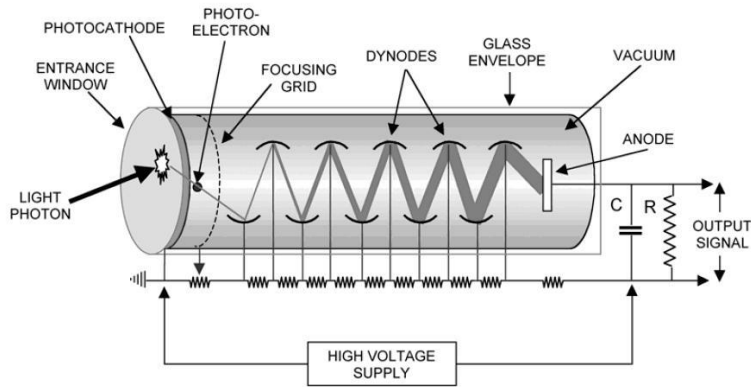
Πίνακας 2 : Χαρακτηριστικά υλικών ανιχνευτών PET

Υλικό	Nal(Tl) (Sodium Iodide with Thallium)	BGO (Bismuth Germanate)	LSO (Lutetium Oxyorthosilicate with cerium)	YSO (Yttrium Oxyorthosilicate with cerium)	GSO (Gadolinium Oxyorthosilicate with cerium)	BaF2 (Barium Fluoride)
Density (g/cm <sup>3</sup> )	3,67	7,13	7,4	4,53	6,71	4,89
Attenuation Length	2,88	1,05	1,16	2,58	1,43	2,2
Decay Time (ns)	230	300	40	70	60	0,6
Light Output (photon/keV)	38	6	29	46	10	2
Linear attenuation coefficient, $\mu(\text{cm}^{-1})$	0,35	0,96	0,87	0,39	0,70	0,44
Intrinsic Energy	6,6	20	10	12,5	8,5	11,4
Resolution $\Delta E/E$ (%)						

ανιχνευτή και ολοκληρώνεται με τη εκπομπή του ορατού φωτός. Ο ιδανικός ανιχνευτής θα πρέπει να έχει μικρό χρόνο απόσβεσης, διάρκειας λίγων ns, ώστε να μεγιστοποιείται η αποτελεσματικότητά του. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό που έχουν οι ανιχνευτές είναι το ποσοστό μετατροπής της απορροφούμενης ακτινοβολίας σε φως, που επιφέρει βελτίωση της ενεργειακής διακριτικής ικανότητας (intrinsic energy resolution). Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα κυμαίνεται από 6% έως 20% και η τιμή της επηρεάζεται από ανομοιογένειες της κρυσταλλικής δομής του ανιχνευτή και μεταβολές στη παραγωγή του φωτός.

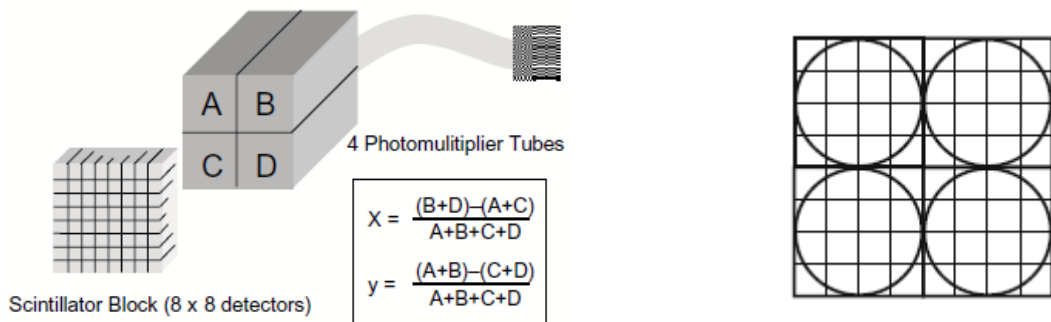
Η ικανότητα ανίχνευσης είναι ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό που πρέπει να έχει ένας ανιχνευτής. Όπως γνωρίζουμε κατά την εξέταση PET είναι επιθυμητό να έχουμε χορήγηση χαμηλής δόσης στον ασθενή, μικρό χρόνο σάρωσης και ταυτόχρονα να ανιχνεύονται όσο το δυνατόν περισσότερα φωτόνια. Τα 511keV φωτόνια αλληλεπιδρούν με το υλικό του ανιχνευτή με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο ή με σκέδαση Compton και κάτω από αυτές τις διεργασίες εξασθενούν. Το ποσοστό των φωτονίων  $\gamma$  που εξασθενούν καθορίζεται από τον γραμμικό συντελεστή εξασθένησης  $\mu$  (linear attenuation coefficient) και προσδιορίζει την αποδοτικότητα του ανιχνευτή.

Παρόλο που έχουν μελετηθεί αρκετά υλικά για την κατασκευή των ανιχνευτών, μόνο λίγα είναι κατάλληλα και έχουν βρει εφαρμογή στην κατασκευή ανιχνευτών για PET. Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται τα συνήθη υλικά που χρησιμοποιούνται, με τα κυριότερα χαρακτηριστικά τους. Στα πρώτα συστήματα PET χρησιμοποιήθηκε ως υλικό το Nal(Tl) (Ιωδιούχο νάτριο με προσμίξεις θαλίου), υλικό σπινθηρισμού που χρησιμοποιείται και στις περισσότερες  $\gamma$ -κάμερες. Ο υψηλός όμως χρόνος απόσβεσης και η μικρή πυκνότητα, είχαν ως αποτέλεσμα να μην βρει ιδιαίτερη ανταπόκριση και σύντομα να αναζητηθούν εναλλακτικές. Οι ανιχνευτές από Οξειδίο του Γερμανικού Βισμούθιου ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$  ή BGO) κυριάρχησαν στα σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα. Το πλεονέκτημα τους είναι η υψηλή απορρόφηση ακτινοβολίας που οφείλεται στο υψηλό ατομικό αριθμό, μεγάλο όμως μειονέκτημα αποτελεί το χαμηλό ποσοστό μετατροπής της ακτινοβολίας σε φως καθώς και ο υψηλός χρόνος απόσβεσης.



Εικόνα 12 : Δομή του φωτοπολλαπλασιαστή. [35]

Ο φωτοπολλαπλασιαστής (Photomultiplier Tube - PMT), είναι η ηλεκτρονική διάταξη που μετατρέπει τα ορατά φωτόνια που προσπίπτουν στην είσοδό του σε ένα ηλεκτρικό σήμα ικανό να καταμετρηθεί, ανάλογο του αριθμού των ορατών φωτονίων. Έχει τη μορφή γυάλινου κυλινδρικού σωλήνα και στη βασική του δομή αποτελείται από τη φωτοκάθοδο (photocathode), 10 δυνόδους (dynode) και την άνοδο (Εικ.12) [27,35]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα φωτόνια γ προσπίπτουν στο υλικό σπινθηρισμού του ανιχνευτή και μετατρέπονται σε ορατά φωτόνια. Κατόπιν προσπίπτουν στην φωτοκάθοδο του φωτοπολλαπλασιαστή και μετατρέπονται σε ηλεκτρόνια. Η ικανότητα μετατροπής των φωτονίων σε ηλεκτρόνια εξαρτάται από το υλικό κατασκευής της φωτοκαθόδου, αλλά το σύνηθες ποσοστό είναι ότι για 7 έως 10 προσπίπτοντα φωτόνια εκπέμπονται 1 έως 3 φωτοηλεκτρόνια. Ανάμεσα στη φωτοκάθοδο και στην άνοδο εφαρμόζεται διαφορά δυναμικού της τάξης περίπου των 100V, με αποτέλεσμα τα ηλεκτρόνια να επιταχύνονται και να πολλαπλασιάζονται μέχρι που προσπίπτουν στην άνοδο. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι για κάθε ηλεκτρόνιο στην κάθοδο,  $10^6$  ηλεκτρόνια φτάνουν στην άνοδο και τελικά παράγεται ένας ηλεκτρικός παλμός ο οποίος αρχικά ενισχύεται από τον προενισχυτή και κατόπιν αναλύεται από τον αναλυτή ύψους παλμών (Pulse Height Analyzer - PHA) [27].



Εικόνα 13 : Δομή του block ανιχνευτών ενός φωτοπολλαπλασιαστή. [27]

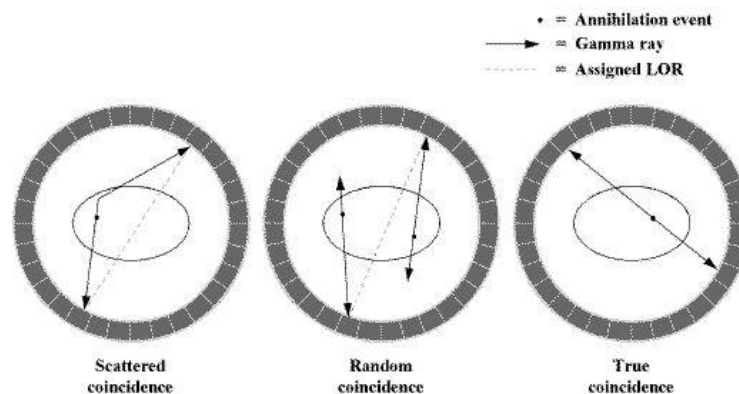
Στα πρώτα συστήματα PET πίσω από κάθε ανιχνευτή υπήρχε και ένας φωτοπολλαπλασιαστής. Όσο περισσότεροι δακτύλιοι ανιχνευτών περιέβαλαν τον ασθενή, τόσο πιο πολλοί φωτοπολλαπλασιαστές απαιτούνταν και παρόλο που η χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος βελτιωνόταν, το υψηλό κόστος κατασκευής αποτελούσε αποτρεπτικό παράγοντα. Στα σύγχρονα συστήματα χρησιμοποιούνται

μπλοκ ανιχνευτών, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 13. Κάθε μπλοκ περιλαμβάνει μία διάταξη κρυστάλλων σπινθηρισμού, συνήθως 8x8, πάχους 3 έως 5 mm και ακολουθούν προσδεμένοι 4 φωτοπλαττασιαστές [27,29]. Στα μπλοκ με ανιχνευτές BGO μπορούν να τοποθετηθούν έως 16 κρύσταλλοι σε κάθε φωτοπολλαπλασιαστή, ενώ στα μπλοκ με LSO έως 144 κρύσταλλοι. Τις ακριβείς συντεταγμένες (x,y) στο μπλοκ ανιχνευτών, πάνω στο οποίο προσέπεσε το φωτόνιο και έγινε η απορρόφηση της ενέργειάς του, μπορούμε να τις προσδιορίσουμε με τη βοήθεια της διάταξης 4 φωτοπολλαπλασιαστών. Οι συντεταγμένες της θέσης υπολογίζονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$x = \frac{(B + D) - (A + C)}{A + B + C + D}$$

$$y = \frac{(A + B) - (C + D)}{A + B + C + D}$$

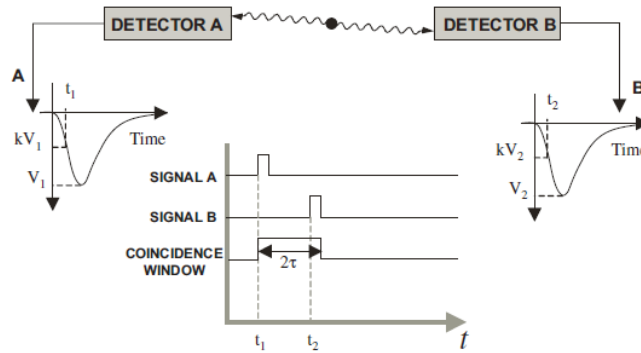
όπου με τα σύμβολα A, B, C, D συμβολίζεται το σήμα που λαμβάνεται σε κάθε έναν από τους 4 φωτοπολλαπλασιαστές.



Εικόνα 14 :Τύποι σύμπτωσης. [37]

### 3.4. ΤΥΠΟΙ ΣΥΜΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΩΜΑ ΣΥΜΠΤΩΣΗΣ

Κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης PET ανιχνεύεται ένας μεγάλος αριθμός συμπτώσεων. Συνολικά υπάρχουν τρεις τύποι σύμπτωσης: η πραγματική, η τυχαία και η σκεδασμένη (Εικ.14) [27,37]. Κατά τη πραγματική σύμπτωση τα δύο φωτόνια προέρχονται από το ίδιο συμβάν εξαύλωσης, αλληλεπιδρούν σε μικρό βαθμό με τα περιβάλλοντα άτομα και εντός του χρονικού παραθύρου δεν καταγράφεται κανένα άλλο συμβάν. Κατά την τυχαία σύμπτωση δύο φωτόνια που έχουν προέρθει από διαφορετική εξαύλωση προσπίπτουν ταυτόχρονα και ανιχνεύονται εντός του χρονικού παραθύρου. Η καταγραφή τυχαίων συμπτώσεων επιφέρει μείωση στην αντίθεση της εικόνας και για την αποφυγή τέτοιων φαινομένων απαιτείται όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό παράθυρο σύμπτωσης. Στα σύγχρονα συστήματα PET αυτό δεν μπορεί να είναι μικρότερο από 3-4ns. Τέλος, στη σκεδασμένη σύμπτωση ένα από τα δύο φωτόνια εξαύλωσης υπόκειται σκέδαση, συνήθως λόγω φαινομένου Compton, χάνει μέρος της ενέργειάς του και αλλάζει την κατεύθυνσή του. Τα δύο φωτόνια ανιχνεύονται ταυτόχρονα, έχοντας όμως

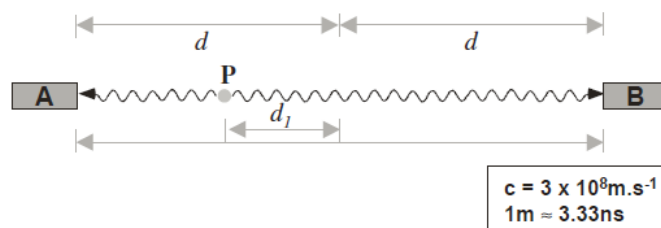


Εικόνα 15 : Αναπαράσταση ανίχνευσης σύμπτωσης σε δύο ανιχνευτές. [27]

αλλάζει η γραμμή απόκρισης. Το αποτέλεσμα είναι να προστίθεται θόρυβος στην τελική εικόνα.

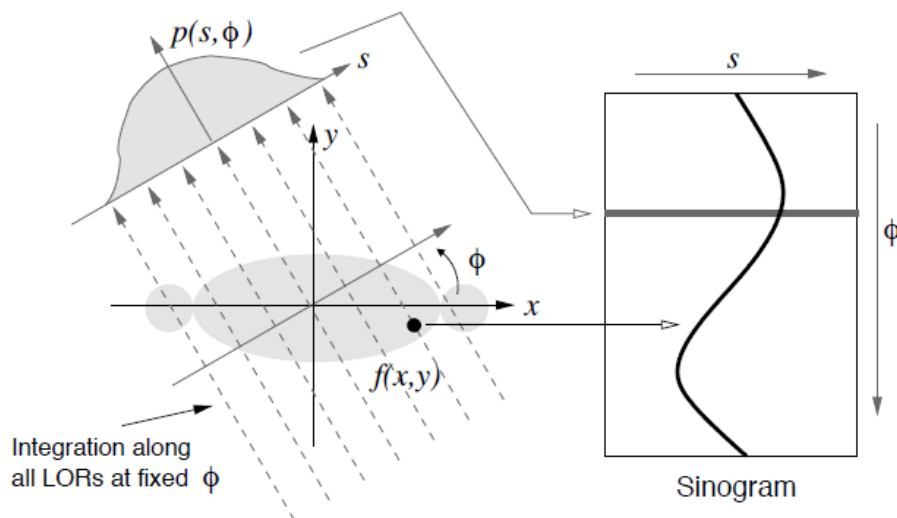
Το κύκλωμα σύμπτωσης που αναφέρθηκε παραπάνω διασφαλίζει ότι για τον σχηματισμό της τελικής εικόνας χρησιμοποιείται μόνο η πληροφορία που προέρχεται από τις αληθινές συμπτώσεις και καταγράφει μόνο τα γεγονότα που συμβαίνουν εντός ενός συγκεκριμένου χρονικού παραθύρου. Για την καταγραφή των φωτονίων απαιτούνται δύο ανιχνευτές τοποθετημένοι σε αντίθετες θέσεις που συνδέονται μεταξύ τους με κατάλληλο κύκλωμα σύμπτωσης. Η ταυτόχρονη ανίχνευση μέσα σε πολύ μικρό χρονικό παράθυρο ονομάζεται ανίχνευση σύμπτωσης και φωτόνια που απορρίπτονται από το κύκλωμα σύμπτωσης θεωρείται ότι δεν προέρχονται από το ίδιο φαινόμενο εξαΰλωσης. Η χρονική διακριτική ικανότητα αποτελεί ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του ανιχνευτή γιατί συνδέει την ικανότητα ανίχνευσης δύο φωτονίων που προέρχονται από την ίδια εξαΰλωση.

Στην Εικόνα 15 βλέπουμε σε αναπαράσταση την ανίχνευση δύο φωτονίων σύμπτωσης που προέρχονται από ένα σημείο που ισαπέχει από δύο ανιχνευτές A και B. Το κάθε φωτόνιο προσπίπτει στους ανιχνευτές και παράγει ένα σήμα με πλάτος  $V_1$  και  $V_2$  αντίστοιχα. Τη χρονική στιγμή  $t_1$  που ανιχνεύεται από τον πρώτο ανιχνευτή το φωτόνιο που παράγει το σήμα A, ξεκινάει ένας χρονιστής (trigger pulse) που υποδηλώνει την εκκίνηση του παραθύρου σύμπτωσης. Μόλις προσπέσει το δεύτερο φωτόνιο, και ανάλογα τη χρονική διακριτική ικανότητα του ανιχνευτή, στο χρόνο  $t_2$ , με  $t_2 > t_1$ , θα εμφανιστεί ένας νέος παλμός. Αν το δεύτερο φωτόνιο προσπέσει στον άλλο ανιχνευτή εντός του προκαθορισμένου χρονικού παραθύρου  $2\tau$  του κυκλώματος σύμπτωσης τότε το σήμα B που ανιχνεύεται, καταγράφεται διότι θεωρείται ότι τα δύο φωτόνια προέρχονται από το ίδιο φαινόμενο εξαΰλωσης και συντελούν στον σχηματισμό της τελικής εικόνας. Γενικά ένας γρήγορος ανιχνευτής, με μικρό χρόνο απόσβεσης, έχει ικανοποιητική χρονική διακριτική ικανότητα [27].



Εικόνα 16 : Υπολογισμός Time of Flight. [27]

Η χρονική διακριτική ικανότητα του ανιχνευτή συντελεί στην εκτίμηση του σημείου εξαΰλωσης των δύο φωτονίων από τη διαφορά στους χρόνους άφιξης στους ανιχνευτές. Στην Εικόνα 16 με  $P$  αποτυπώνεται το σημείο εξαΰλωσης,  $d$  είναι η απόσταση του μέσου του ευθύγραμμου τμήματος που σχηματίζουν οι δύο ανιχνευτές και  $d_1$  η απόσταση του σημείου  $P$  από το μέσο. Το ένα φωτόνιο που κινείται προς τον ανιχνευτή  $A$  διανύει απόσταση  $d-d_1$  και το άλλο που κατευθύνεται προς τον ανιχνευτή  $B$  απόσταση  $d+d_1$ . Συνεπώς το ένα φωτόνιο διανύει μεγαλύτερη απόσταση  $2d_1$  συγκριτικά με το άλλο. Το κύκλωμα σύμπτωσης χρησιμοποιείται για να μετρήσουμε την διαφορά στους χρόνους άφιξης των δύο φωτονίων και να εκτιμήσουμε το σημείο εξαΰλωσης. Η τεχνολογία που έχει βρει εφαρμογή για τον προσδιορισμό του σημείου εξαΰλωσης ονομάζεται TOF (Time of Flight Measurement) και συνεισφέρει στην βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο (SNR - Signal to Noise Ratio) [27].



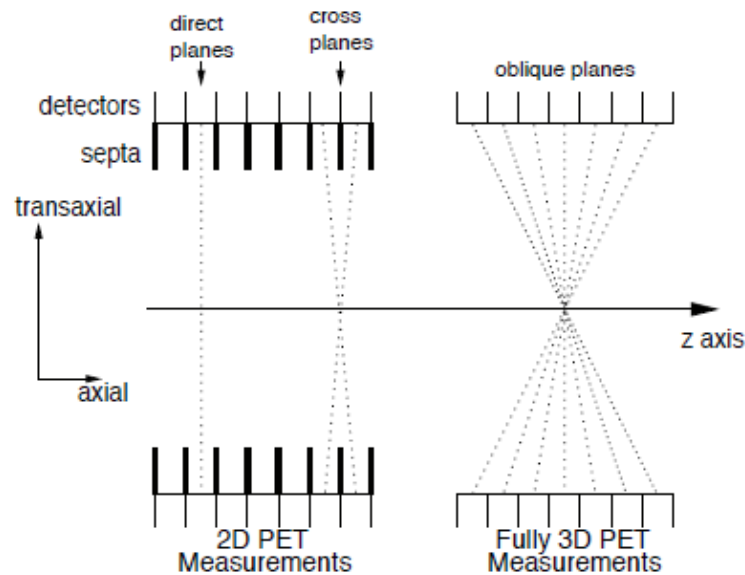
Εικόνα 17 : Η προβολή  $p(s,\phi)$  προέρχεται από γραμμική ολοκλήρωση κατά μήκος όλων των παράλληλων LORs για γωνία  $\phi$  και το σύνολό τους για  $0 \leq \phi \leq 180^\circ$  σχηματίζουν το ημιτονόγραμμα. [38]

### 3.5. ΛΗΨΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων η καταγραφή των αληθινών συμπτώσεων, σε συνδυασμό με την εφαρμογή της τεχνολογίας TOF, συντελούν στον ακριβή καθορισμό της προέλευσης των εκπεμπόμενων φωτονίων. Η ευαισθησία της μεθόδου PET είναι πολύ πιο υψηλή σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής, και η διαδικασία που γίνεται η λήψη και διαχείριση των δεδομένων είναι σημαντικά διαφορετική. Οι προβολές (projection views) και το ημιτονόγραμμα (sinogram) αποτελούν τρόπο αποθήκευσης και αποτύπωσης των δεδομένων μιας εξέτασης PET [27,38-40].

Το ποζιτρόνιο εκπέμπεται από το σημείο που υπάρχει απορρόφηση ραδιοφαρμάκου, εξαΰλνεται με ένα ηλεκτρόνιο και τα δύο φωτόνια ανιχνεύονται από τους ανιχνευτές. Η κατανομή της ενεργότητας του ραδιοφαρμάκου του ασθενή στο δισδιάστατο επίπεδο περιγράφεται από τη συνάρτηση  $f(x,y)$ , όπου  $x$  και  $y$  είναι οι καρτεσιανές συντεταγμένες στο επίπεδο. Η κάθε ανίχνευση σύμπτωσης εκφράζεται με τη γραμμή απόκρισης (Line of Response - LOR) που έχει δύο χαρακτηριστικά, το πλάτος που είναι η μικρότερη απόσταση από το κέντρο του gantry και τη γωνία προσανατολισμού  $\hat{\phi}$  [27,38-40]. Το γραμμικό ολοκλήρωμα κατά μήκος όλων των παράλληλων LORs για μία γωνία  $\hat{\phi}$ , σχηματίζει την προβολή  $p(s,\phi)$  και το σύνολο όλων





Εικόνα 18 : Στην 2D λήψη ο σαρωτής έχει μολύβδινα διαφράγματα για τη συλλογή δεδομένων από απέναντι και διπλανούς ανιχνευτικούς δακτυλίους, ενώ στην 3D λήψη τα δεδομένα συλλέγονται από όλους τους ανιχνευτικούς δακτυλίους. [38]

των προβολών  $p(s, \phi)$  για όλες τις γωνίες  $\phi$ , με  $0 \leq \phi \leq 180^\circ$ , αποτελεί το γράφημα που ονομάζεται ημιτονόγραμμα (Εικ.17).

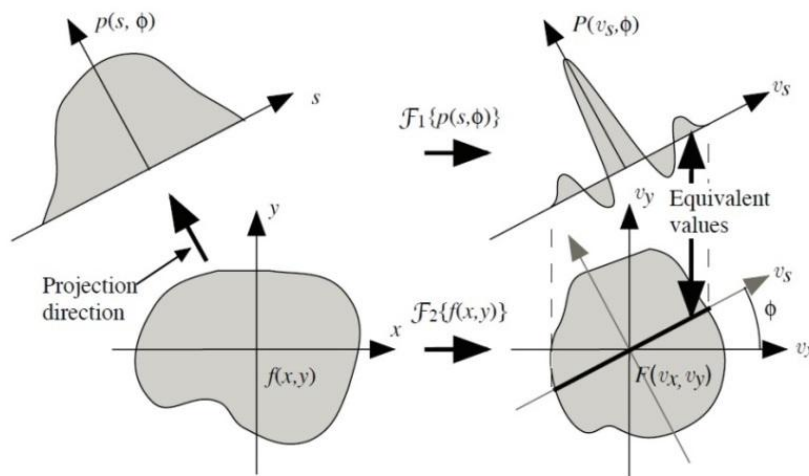
Το ημιτονόγραμμα αναπαριστάνει τις προβολές από την κατανομή του ραδιοφαρμάκου όπως ανιχνεύονται στον ανιχνευτικό δακτύλιο. Το όνομά του προέρχεται από το γεγονός ότι κάθε σημείο του αντικειμένου αφήνει ίχνος κατά μήκος μιας ημιτονοειδούς συνάρτησης. Στο κατακόρυφο άξονα απεικονίζεται η γωνία προσανατολισμού ενώ στον οριζόντιο η απόσταση. Στο λαμβανόμενο ημιτονόγραμμα η τιμή του pixel του κάθε σημείου αντιστοιχεί στον αριθμό των συμπτώσεων που έχουν καταγραφεί από το ίδιο ζεύγος ανιχνευτών. Για κάθε τομή σχηματίζεται ένα μοναδικό ημιτονόγραμμα που απεικονίζει όλες τις προβολές έναντι όλων γωνιών.

Η γραμμική ολοκλήρωση της συνάρτησης του αντικειμένου  $f(x,y)$  στην συνάρτηση των προβολών  $p(s, \phi)$  ονομάζεται μετασχηματισμός Radon (Radon Transform) και όπως θα διαπιστώσουμε και στο κεφάλαιο που ακολουθεί, αποτελεί τη βάση για την επεξεργασία δεδομένων πολλών τομογραφικών τεχνικών, συμπεριλαμβανομένου και της PET. Στην PET υπάρχουν δύο τρόποι συλλογής των δεδομένων, η δισδιάστατη (2D) και η τρισδιάστατη (3D) λήψη. Κατά τη 2D λήψη, οι σαρωτές έχουν μολύβδινα διαφράγματα (septa) ανάμεσα στους ανιχνευτικούς δακτυλίους, με αποτέλεσμα οι συμπτώσεις που καταγράφονται να είναι από LOR που σχηματίζονται από ανιχνευτές του ίδιου δακτυλίου ή γειτονικών ανιχνευτικών δακτυλίων. Αντίθετα στη 3D λήψη δεν υπάρχουν διαφράγματα και οι συμπτώσεις που καταγράφονται είναι από LORs που σχηματίζονται μεταξύ ανιχνευτών από πολλούς ανιχνευτικούς δακτυλίους, για συγκεκριμένη γωνία (Εικ.18)[38].

## 4. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο δίδεται μία σύνοψη των αλγορίθμων ανακατασκευής της εικόνας που εφαρμόζονται στα συστήματα CT και PET. Ως αλγόριθμος ανακατασκευής ορίζεται η μαθηματική επεξεργασία των δεδομένων ενός μηχανήματος, με σκοπό την παραγωγή τομογραφικής εικόνας υψηλής διαγνωστικής αξίας. Οι αλγόριθμοι ανακατασκευής που έχουν αναπτυχθεί στις τομογραφικές τεχνικές αποσκοπούν στην απεικόνιση ενός αντικειμένου από τις προβολές του. Οι δύο βασικές μαθηματικές τεχνικές που εφαρμόζονται στην τομογραφική ανακατασκευή είναι οι αναλυτικές (analytical) και οι επαναληπτικές μέθοδοι ανακατασκευής (iterative) [39].

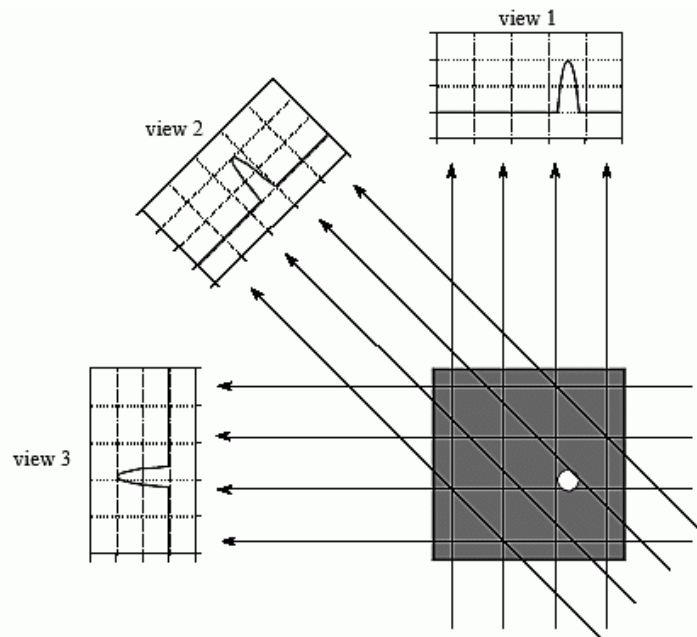
Αρχικά στην CT είχε χρησιμοποιηθεί ο αλγόριθμος της φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής (Filtered Back Projection – FBP). Για κάθε τομή υπολογίζεται η τιμή της έντασης της εξασθενημένης ακτινοβολίας που διέρχεται από το αντικείμενο και η τελική εικόνα σχηματίζεται από τον υπολογισμό των τιμών του συντελεστή εξασθένησης που αντιστοιχούν σε κάθε ρixel. Στα πρώτα συστήματα PET, εφαρμογή είχαν βρει οι αναλυτικοί αλγόριθμοι με κυρίαρχο τον FBP, ενώ από τη δεκαετία του '80 και σε συνδυασμό με τη ραγδαία ανάπτυξη της υπολογιστικής ισχύς των Η/Υ χρησιμοποιούνται οι επαναληπτικοί αλγόριθμοι, όπως ο Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM) και Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM).



Εικόνα 19 : Γραφική αναπαράσταση του θεωρήματος τομής Fourier. [38]

### 4.1. ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

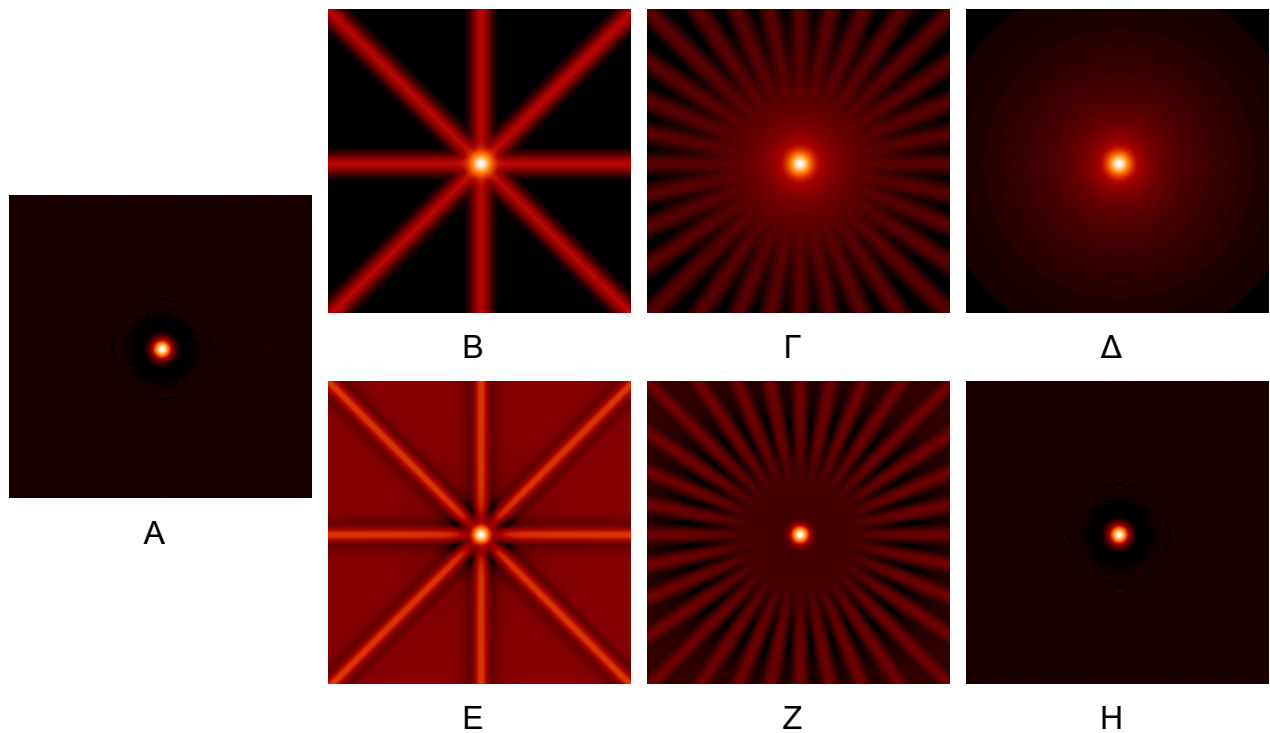
Οι αναλυτικοί αλγόριθμοι ανακατασκευής προσφέρουν μια μαθηματική λύση για την αποτύπωση της εικόνας από τις ληφθείσες προβολές. Στο σύνολό τους είναι αλγόριθμοι εύκολοι στην υλοποίησης και γρήγοροι στους υπολογισμούς δεδομένου ότι η ανακατασκευή επιτυγχάνεται σε πραγματικό χρόνο. Μειονέκτημα αποτελεί η περιορισμένη ακρίβεια λόγω μη μοντελοποίησης των χαρακτηριστικών του τομογράφου. Ο FBP είναι ο πλέον σημαντικός αναλυτικός αλγόριθμος και εφαρμόζεται στις περισσότερες τομογραφικές τεχνικές. Ο θεμέλιος λίθος πάνω στον οποίο στηρίζονται οι αναλυτικοί αλγόριθμοι ανακατασκευής εικόνας είναι το θεώρημα τομής Fourier (Fourier slice theorem) ή θεώρημα κεντρική τομής (Central slice theorem) [38-40]. Στην Εικόνα 19 αναπαρίσταται σε γράφημα το θεώρημα τομής Fourier.



Εικόνα 20 : Η οπισθοπροβολή των προβολών  $p(s, \phi)$  μας δίδει την αρχική εικόνα του αντικειμένου. [41]

Γνωρίζουμε ότι ένα αντικείμενο στο χώρο εκφράζεται με τη συνάρτηση αντικειμένου  $f(x,y)$  και ότι το ολοκλήρωμα της συνάρτησης αντικειμένου κατά μήκος μιας γραμμής ονομάζεται γραμμικό ολοκλήρωμα. Επίσης σύμφωνα με τον μετασχηματισμό Radon το γραμμικό ολοκλήρωμα κατά μήκος όλων των παράλληλων LORs για μία γωνία  $\hat{\phi}$ , σχηματίζει την προβολή  $p(s, \phi)$ . Σύμφωνα με το θεώρημα τομής Fourier, ο μονοδιάστατος μετασχηματισμός Fourier μίας προβολής  $p(s, \phi)$  για γωνία  $\hat{\phi}$ , που δίδεται από τη συνάρτηση  $F_1\{p(s, \phi)\}$ , είναι ισοδύναμος με το διδιάστατο μετασχηματισμό Fourier της τομής της συνάρτησης αντικειμένου  $F_2\{f(s, \phi)\}$ , για την ίδια γωνία  $\hat{\phi}$  που σχηματίζεται με τον άξονα  $u_x$ . Συνεπώς γνωρίζοντας τις τιμές  $P(u_s, \phi)$  για όλες τις γωνίες  $0 \leq \hat{\phi} \leq 180^\circ$ , που είναι ουσιαστικά η κάθε γραμμή στο ημιτονόγραμμα, και με τη κατάλληλη παρεμβολή μπορούμε να αντικαταστήσουμε τις τιμές και να συνθέσουμε την  $F(u_x, u_y)$ . Ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier της  $F(u_x, u_y)$  μας δίδει την αρχική συνάρτηση αντικειμένου  $f(x,y)$ . Παρόλη την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του μετασχηματισμού Fourier ως μεθόδου ανακατασκευής της εικόνας, η μεθοδολογία δεν βρήκε πεδίο εφαρμογής. Η έντονη εξάρτηση της μεθοδολογίας από την παρεμβολή καθώς και η έλλειψη ακρίβειας και τα σφάλματα που προέκυπταν από αυτήν οδήγησε στο αναζητηθούν νέοι τρόποι ανακατασκευής της εικόνας.

Για την εφαρμογή του FBP ακολουθούμε τα βήματα που γνωρίζουμε από το θεώρημα τομής Fourier. Η συνάρτηση αντικειμένου εκφράζεται στις προβολές  $p(s, \phi)$  για όλες τις γωνίες  $0 \leq \hat{\phi} \leq 180^\circ$ . Στη συνέχεια γίνεται ο μετασχηματισμός στο πεδίο των συχνοτήτων με την εφαρμογή του μονοδιάστατου μετασχηματισμού Fourier και κατόπιν πολλαπλασιασμός (συνέλιξη) με μία συνάρτηση βάρους  $U_s$ . Η συνάρτηση βάρους, που είναι συνήθως ένα ramp filter, εφαρμόζεται σε κάθε προβολή ξεχωριστά και αποσκοπεί στο να φιλτράρει την πληροφορία στις χαμηλές συχνότητες και να ενισχύσει την πληροφορία που βρίσκεται στις υψηλές. Το φίλτρο συντελεί στην ρύθμιση και τροποποίηση του επιπέδου του θορύβου στην ανακατασκευασμένη εικόνα, περιορίζοντας τα ακτινικά σφάλματα. Στην εφαρμογή ενός φίλτρου, οφείλεται και η ονομασία “φιλτραρισμένη”. Στις φιλτραρισμένες προβολές εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier, λαμβάνεται η φιλτραρισμένη προβολή στο πεδίο του χώρου και τελικά με την οπισθοπροβολή αποτυπώνεται το αντικείμενο (Εικ.22). Στις παρακάτω



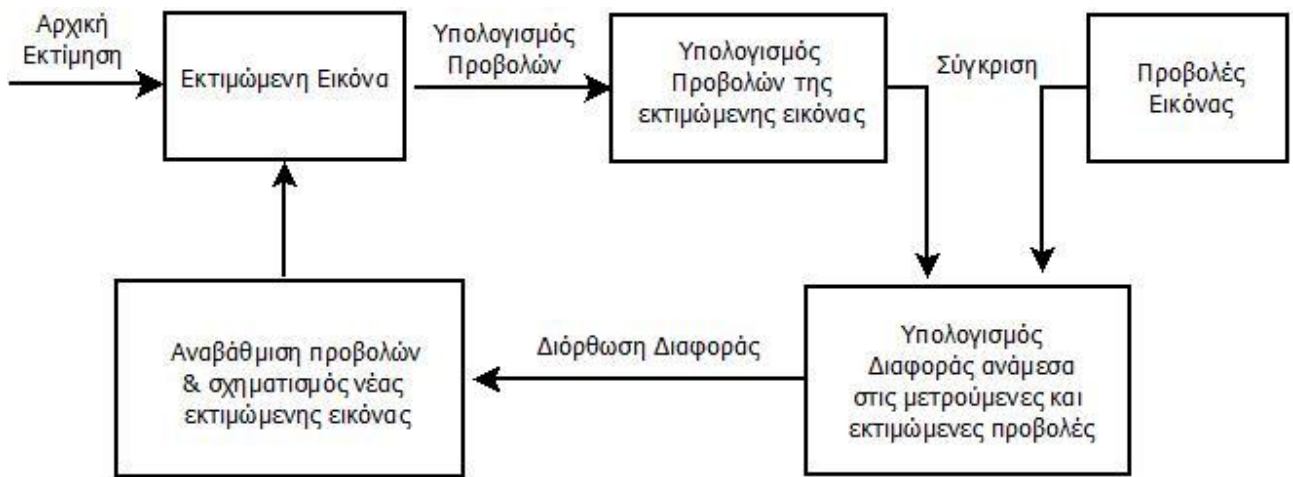
Εικόνα 21 : Σχηματική αναπαράσταση αρχικού αντικειμένου (Α) με τη διαδικασία της οπισθοπροβολής για 4 (Β), 16 (Γ) και 128 (Δ) προβολές και της φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής για 4 (Ε), 16 (Ζ) και 128 (Η) προβολές αντίστοιχα.

εξισώσεις αποτυπώνεται μαθηματικά η λογική που ακολουθείται στον FBP [27,29,35-37].

$$f(x, y) = \int_0^\pi p^F(s, \varphi) d\varphi$$

$$p^F(s, \varphi) = F_1^{-1}\{U_s F_1\{p(s, \varphi)\}\}$$

Στην Εικόνα 21 αποτυπώνεται το αποτέλεσμα της διαδικασίας της οπισθοπροβολής. Σε ένα αντικείμενο σφαιρικού σχήματος έχουν ληφθεί 4, 16 και 128 προβολές αντίστοιχα. Εφαρμόζεται στη συνέχεια ο αλγόριθμος οπισθοπροβολής και το προς απεικόνιση αντικείμενο παρουσιάζεται υπό την μορφή λωρίδων, με τη κάθε λωρίδα να αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη προβολή. Όσες περισσότερες είναι οι προβολές τόσο πιο ξεκάθαρα εμφανίζεται το σχήμα του αρχικού αντικειμένου. Παρόλα αυτά όμως, παρατηρούμε ότι υπάρχει και κάποια ασάφεια λόγω του φαινομένου ψευδένδειξης άστρου (star artifact), που είναι εντονότερο όταν έχουμε λίγες προβολές. Ο συνδυασμός της αύξησης των προβολών και της εφαρμογής ενός φίλτρου έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας της εικόνας και να αποκατασταθεί με μεγάλη ακρίβεια η αρχική μορφή του σχήματος.



Σχήμα 1 : Διάγραμμα Ροής αλγορίθμου MLEM.

## 4.2. ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

Με τους επαναληπτικούς αλγορίθμους ενσωματώνεται η μοντελοποίηση της γεωμετρίας του συστήματος και οι φυσικές διεργασίες των φωτονίων. Φαινόμενα όπως η σκέδαση ή μη γραμμικότητα, η σκέδαση ή η μη γραμμικότητα που παρατηρείται στους αναλυτικούς ήρθαν να βελτιώσουν την απόδοση των επαναληπτικών αλγορίθμων ανακατασκευής σε σχέση με τους αναλυτικούς [38].

Αρκετοί επαναληπτικοί αλγόριθμοι υπάρχουν στην βιβλιογραφία, με τον πρώτο να παρουσιάζεται το 1970 από τους R.Gordon, R.Bender και GT.Herment που στηρίζεται σε μεθοδολογίες γραμμικής άλγεβρας (ART - Algebraic Reconstruction Technique). Στη συνέχεια εμφανίστηκαν αλγόριθμοι βασισμένοι σε στατιστικές προσεγγίσεις, με πιο χαρακτηριστικό τον μέγιστης πιθανοφάνειας μεγιστοποίησης πρόβλεψης (MLEM), που διατυπώθηκε το 1982 από του L.Shepp και Y.Vardi [23]. Αποτελεί το βασικό επαναληπτικό αλγόριθμο στις μεθοδολογίες ανακατασκευής στατιστικής προσέγγισης, εφελτήριο για ανάπτυξη πολλών άλλων μεθοδολογιών και με εκτεταμένη χρήση στην PET.

Στους επαναληπτικούς αλγορίθμους αρχικά γίνεται μια πρώτη εκτίμηση της κατανομής της δραστηριότητας του απεικονιζόμενου αντικειμένου και υπολογίζονται οι προβολές της. Οι προβολές αυτές συγκρίνονται με τις προβολές που προκύπτουν από το σώμα που εξετάζεται και ανάλογα με τη διαφορά που έχει προκύψει, η μετρούμενη εικόνα αναβαθμίζεται. Το πόσο θα αναβαθμιστεί η εικόνα σε κάθε επανάληψη καθορίζεται από τον αλγόριθμο μεγιστοποίησης πρόβλεψης (EM – Expectation Maximization), με αποτέλεσμα να δημιουργείται μια νέα εκτιμώμενη εικόνα. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται συνεχώς μέχρι η μετρούμενη εικόνα να συγκλίνει στη βέλτιστη λύση σύμφωνα με βήμα μέγιστης πιθανοφάνειας (ML – Maximum Likelihood), (Σχήμα 1) Η σχέση που εκφράζει τον MLEM δίδεται από τη [39]:

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i'} H_{i'j}} \sum_i H_{ij} \frac{p_i}{\sum_k H_{ij} \hat{f}_k^{(n)}}$$

όπου:

$\hat{f}$  είναι η εκτιμώμενη εικόνα

$j$  είναι το pixel

$n$  είναι η επανάληψη

$i$  είναι ο αριθμός του ανιχνευτή

$p$  είναι ο αριθμός των κρούσεων στον ανιχνευτή

$H_{ij}$  είναι η πιθανότητα ο ανιχνευτής  $i$  να καταγράψει δεδομένα από το pixel  $j$

Τη λύση στο πρόβλημα της σύγκλισης ήρθε να δώσει ο αλγόριθμος διατεταγμένων υποσυνόλων μεγιστοποίησης πρόβλεψης (OSEM) από τους Hudson και Larkin το 1994 [43]. Σύμφωνα με τον αλγόριθμο OSEM τα δεδομένα από τις LOR, οι προβολές, χωρίζονται σε  $S$  υποσύνολα (subsets) και σε κάθε ένα από αυτά τα υποσύνολα εφαρμόζεται ο EM. Το αποτέλεσμα που προκύπτει χρησιμοποιείται ως αρχική εικόνα του για εφαρμογή του EM στο δεύτερο υποσύνολο. Η εφαρμογή του EM σε ένα τέτοιο υποσύνολο ονομάζεται επίπεδο (level). Κάθε επανάληψη του OSEM ολοκληρώνεται μόλις συμπληρωθούν όλα τα επίπεδα. Η εξίσωση του OSEM δίδεται από την παρακάτω σχέση [26,38]:

$$\hat{f}_j^{(n,b)} = \frac{\hat{f}_j^{(n,b-1)}}{\sum_{i' \in S_b} H_{i'j}} \sum_{i \in S_b} H_{ij} \frac{p_i}{\sum_k H_{ik} \hat{f}_k^{(n,b-1)}}$$

όπου:

$\hat{f}$  είναι η εκτιμώμενη εικόνα

$S_b$  είναι τα δεδομένα που υπάρχουν στο υπό-επανάληψη  $b$

$j$  είναι το pixel

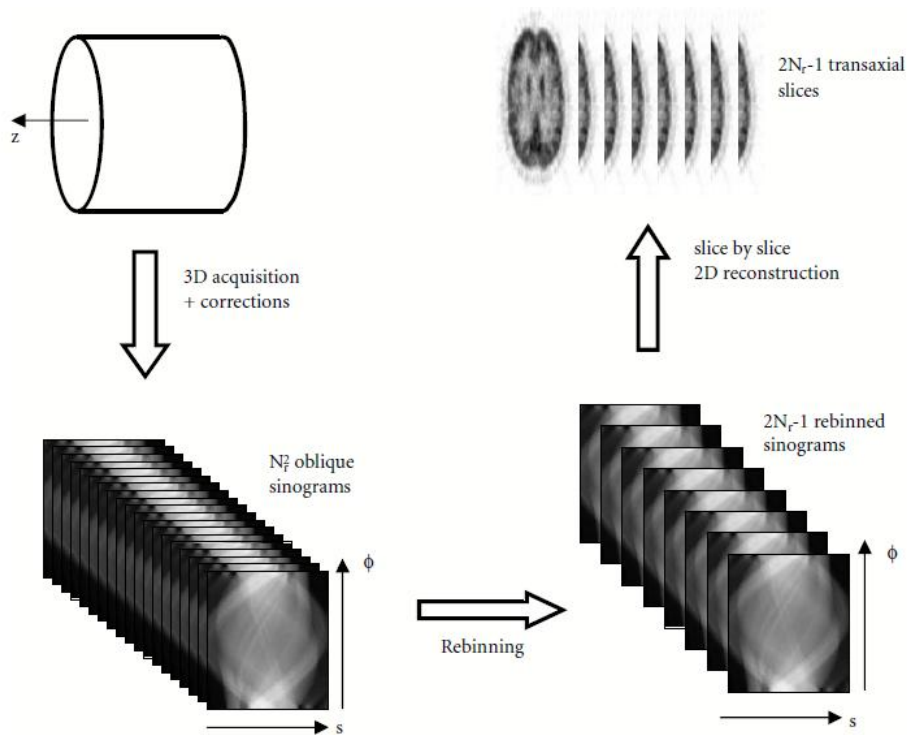
$n$  είναι η επανάληψη

$i$  είναι ο αριθμός του ανιχνευτή

$p$  είναι ο αριθμός των κρούσεων στον ανιχνευτή

$H_{ij}$  είναι η πιθανότητα ο ανιχνευτής  $i$  να καταγράψει δεδομένα από το pixel  $j$ .

Γενικευμένα με τον αλγόριθμο OSEM οδηγούμαστε στη σύγκλιση  $S$  φορές, όσα και τα υποσύνολα δηλαδή, πιο γρήγορα από τον MLEM. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο να μην αυξηθεί υπερβολικά ο αριθμός των επαναλήψεων, διότι ο αλγόριθμος συγκλίνει σε μη αποδεκτές λύσεις και η ποιότητα της εικόνας υποβαθμίζεται.



Εικόνα 222 : Σχηματική αναπαράσταση της αρχής του αλγορίθμου Rebinning. [27]

### 4.3. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ REBINNING

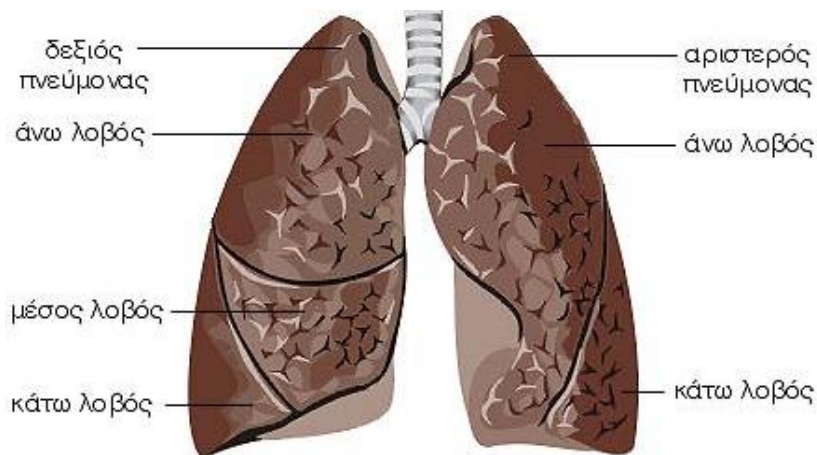
Όπως έχουμε αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο, τα 3D δεδομένα έχουν ληφθεί από συμπτώσεις που καταγράφονται μεταξύ LORs που σχηματίζονται από ανιχνευτές που υπάρχουν σε διαφορετικούς ανιχνευτικούς δακτυλίους. Τα δεδομένα που συλλέγονται είναι αναρίθμητα και δεν μπορούν να διαχειριστούν από κανένα αλγόριθμο ανακατασκευής. Για να είναι εφικτή η διαχείρισή τους, έχουν υλοποιηθεί οι αλγόριθμοι επαναταξινόμησης (rebinning), που ταξινομούν τα 3D δεδομένα σε 2D. Αυτό που επιτυγχάνεται είναι να μειωθούν τα αρχικά ημιτονογράμματα από  $N^2$  σε  $2N-1$ , ώστε να μπορούν στη συνέχεια να ανακατασκευαστούν (Εικ.22) [27,39].

Δύο είναι οι πιο γνωστοί αλγόριθμοι επαναταξινόμησης: ο SSRB (Single-Slice Rebinning Algorithm) και ο FORE (Fourier Rebinning Algorithm). Στον SSRB υπολογίζεται η μέση αξονική θέση ενός γεγονότος σύμπτωσης και αυτό το γεγονός αποθηκεύεται στο ημιτονόγραμμα που είναι πιο κοντά στο μέσο όρο που αντιστοιχεί στη θέση αυτή. Ο αλγόριθμος SSRB είναι γρήγορος και αποτελεσματικός, αλλά επιφέρει θολή τελική εικόνα. Ο αλγόριθμος FORE αποτελεί μία πιο ακριβή μεθοδολογία επαναταξινόμησης. Αρχικά το κάθε λαμβανόμενο ημιτονόγραμμα μετασχηματίζεται στο πεδίο των συχνοτήτων και στη συνέχεια, με κάποιες μορφής κανονικοποίηση, σχηματίζονται σε ομάδες ισοδύναμων ημιτονογραμμάτων, όπου και εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier. Ο FORE δίδει ως τελικό αποτέλεσμα εικόνα με πιο πολύ θόρυβο σε σχέση με τον SSRB, αλλά με σημαντικά μικρότερη αλλοίωση.

## 5. ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΝΗΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΣΕ ΕΙΚΟΝΕΣ PET/CT ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ MONTE CARLO

### 5.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Οι πνεύμονες είναι τα όργανα που χρησιμοποιούνται για την αναπνοή. Είναι δύο κωνικά σπογγώδη όργανα που εντοπίζονται στην υπερζωκοτική κοιλότητα του ανθρωπίνου θώρακα [44,45]. Η λειτουργία τους είναι να μεταφέρουν το εισπνεόμενο οξυγόνο στο αίμα, ώστε να καθαριστεί από το διοξείδιο του άνθρακα και τα υπόλοιπα αέρια αίματος που παράγονται στον οργανισμό. Οι πνεύμονες από την πάνω πλευρά συνδέονται με το φάρυγγα μέσω της τραχείας και του λάρυγγα, ενώ η βάση τους ακουμπάει στο διάφραγμα [46].



Εικόνα 23 : Αναπαράσταση της ανατομίας των πνευμόνων. [47]

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει δύο πνεύμονες, το δεξιό και τον αριστερό και ο κάθε πνεύμονας αποτελείται από τους λοβούς, τα λοβία, του βρόγχους, τα βρογχιόλια, τις κυψελίδες και τον υπεζωκότα λοβούς (Εικ.23). Ο δεξιός πνεύμονας έχει τρεις λοβούς, τον άνω, το μέσο και τον κάτω και ο αριστερός δύο, τον άνω και τον κάτω. Ο δεξιός πνεύμονας είναι πιο ογκώδης και πιο βαρύτες από τον αριστερό, περίπου 625gr έναντι 570gr και γενικά ένας πνεύμονας είναι πιο βαρύτες στους άνδρες από τις γυναίκες. Ο αριστερός πνεύμονας έχει μια εντομή, η οποία ονομάζεται καρδιακή εντομή, για τη φυσιολογική τοποθέτηση της καρδιάς. Πίσω από αυτό βρίσκεται η πύλη, μέσω της οποίας αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και βρόγχοι εισέρχονται και εξέρχονται από τον πνεύμονα. Ο αέρας μετακινείται από τις ρινικές οδούς στο φάρυγγα, στον λάρυγγα και στην τραχεία. Δύο κύριοι βρόγχοι, ένας σε κάθε πλευρά, εκτείνονται από την τραχεία. Οι κύριοι βρόγχοι διαχωρίζονται σε δευτερεύοντες βρόγχους, ένας για κάθε έναν από τους πέντε λοβούς. Αυτοί διαχωρίζονται περαιτέρω σε ένα μεγάλο αριθμό μικρότερων βρογχολίων [44-46].

### 5.2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Καρκίνος του πνεύμονα, ονομάζεται η ασθένεια που προκαλεί ανεξέλεγκτη ανάπτυξη συγκεκριμένων κυττάρων στους πνευμονικούς ιστούς [48]. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας από κάθε μορφής καρκίνο, με ποσοστό περίπου 30%, και το δεύτερο πιο ευρέως διαγνωσμένο τύπο νεοπλασίας παγκοσμίως, τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες [48]. Το 2009, το 14% από



όλους τους καρκίνους που διαγνώστηκαν και το 28% των θανάτων από αυτούς, οφείλονταν στον καρκίνο του πνεύμονα [49]. Αξιοσημείωτο είναι το ότι από το 1987 περισσότερες γυναίκες πεθαίνουν ετησίως από καρκίνο του πνεύμονα, παρά από καρκίνο του μαστού [49]. Τις τελευταίες δεκαετίες, χάρη και στη βελτίωση των παροχών υγείας, ο ρυθμός θνησιμότητας έχει μειωθεί αισθητά. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό επιβίωσης κατά ένα έτος μετά τη διάγνωση της κακοήθειας, έχει ανέλθει από το 37% που ήταν το 1975, στο 42% το 2000. Παρόλα αυτά, το ποσοστό επιβίωσης μετά από 5 χρόνια από την εμφάνιση οποιαδήποτε μορφής νεοπλασίας παραμένει χαμηλό, μόνο 15% [4].

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι καρκίνου του πνεύμονα [50]. Ο πρώτος, είναι ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer) και είναι ο πιο συνηθισμένος, αποτελώντας το 85% των περιστατικών. Διαιρείται σε τρεις υποομάδες: τον πλακώδη, το αδενοκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό τύπο. Το αδενοκαρκίνωμα είναι ο μοναδικός τύπος που δεν έχει άμεση σχέση με το κάπνισμα. Ο μη μικροκυτταρικός τύπος εξαπλώνεται τοπικά και αργά να δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ο δεύτερος τύπος καρκίνου ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Small Cell Lung Cancer) και δίδει καρκίνους μικρούς σε μέγεθος. Τείνει να εξαπλώνεται ταχύτατα, έχει άμεση σχέση με το κάπνισμα και εμφανίζεται με συχνότητα 10%-15%. Τέλος έχουμε και τον Πνευμονικό Καρκινοειδή Όγκο (Lung Carcinoid Tumor) με ποσοστό εμφάνισης μικρότερο από το 5%, που συχνά ονομάζεται και πνευμονικός νευροενδοκρινείς όγκος [4, 49-50].

### 5.3. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Πνευμονική αλλοίωση ονομάζεται η ανωμαλία του ιστού του ανθρώπινου πνεύμονα, ως αποτέλεσμα μιας λοίμωξης ή ασθένειας. Οι πνευμονικές αλλοιώσεις εμφανίζονται ως κύστες γεμάτες με αέρα, υγρά ή ιστό και αναπτύσσονται κυρίως λόγω φυματίωσης ή πνευμονίας. Εκτός από τις λοιμώξεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, μπορεί να σχηματιστούν και άλλες βλάβες στον πνεύμονα όπως ένας μη-καρκινικός ουλώδης ιστός, φλύκταινες, ακόμη και φλεγμονές. Η παρουσία ή η απουσία των πνευμονικών αλλοιώσεων παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση της διάγνωσης μιας πνευμονικής πάθησης. Η ύπαρξή τους συνήθως συνιστά καλοήθεια, ωστόσο μπορεί να εμφανίζονται ως αποτέλεσμα μεταστάσεων από άλλους τύπους καρκίνου ή να αποτελούν πολλές φορές προπομπό ανάπτυξης νεοπλασίας με την εμφάνιση καρκινικών μαζών ή όγκων. Οι αλλοιώσεις μπορεί να συνοδεύονται από συμπτώματα όπως βήχας, δύσπνοια, πόνος στο στήθος, αιμόπτυση, ενώ δεν αποκλείεται, στα πρώτα τουλάχιστον στάδια του καρκίνου, να μην παρουσιάζονται καθόλου συμπτώματα. Η θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο της πάθησης, με την εγχείρηση για την αφαίρεση του ιστού, την ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία να είναι ανάμεσα σε αυτές [51].

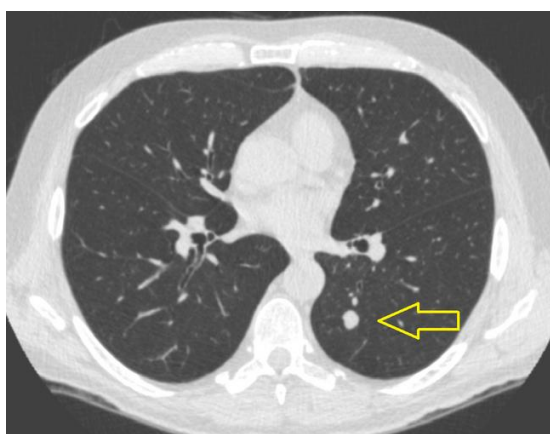
Ο μονήρης πνευμονικός όζος (ΜΠΟ) είναι μια συνηθισμένη πνευμονική αλλοίωση που μπορεί να εμφανίζεται ως αποτέλεσμα πρωτοπαθή βρογχογενή καρκίνου, μονήρους πνευμονικής μετάστασης, εξωθωρακικού όγκου, φλεγμονώδους ή άλλης καλοήθους κατάστασης [1-2]. Η πρώιμη διάγνωση και ο ακριβής χαρακτηρισμός ενός μονήρη πνευμονικού όζου είναι αποφασιστικής σημασίας για τη πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Τα πιο συνηθισμένα αίτια εμφάνισης ΜΠΟ αναφέρονται στον Πίνακα 3 [1-2,52].

Πίνακας 3 : Αίτια Μονήρη Πνευμονικού Όζου

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ	ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ
<b>Φλεγμονώδες κοκκίωμα</b>	<b>Αδενοκαρκίνωμα</b>
Ασπεργίλωση	<b>Λεπιδωτά Επιθυλικά κύτταρα</b>
Κοκκιδιομύκωση	<b>Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα</b>
Ιστοπλάσμοση	<b>Μικροκυτταρικό καρκίνωμα</b>
Κρυπτοκόκκωση	
Φυματίωση	
<b>Αμάρτωμα</b>	
<b>Ακαθόριστο κοκκίωμα</b>	

#### 5.4. ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ

Σύμφωνα με τον οργανισμό Fleischner, ως Μονήρης Πνευμονικός Όζος (Solitary Pulmonary Nodule – SPN) ονομάζεται η σφαιρικού ή ωοειδούς σχήματος αλλοίωση που περιβάλλεται από υγιή πνευμονικό ιστό και έχει διάμετρο έως 3 εκατοστά (Εικ.24) [53]. Οι πνευμονικές βλάβες με διάμετρο μεγαλύτερη από 3cm χαρακτηρίζονται ως πνευμονικές μάζες και αντιμετωπίζονται ως διαφορετικού είδους καρκινώματα.



Εικόνα 24 : Τυπική εικόνα Μονήρη Πνευμονικού Όζου. [54]

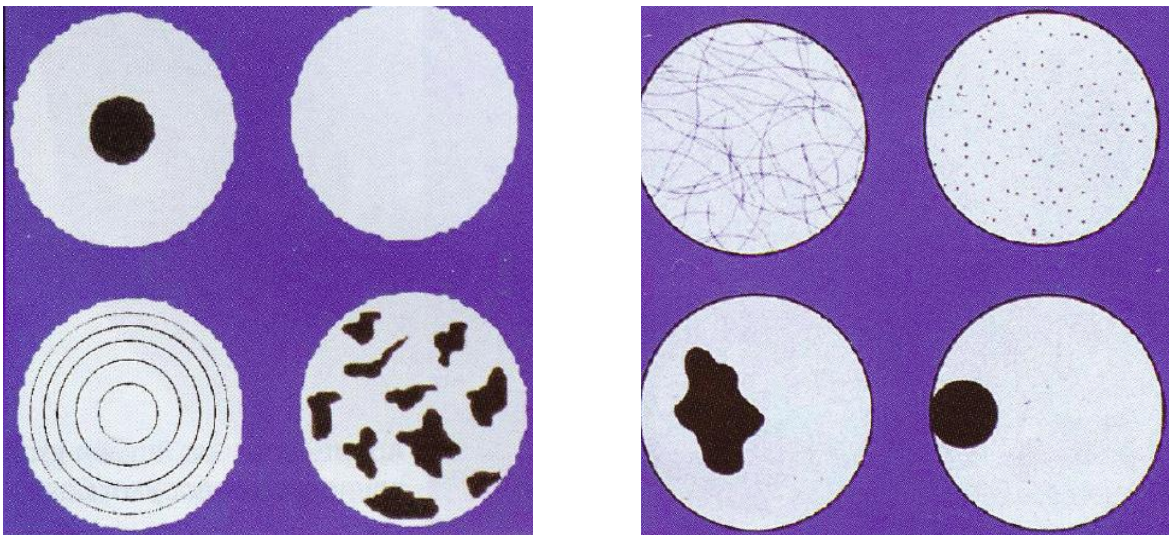
Τα βασικά χαρακτηριστικά που αξιολογούνται κατά τη διάγνωση ενός μονήρη πνευμονικού όζου είναι το μέγεθος, το σχήμα του περιγράμματος, τα όρια καθώς και διάφορα εσωτερικά γνωρίσματα, όπως το πόσο συμπαγής είναι ο όζος και η αποπιτάνωση. Η συχνότητα εμφάνισης του όζου στον δεξιό πνεύμονα είναι 1,5 φορά μεγαλύτερη σε σχέση με τον αριστερό, ενώ εμφανίζεται κατά 70% στους άνω λοβούς. Συνεπώς τον εντοπίζουμε συνήθως στον άνω λοβό του δεξιού πνεύμονα. Γενικά όσο μικρότερος είναι ένας όζος, τόσο πιο πιθανό είναι να έχουμε καλοήθεια. Σύμφωνα με μελέτες, το 80% των καλοθών όζων έχουν διάμετρο μικρότερη από 2cm, ενώ αντίθετα όζοι με διάμετρο μεγαλύτερη από τα 2cm εμφανίζουν κακοήθεια κατά 80%. Υπάρχει δηλαδή αναλογική αύξηση του κινδύνου κακοήθειας με το μέγεθος του όζου. Παρόλο αυτά το μικρό μέγεθος δεν αποκλείει εμφάνιση καρκίνου, μιας και το 1% των κακοήθων



Εικόνα 25 : Μονήρεις Πνευμονικοί Όζοι με περιγράμματα. Ομαλό (αριστερά), Πολύλοβο (κέντρο) & Ακτινωτή Κορώνα (δεξιά).

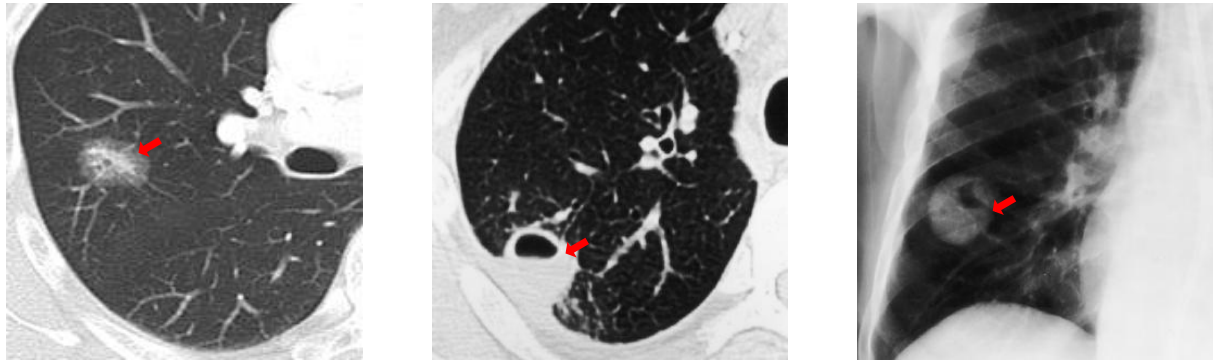
όζων έχει διάμετρο μικρότερη από 7mm. Περίπου το 15% έχει μέγεθος έως 1cm σε διάμετρο ενώ τέλος, υψηλό βαθμό κακοήθειας έχουμε σε όζους, κατά προσέγγιση 28% - 42%, με μέγεθος διαμέτρου από 1 έως 2cm [1,4,55-57].

Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό του μονήρη πνευμονικού όζου αποτελεί το περίγραμμά του, το οποίο κατηγοριοποιείται σε ομαλό (smooth), λοβώδες (lobulated) και ακτινωτή κορώνα (spiculated ή coronal radiata). Οι όζοι με ομαλό και καλοσηματισμένο περίγραμμα έχουν καθορισμένα όρια και είναι κατά 79% καλοήθεις. Αντίθετα ένα λοβώδες περίγραμμα υποδηλώνει ανομοιογενή ανάπτυξη που συνήθως συσχετίζεται με κακοήθεια. Παρόλα αυτά ένας όζος που φέρει πολλαπλούς λοβούς μπορεί να είναι καλοήθης σε ποσοστό έως και 25%. Τέλος, ένας όζος με όρια ακανόνιστα ή ακανθώδη και διαστρεβλωμένο περίβλημα, έχει εμφάνιση ακτινωτή και είναι κατά 90% κακοήθης (Εικ.25) [55-57].



Εικόνα 26 : Μονήρεις Πνευμονικοί Όζοι με διάφορους τύπους αποπιτάνωσης.  
Καλοήθεις όζοι : Κεντρική, Διάχυτη-Ομοιόμορφη, Κατά στρώματα, Πορκοπ (Δεξιά).  
Κακοήθεις όζοι : Διχτυωτή, Διάστικτη, Άμορφη, Έκκεντρη (Αριστερά).

Νωρίτερα αναφέραμε το μέγεθος και τον τύπο του περιγράμματος ως τα κύρια εξωτερικά γνωρίσματα ενός μονήρη πνευμονικού όζου. Εκτός όμως από τα παραπάνω υπάρχουν σημαντικά εσωτερικά μορφολογικά χαρακτηριστικά που χρήζουν αναφοράς. Το πλέον αξιοσημείωτο είναι το είδος της αποπιτάνωσης (calcification) ενός όζου, που



Εικόνα 27 : Διάφοροι τύποι Μονήρη Πνευμονικού Όζου. Κακοήθης με σύσταση ground glass (αριστερά) καλοήθης με ομαλή και λεία κοιλότητα (κέντρο), κακοήθης με παχύ και ακανόνιστη κοιλότητα (δεξιά).

βοηθάει να διαφοροποιηθούν οι καλοήθειες από τις κακοήθειες αλλοιώσεις. Υπάρχουν τέσσερις τύποι καλοήθους αποπιτάνωσης: i) η κεντρική (central), ii) η διάχυτη ή ομοιόμορφη (diffused solid), iii) η κατά στρώματα (laminated) και iv) η τύπου πόπκορν (“porcorn”). Η ύπαρξη αυτών των τύπων αποπιτάνωσης αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για τον χαρακτηρισμό του όζου ως καλοήθης. Για τους κακοήθεις όζους υπάρχουν επίσης τέσσερις τύποι αποπιτάνωσης: i) η διάστικτη (stippled), ii) η άμορφη (amorphous), iii) η έκκεντρη (eccentric) και iv) η διχτυωτή (net) (Εικ.26) [1,4,55-57].

Η σύσταση του όζου είναι ένα ακόμα εσωτερικό μορφολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα. Ο όζος ταξινομείται ως συμπαγής (solid) ή θολής υάλου (ground glass). Ένας καλοήθεις όζος που χαρακτηρίζεται ως συμπαγής είναι, σύμφωνα με μελέτες, κατά 91% καλοήθης. Αντίθετα ένας όζος τύπου θολής υάλου ή μερικώς συμπαγής είναι έως και 70% κακοήθης. Σημαντικό είναι επίσης το ποσοστό της κοιλότητας (cavitation) όπου εμφανίζεται και στους δύο τύπους όζου. Οι καλοήθεις όζοι έχουν συνήθως ομαλό και λεπτό τοίχωμα, κατά πλειοψηφία μικρότερο από 4mm, σε αντίθεση με τους κακοήθεις που στο σύνολό τους εμφανίζουν παχύ και ακανόνιστο τοίχωμα, συνήθως μεγαλύτερο από 16mm (Εικ.27). Η παρουσία κοιλότητας μέσα στον όζο μπορεί να οφείλεται σε κεντρική νέκρωση ή δημιουργία αποστήματος [4,55-57].

Όπως έχουμε αναφέρει ο χαρακτηριστικός αριθμός CT (Representative - RCT) εκφράζει στις εικόνες CT τη διαφορά απορρόφησης της ακτινοβολίας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία το κατώφλι όπου διαχωρίζεται ένας όζος σε καλοήθη ή κακοήθη είναι ο  $RCT = 164$  Hounsfield Units (HU), λόγω της αυξημένης ασβεστοποίησης [58]. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και άλλοι ερευνητές που έθεσαν ελαφρώς πιο αυξημένο κατώφλι ( $>200$  HU) για την σωστή ταξινόμηση των όζων [54]. Όσον αφορά τις εικόνες PET, ο βαθμός πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (Standardized Uptake Value – SUV) αποτελεί τη πιο σημαντική παράμετρο ποσοτικού προσδιορισμού. Συνήθως το κατώφλι του SUV = 2,5 χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό ενός όζου σε καλοήθη ή κακοήθη [59-60].

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν αρκετές παράμετροι που επηρεάζουν την τιμή του SUV. Η γεωμετρία του τομογράφου, η διόρθωση εξασθένησης της ακτινοβολίας από την απώλεια πραγματικών συμπτώσεων λόγω σκέδασης ή απορρόφησης, η επίδραση του Partial Volume Effect (PVE), το πρωτόκολλο που ακολουθείται για την λήψη των δεδομένων, το χρονικό διάστημα από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου μέχρι και την σάρωση ασθενή ή το μέγεθος του εξεταζομένου είναι μερικές από αυτές. Συνεπώς για τις εικόνες PET, η τιμή του SUV δεν πρέπει να αποτελεί μεμονωμένο κριτήριο ποσοτικοποίησης, αλλά να συνυπολογίζεται με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά που αναπτύχθηκαν στις προηγούμενες παραμέτρους, για την ορθή διάγνωση ενός ΜΠΟ.

## 5.5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΩΔΙΚΑ MATLAB

Για την προσομοίωση του ΜΠΟ αρκετά μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως το μέγεθος, το περίγραμμα και η πυκνότητα ελήφθησαν υπ' όψιν. Επίσης προσομοιώθηκαν εσωτερικά γνωρίσματα, όπως το είδος της αποτιπάνωσης, καθώς και η τιμή του  $SUV_{max}$  ως δείκτης για το διαχωρισμό των όζων σε καλοήθεις ή κακοήθεις. Για την σύνταξη του αλγορίθμου ο κώδικας υλοποιήθηκε εξολοκλήρου στο λογισμικό Matlab R2011b, εγκατεστημένο σε φορητό υπολογιστή Dell μοντέλο N5050, με επεξεργαστή Intel Core i5-2430M στα 2.4GHz, λειτουργικό σύστημα 64-bit, εγκατεστημένη μνήμη 4GB, σε περιβάλλον Windows 7 Home Premium με Service Pack1.

Το πρώτο βήμα στην υλοποίηση του αλγορίθμου είναι η προσομοίωση του περιγράμματος του ΜΠΟ. Υποθέτουμε ότι υπάρχει ίδια πιθανότητα, 1/3, να δημιουργηθεί μια αλλοίωση που να έχει περίγραμμα είτε ομαλό, είτε λοβωτό, είτε ακτινωτή κορώνα. Μέσα από μια γεννήτρια τυχαίων αριθμών MC επιλέγεται το είδος του περιγράμματος που θα έχει ο όζος. Το επόμενο βήμα είναι να προσδιορίζουμε αν ο προσομοιωμένος όζος θα είναι καλοήθης ή κακοήθης. Από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι υπάρχουν συγκεκριμένες πιθανότητες καλοήθειας ή κακοήθειας ανάλογα με τον τύπο του περιγράμματος. Η πιθανότητα για το προσδιορισμό της τάξης του όζου προκύπτει επίσης από έναν καινούργιο τυχαίο αριθμό MC.

Έχοντας επιλέξει το σχήμα του όζου και έχοντας χαρακτηρίσει την αλλοίωση σε μία από τις δύο κλάσεις, ακολουθεί ο προσδιορισμός του δεύτερου εξωτερικού μορφολογικού χαρακτηριστικού που είναι το μέγεθος (διάμετρος) του όζου. Όπως έχει αναφερθεί, για καλοήθη όζο η διάμετρος του είναι από 7mm έως 2cm σε ποσοστό 80%, ενώ αντίστοιχα για κακοήθη η διάμετρος είναι από 2 έως 3 cm σε ποσοστό επίσης 80%. Με την παραγωγή τυχαίου αριθμού MC επιλέγεται το μέγεθος που θα έχει η αλλοίωση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ένας ΜΠΟ είναι σφαιρικού ή ωοειδούς σχήματος. Για την ακριβέστερη αναπαράσταση του σχήματος μοντελοποιούνται οι δύο άξονες της έλλειψης με τέτοιο τρόπο ώστε ο λόγος των δύο αξόνων να είναι το μέγιστο 1,29 [61]. Έχοντας καθορίσει με την παραπάνω διαδικασία την διάσταση του ενός άξονα, ορίζουμε την έκταση του δεύτερου άξονα να είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη σύμφωνα πάντα με τον λόγο 1,29. Εύκολα καταλαβαίνουμε ότι όσο αυτή η αναλογία πλησιάζει τη μονάδα, ο παραγόμενος όζος θα έχει τη μορφή ενός κύκλου.

Για να ληφθεί το επιθυμητό σχήμα, σύμφωνα με το μοντέλο που ακολουθείται, λαμβάνεται υπ' όψιν μία επιπλέον παράμετρος, που είναι ο συντελεστής αυξομείωσης της ακτίνας του σχήματος γύρω από ένα σταθερό σημείο. Το ποσοστό αυξομείωσης δίδεται επίσης από μία γεννήτρια τυχαίων αριθμών. Για παράδειγμα σε έναν όζο με περίγραμμα ακτινωτή κορώνα η διαφοροποίηση της ακτίνας μεταβάλλεται κατά 30%, για ένα λοβωτό 15%, ενώ για έναν ομαλό όζο 5% αντίστοιχα. Γενικά όσο εντονότερη είναι η εναλλαγή της ακτίνας, τόσο πιο ακτινοειδείς προεκβολές σχηματίζονται και πιο ακανθώδη είναι τα όρια. Ακολουθεί ο προσδιορισμός του όζου ως συμπαγής ή θολής υάλου και για να επιτευχτεί αυτό πρέπει να καθοριστεί ο αριθμός των ακτίνων που θα εμφανιστούν. Στην περίπτωση ενός καλοήθη όζου, πρέπει να σχηματιστούν πολλές ακτίνες με αποτέλεσμα να προκύπτει ένα πιο συμπαγές σχήμα. Το αντίθετο συμβαίνει όταν προκύπτει κακοήθεια, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται κάποια κενά στην τελική αποτύπωση του όζου. Συμπερασματικά, με την παραγωγή τυχαίων αριθμών MC έχουμε καταλήξει στο είδος του περιγράμματος, στο μέγεθός του, στο ποσοστό αυξομείωσης της απόστασης από ένα σταθερό σημείο και στο πόσο συμπαγής θα είναι ο όζος. Με τα παραπάνω έχει ολοκληρωθεί η μοντελοποίηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών του ΜΠΟ και απορρέει το τελικό σχήμα του όζου, με την μορφή δισδιάστατης εικόνας. Τέτοια παραδείγματα φαίνονται στην Εικόνα 28.

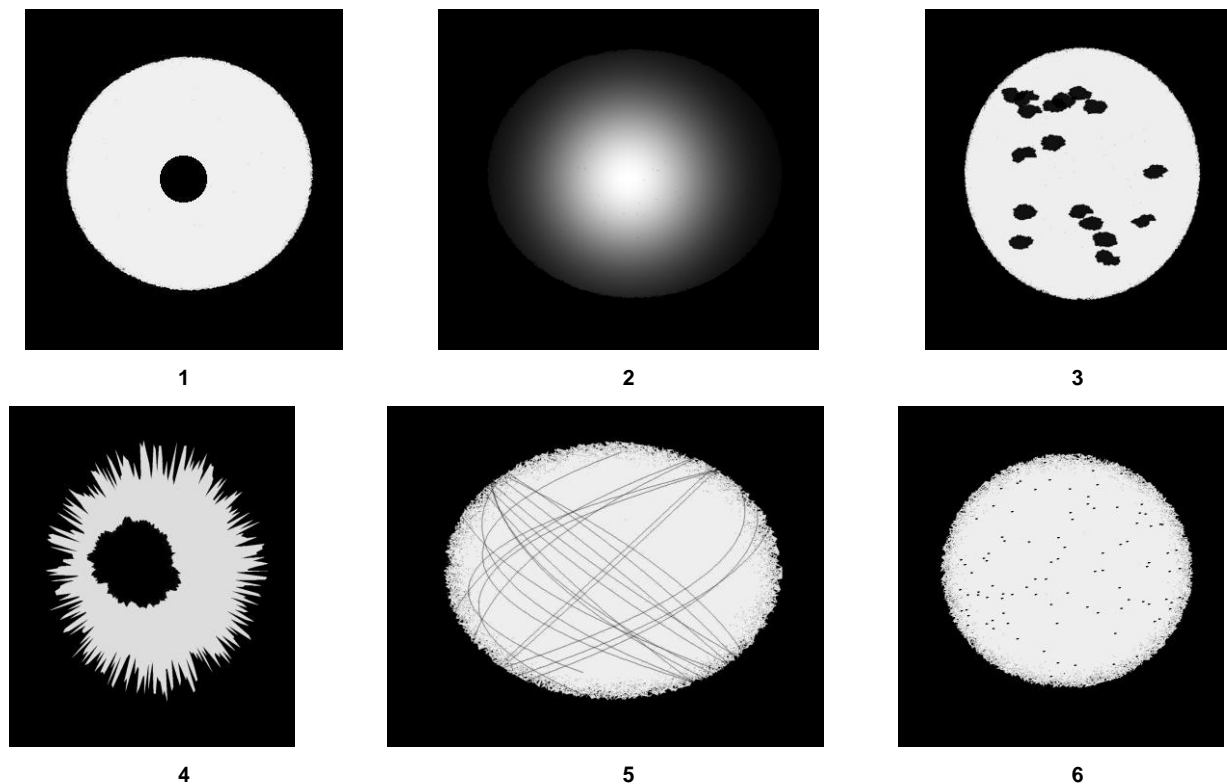


Εικόνα 28 : 2D εικόνες ΜΠΟ ως αποτέλεσμα της προσομοίωσης των μορφολογικών χαρακτηριστικών. Ο όζος στα αριστερά έχει ομαλό περίγραμμα, ο μεσαίος πολύλοβο και στα δεξιά έχει σχήμα ακτινωτής κορώνας.

Στη συνέχεια πρέπει να συμπληρωθεί το εσωτερικό του σχήματος που έχει προκύψει. Ανάλογα με το αν θα έχουμε καλοήθεια ή κακοήθεια επιλέγεται με πιθανότητα 25% ποιο από τα διάφορα είδη απασβέστωσης θα προσομοιώσουμε. Σε περίπτωση καλοήθειας η κεντρική αποτιάνωση εκφράζεται με τη μορφή εικόνας με έναν κύκλο τυχαίας διαμέτρου, μικρότερης του μεγέθους του όζου, η ομοιόμορφη αποτιάνωση σχηματίζεται με την εφαρμογή μιας ομοιόμορφης κατανομής (distribution), στην κατά στρώματα ασβεστοποίηση εφαρμόζεται η Gaussian κατανομή και τέλος στην αποτιάνωση τύπου “porcorn” δημιουργείται τυχαίος αριθμός μικρών ακανόνιστων σχημάτων, εντός των διαστάσεων του όζου.

Από την άλλη πλευρά, στην κακοήθεια, η διάστικτη απασβέστωση απεικονίζεται με το σχηματισμό μικρών στιγμάτων εντός της διαμέτρου του όζου, ενώ στην περίπτωση άμορφης αποτιάνωσης, σχηματίζεται ένα μεγάλο ακανόνιστο σχήμα εντός των διαστάσεων του όζου. Στην έκκεντρη δημιουργείται ένας κύκλος τυχαίας διαμέτρου, μικρότερης του μικρότερου άξονα της έλλειψης και μετατοπισμένος στον οριζόντιο ή στον κάθετο άξονα. Τέλος, στη διχτυωτή ασβεστοποίηση παράγονται τυχαία αρκετά σημεία και κάθε φορά επιλέγεται τυχαία ποια δύο από αυτά τα σημεία θα ενωθούν μεταξύ τους με τη συνάρτηση της παραβολής. Με αυτή τη διαδικασία λαμβάνουμε μια δεύτερη εικόνα που αποτελεί την προσομοίωση της αποτιάνωσης του ΜΠΟ. Προσθέτοντας τις δύο εικόνες, του σχήματος του όζου και της εσωτερικής κατανομής, έχει επιτευχθεί ο τελικός στόχος της παραγωγής ενός καλοήθη ή ενός κακοήθη ΜΠΟ με μεθόδους προσομοίωσης MC. Τον αλγόριθμο μπορούμε να τον επαναλάβουμε όσες φορές επιθυμούμε και κάθε φορά να αποθηκεύουμε την τελική δισδιάστατη εικόνα. Μερικά ενδεικτικά αποτελέσματα παρατίθενται στην Εικόνα 29.

Έχοντας δημιουργήσει τον όζο πρέπει στη συνέχεια να ενσωματωθεί στις εικόνες CT και PET. Για την ορθή τοποθέτηση του είναι απαραίτητο να ακολουθούν μερικές επιμέρους διαδικασίες. Το πρώτο στάδιο στον αλγόριθμο είναι η επιλογή της ανατομικής περιοχής του πνεύμονα, εντός της οποίας θα τοποθετηθεί ο προσομοιωμένος όζος. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, το πιο συχνό σημείο εμφάνισης ενός ΜΠΟ είναι ο άνω λοβός του δεξιού πνεύμονα. Με την παραγωγή τυχαίου αριθμού MC επιλέγεται η ακριβή θέση, δηλαδή ορίζεται ο δεξιός ή αριστερός πνεύμονας και το τμήμα του λοβού που κάθε φορά θα τοποθετηθεί ο όζος. Από μία βιβλιοθήκη εικόνων εμφανίζεται μία τομή από εικόνα CT και ζητείται από τον χειριστή να επιλέξει με το ποντίκι τις συντεταγμένες στη συγκεκριμένη περιοχή του πνεύμονα. Οι εικόνες που χρησιμοποιούνται ως υπόβαθρο ελήφθησαν από το σύστημα αρχειοθέτησης του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του ΙΙΒΕΑΑ. Αποτελούν αληθινά περιστατικά ασθενών από εξετάσεις που πραγματοποιηθήκαν με τον τομογράφο PET/CT Biograph 6™, του κατασκευαστικού οίκου Siemens. Οι εξετάσεις CT ελήφθησαν με παραμέτρους 130kVp και 50mA έως 130mA.



Εικόνα 29 : Προσομοιωμένοι Μονήρεις Πνευμονικοί Όζοι με διάφορους τύπους αποτιπάνωσης. Καλοήθεις όζοι με : Ομαλό περίβλημα και κεντρική αποτιπάνωση (1), Ομαλό περίβλημα και αποτιπάνωση κατά στρώματα (2) και ομαλό περίβλημα και ποσορή αποτιπάνωση (3). Κακοήθεις όζοι με : Περίγραμμα ακτινωτή κορώνα και άμορφη αποτιπάνωση (4), πολύλοβο περίγραμμα και διχτυωτή αποτιπάνωση (5) και πολύλοβο περίγραμμα με διάστικτη αποτιπάνωση (6).

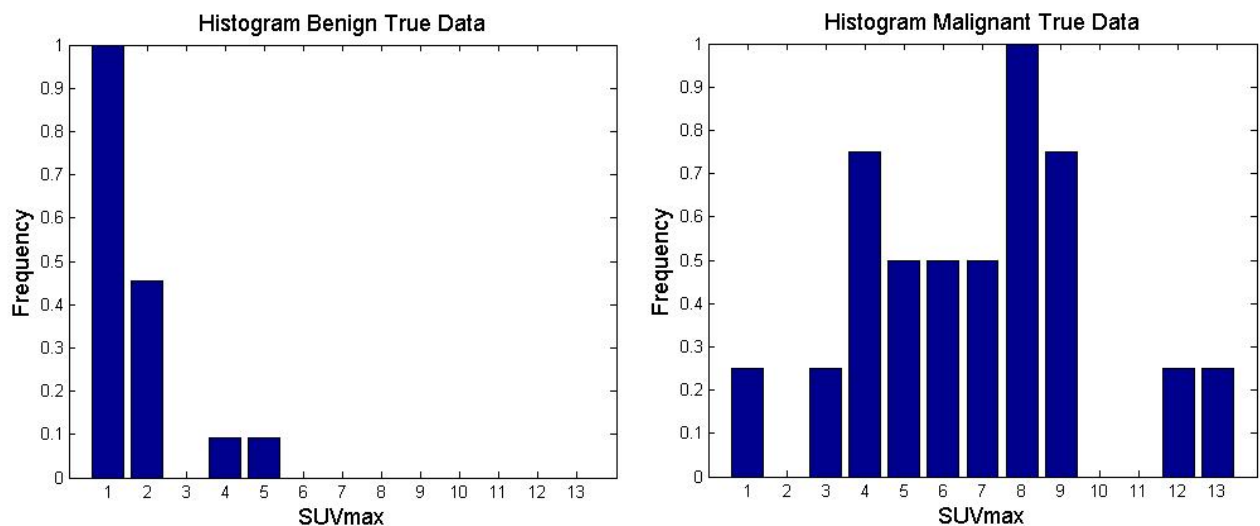
Στη συνέχεια εφαρμόσθηκε η διαδικασία του scaling (κλιμάκωση) για τις εικόνες των προσομοιωμένων όζω για CT και PET, ώστε να είναι δυνατή η ενσωμάτωσή τους εντός πρωτογενών δεδομένων. Για την προσομοίωση εικόνων CT, χρησιμοποιήθηκαν εικόνες με διαστάσεις 512x512, με μέγεθος pixel 0,976563mm ενώ για τις PET, εικόνες με διαστάσεις 168x168 και μέγεθος pixel 4,0627mm. Η τελική δισδιάστατη εικόνα της αναπαράστασης του ΜΠΟ, ανάλογα και με το μέγεθος του όζου όπως αυτό έχει προκύψει, κλιμακώνεται στις επιθυμητές διαστάσεις σύμφωνα με το μέγεθος pixel που αναφέρθηκε νωρίτερα. Επίσης οι συντεταγμένες που αποθηκεύτηκαν με τη προηγούμενη διαδικασία και αποτελούν το σημείο τοποθέτησης του όζου στην εικόνα CT λαμβάνονται υπόψη ώστε να υπολογιστούν και οι αντίστοιχες συντεταγμένες για την εικόνα PET.

Όπως αναφέρθηκε στη παράγραφο 5.4, το SUV είναι η πιο σημαντική παράμετρος για τον προσδιορισμό ενός όζου σε μια εικόνα PET. Το κατώφλι του  $SUV = 2,5$  χρησιμοποιείται για να χαρακτηριστεί ένας όζος καλοήθεις ή κακοήθεις. Οι πυρηνικοί ιατροί στη διάγνωση μιας εξέτασης PET παίρνουν αποφάσεις λαμβάνοντας υπόψη την μέγιστη τιμή SUV οπότε και στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιείται ο όρος  $SUV_{max}$ . Συνεπώς για την ακριβή προσομοίωση ενός ΜΠΟ σε εικόνα PET είναι πάρα πολύ σημαντικό να καθορίσουμε την μέγιστη τιμή  $SUV_{max}$ . Για τον σκοπό αυτό και για να μην είναι αυθαίρετη η επιλογή του  $SUV_{max}$  εισάγουμε μια διαδικασία δειγματοληψίας, σύμφωνα με την οποία επιλέγεται κάθε φορά η τιμή του  $SUV_{max}$  που θα αποδοθεί στον όζο. Για τη δημιουργία του μοντέλου χρησιμοποιείται μια βάση δεδομένων από 38 συνολικά ασθενείς. Στους 18 από τους 38 έχει διαγνωστεί καλοήθης ΜΠΟ, στους υπόλοιπους 20 από τους 38 κακοήθης, ενώ για κάθε μεμονωμένο περιστατικό γνωρίζουμε την μέγιστη τιμή  $SUV_{max}$  (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 : Βάση δεδομένων Ασθενών με Μονήρη Πνευμονικό Όζο

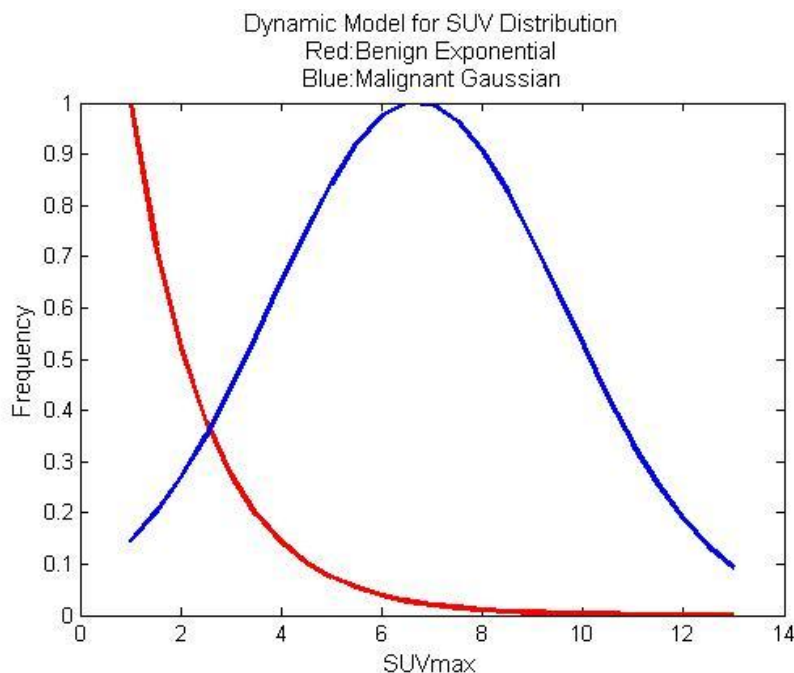
<b>Αριθμός Ασθενή</b>	<b>Ταξινόμηση όζου</b>	<b>SUV max</b>
1	Benign	4.74
2	Benign	1.78
3	Benign	1.71
4	Benign	1.58
5	Benign	1.55
6	Benign	1.27
7	Benign	1.22
8	Benign	1.09
9	Benign	1.06
10	Benign	0.93
11	Benign	0.93
12	Benign	0.9
13	Benign	0.86
14	Benign	1.09
15	Benign	1.69
16	Benign	0.77
17	Benign	0.79
18	Benign	3.76
19	Malignant	11.67
20	Malignant	9.11
21	Malignant	8.59
22	Malignant	8.41
23	Malignant	8.26
24	Malignant	7.69
25	Malignant	7.07
26	Malignant	6.34
27	Malignant	4.7
28	Malignant	4.21
29	Malignant	3.8
30	Malignant	2.75
31	Malignant	1
32	Malignant	7.85
33	Malignant	5.05
34	Malignant	12.59
35	Malignant	8.63
36	Malignant	5.52
37	Malignant	6.94
38	Malignant	3.88





Σχήμα 2 : Ιστογράμματα του SUVmax για τους ασθενείς με καλοήγη (αριστερά) και κακοήγη (δεξιά) ΜΠΟ.

Για τη διαδικασία της δειγματοληψίας σχηματίζουμε αρχικά το ιστόγραμμα του  $SUV_{max}$  για τους ασθενείς με καλοήγη και κακοήγη ΜΠΟ αντίστοιχα. Τα ιστογράμματα εμφανίζονται στο Σχήμα 2.



Σχήμα 3 : Συναρτήσεις κατανομής SUVmax. Με την κόκκινη καμπύλη αναπαρίσταται η εκθετική συνάρτηση κατανομής για ασθενείς με καλοήγη ΜΠΟ ενώ με μπλε η κανονική συνάρτηση κατανομής για ασθενείς με κακοήγη ΜΠΟ.

Από τα παραπάνω ιστογράμματα γίνεται εκτίμηση της συνάρτησης κατανομής. Πιο συγκεκριμένα για τους ασθενείς με καλοήγη όζο είναι εμφανές ότι η συνάρτηση που εκφράζει την κατανομή του SUVmax ακολουθεί μια εκθετική κατανομή, ενώ για τους ασθενείς με κακοήγη όζο η συνάρτηση ακολουθεί κανονική κατανομή (Σχήμα 3). Συνεπώς η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας μπορεί εύκολα να μοντελοποιηθεί, με

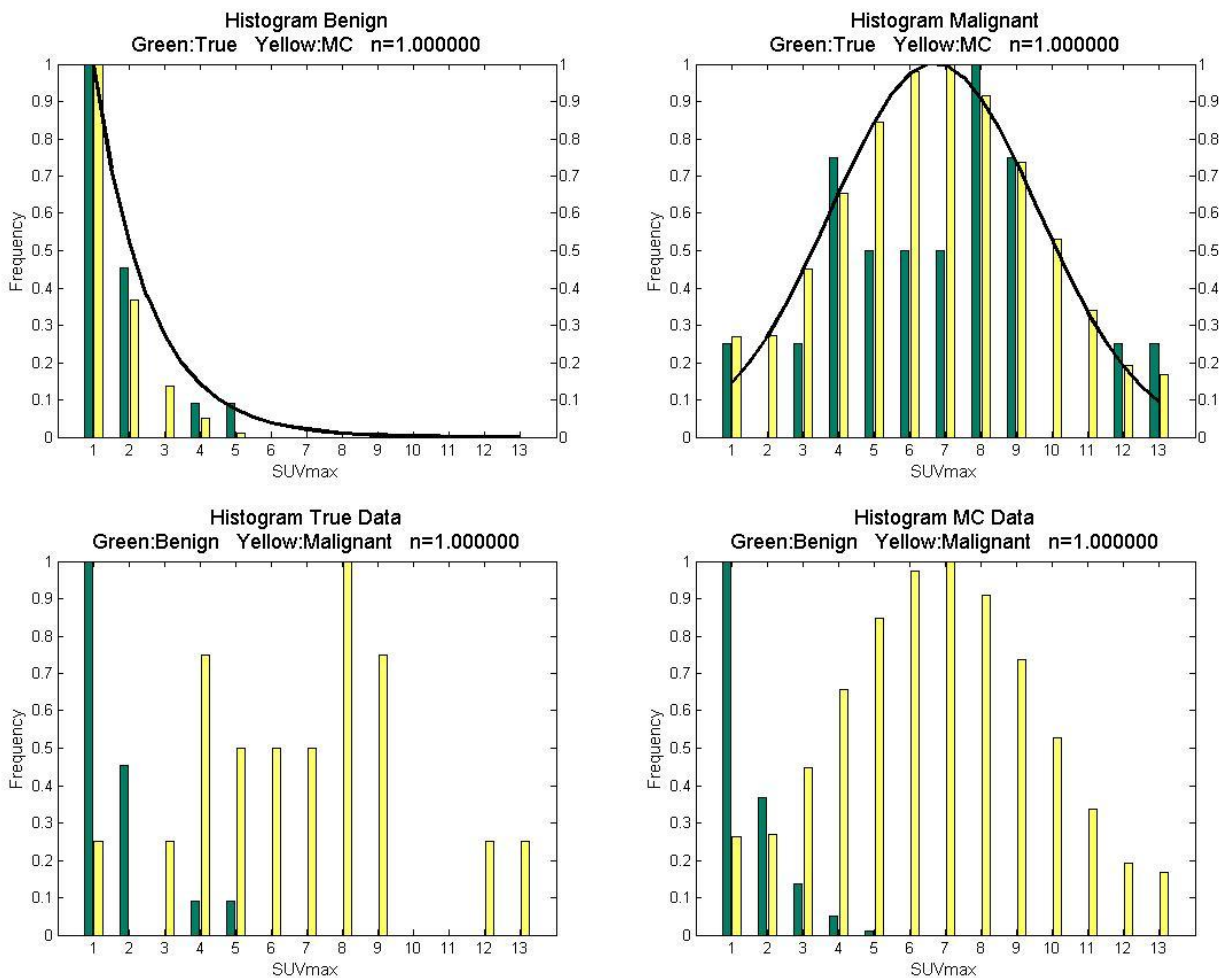
αποτέλεσμα στις περιπτώσεις των καλοηθών ασθενών η κατανομή να δίδεται από την παρακάτω εξίσωση

$$y = f(x|\mu) = \frac{1}{\mu} e^{-\frac{x}{\mu}}$$

ενώ για τους κακοήθεις ασθενείς από την εξίσωση που ακολουθεί

$$y = f(x|\mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

Στις παραπάνω εξισώσεις  $x$  είναι η μέγιστη τιμή του SUV,  $\mu$  είναι η μέση τιμή και  $\sigma$  η τυπική απόκλιση όπως προκύπτει από τη βάση δεδομένων του Πίνακα 4 για την κάθε ομάδα ασθενών.



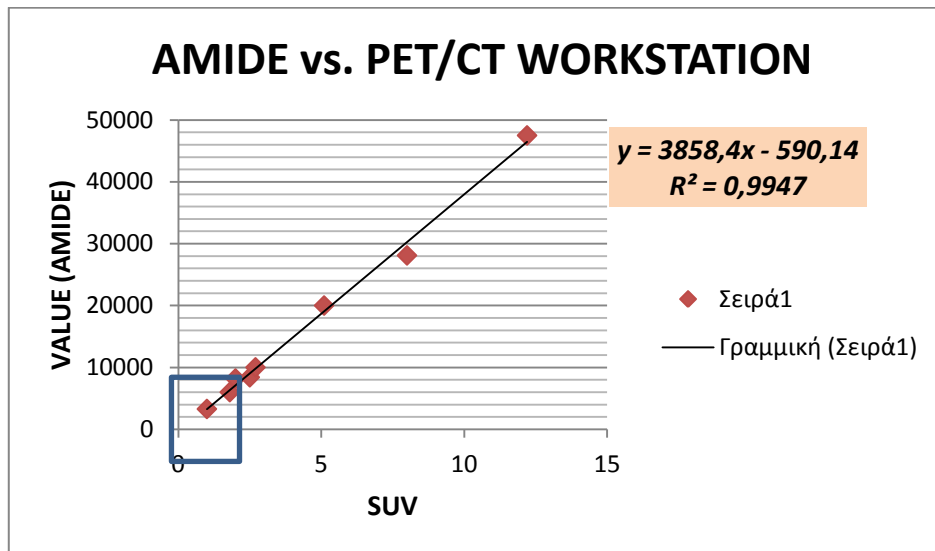
Σχήμα 4 : Αποτελέσματα δειγματοληψίας και τα ιστογράμματα για αληθινούς και προσομοιωμένους όζους (1.000.000 επαναλήψεις). Καλοήθεις που ακολουθούν την εκθετική συνάρτηση κατανομής (πάνω αριστερά), κακοήθεις που ακολουθούν την κανονική συνάρτηση κατανομής (πάνω δεξιά), αληθινούς (κάτω αριστερά) και προσομοιωμένους (κάτω δεξιά) για τις δύο τάξεις στο ίδιο γράφημα.

Για να επιβεβαιώσουμε ότι οι συναρτήσεις κατανομής που επιλέχθηκαν ακολουθούν σωστά το μοντέλο, ακολουθούμε την τεχνική τυχαίας δειγματοληψίας Monte Carlo. Εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο της μεθόδου αντιστροφής για τις περιπτώσεις με καλοήγη όζο βρίσκουμε την αθροιστική συνάρτηση κατανομής. Παράγοντας τυχαίους αριθμούς προκύπτει κάθε φορά και μία διαφορετική τιμή του SUV. Για τους ασθενείς με κακοήγη όζο, χρησιμοποιείται μια γεννήτρια που παράγει τυχαίους αριθμούς που ακολουθούν την κανονική συνάρτηση κατανομής. Ως τιμές της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης χρησιμοποιούνται αυτές της βάσης δεδομένων όπως προκύπτουν για τους ασθενείς με κακοήγη ΜΠΟ. Εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο αρκετές φορές ( $n = 1.000.000$ ), παρατηρούμε ότι οι κατανομές που απορρέουν ακολουθούν με μεγάλη ακρίβεια το μοντέλο που αρχικά επιλέχθηκε. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στο Σχήμα 4.

Το λογισμικό ιατρικών απεικονίσεων AMIDE (Amide's a Medical Imaging Data Examiner, <http://amide.sourceforge.net>), είναι το πρόγραμμα οπτικοποίησης το οποίο οι πυρηνικοί ιατροί θα χρησιμοποιήσουν για την οπτική αξιολόγηση και αποτελεί ένα κατάλληλο εργαλείο για παρακολούθηση, ανάλυση και καταγραφή ιατρικών δεδομένων [62]. Είναι ένα ανοικτό λογισμικό, γραμμένο σε γλώσσα προγραμματισμού C++ και εγκαθίσταται σε πολλά λειτουργικά συστήματα όπως Linux, Mac OS X και Windows. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να παρατηρεί ιατρικές εικόνες από διαφορετικά format, (DICOM, Interfile, gif) να τις επεξεργάζεται και να τις αποθηκεύει χωρίς να αλλοιώνεται η πληροφορία.

Για την πλήρη αντιστοίχιση της τιμής του  $SUV_{max}$  των προσομοιωμένων ΜΠΟ ανάμεσα στο AMIDE και στον σταθμό εργασίας Siemens Syngo του τομέα Πυρηνικής Ιατρικής του ΙΙΒΕΑΑ ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία:

- 1) Ελήφθησαν τα δεδομένα από μια εξέταση ασθενούς που πραγματοποιήθηκε στο σύστημα PET/CT (SIEMENS - Biograph 6<sup>TM</sup>) του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), στον οποίο είχε διαγνωστεί η ύπαρξη ΜΠΟ.
- 2) Οι εικόνες απεικονίστηκαν στον σταθμό εργασίας και η ίδια εξέταση απεικονίστηκε με το πρόγραμμα AMIDE.
- 3) Μετρήθηκε στο Syngo η τιμή του  $SUV_{max}$  σε διάφορα σημεία, σε συγκεκριμένες τομές πάνω στις εικόνες PET.
- 4) Στα ίδιο σημεία της εικόνας, καταγράφηκε η τιμή της έντασης όπως αυτή αποδίδεται από το πρόγραμμα AMIDE.



Σχήμα 5 : Καμπύλη Βαθμονόμησης SUV & AMIDE.

Με αυτή τη μεθοδολογία προέκυψε η καμπύλη βαθμονόμησης (Σχήμα 5) που συσχετίζει την κάθε τιμή του  $SUV_{max}$  με την τιμή στο AMIDE. Για την ακριβή μοντελοποίηση οποιαδήποτε τιμής  $SUV_{max}$  που πηγάζει από τη διαδικασία δειγματοληψίας χρησιμοποιούμε την εξίσωση (1), ως αποτέλεσμα της διαδικασίας του fitting στο Σχήμα 5.

$$y = 3858,4x - 590,14 \quad (1)$$

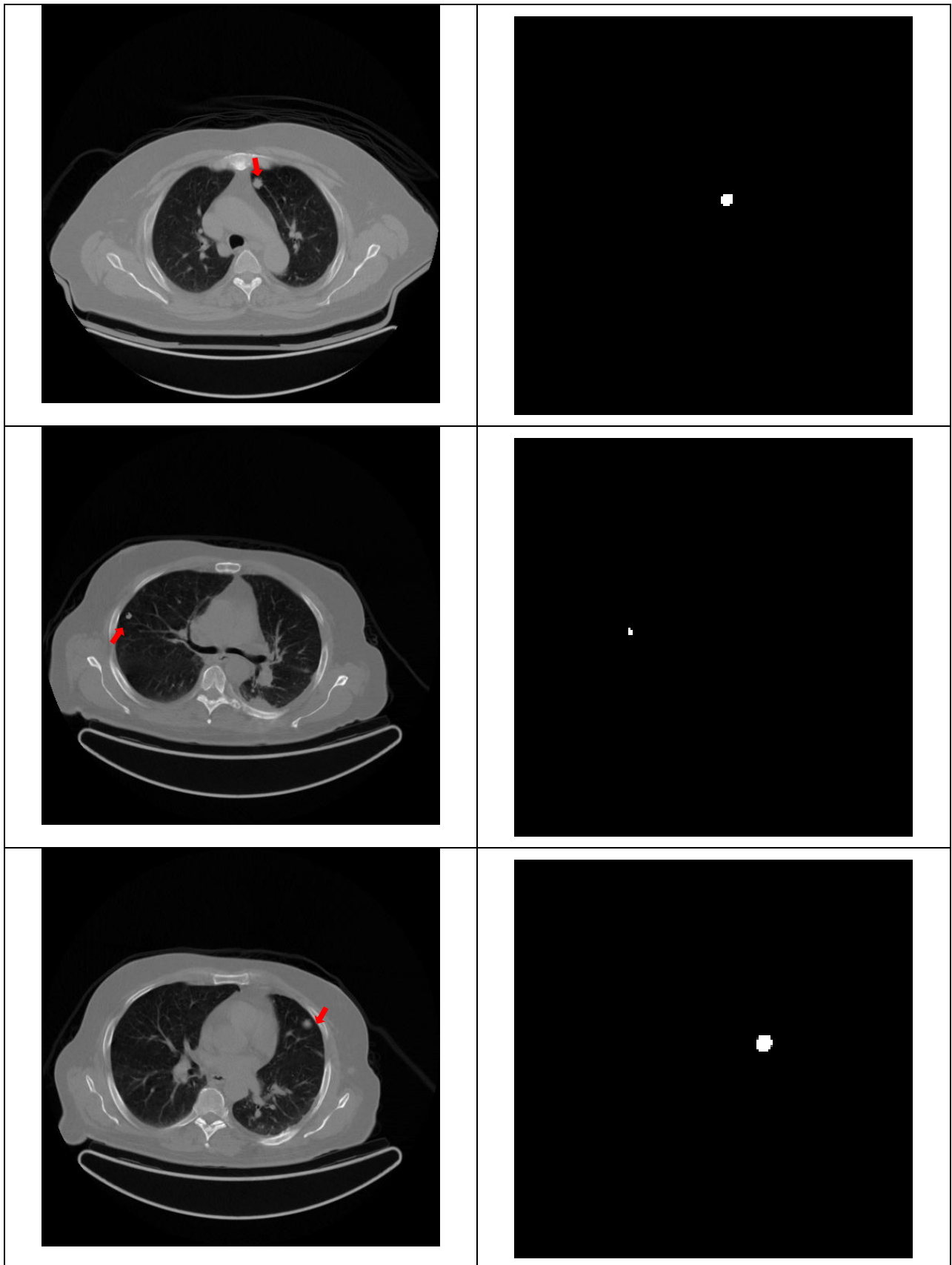
όπου  $y$  είναι η τιμή του AMIDE και  $x$  είναι η τιμή  $SUV_{max}$ .

Η παράμετρος  $R^2$  είναι ο συντελεστής αποφασιστικότητας (coefficient of determination) που υπολογίζεται από την καμπύλη και αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη της διαδικασίας του fitting. Όσο η τιμή του  $R^2$  πλησιάζει τη μονάδα τόσο πιο ιδανικό είναι το fitting και ισοδυναμεί σαν να διερχόταν η γραμμή παλινδρόμησης (regression line) της εξίσωσης από όλα τα σημεία.

Το τελευταίο και ιδιαίτερα σημαντικό βήμα στην υλοποίηση του αλγορίθμου είναι η μετατροπή των δύο εικόνων, CT και PET στο κατάλληλο αρχείο interfile ώστε να μπορούμε να τις διαχειριστούμε περαιτέρω με το ανοικτό λογισμικό STIR (<http://stir.sourceforge.net>). Οι κύριες παράμετροι που καταγράφονται στο interfile είναι το μέγεθος της εικόνας και το μέγεθος του κάθε pixel στην κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις, το πλάνο αρίθμησης των ψηφίων της εικόνας (LITTLEENDIAN) και φυσικά το όνομα του αρχείου της επικεφαλίδας που πρέπει να διαβαστεί για την ορθή αποτύπωση της εικόνας. Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητο να εισαγάγουμε και κάποια βασικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με τον τομογράφο PET που έχουμε επιλέξει να χρησιμοποιηθεί για την μετέπειτα διαχείριση των interfile. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι κωδικοποιημένα στο αρχείο επικεφαλίδας και εισάγονται από τον χρήστη χειροκίνητα κάθε φορά. Περιλαμβάνουν το ring spacing, που είναι η απόσταση ανάμεσα στους ανιχνευτικούς δακτυλίους, το innerRingDiameter, που είναι η διάμετρος του τομογράφου και τέλος το binsize, που είναι το μέγεθος ενός στοιχείου στο ημιτονόγραμμα. Οι πληροφορίες που αποθηκεύει ένα τέτοιο αρχείο εμφανίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 : Μορφή αρχείου Interfile

```
!INTERFILE :=  
name of data file := PET_Lesion1.v  
!GENERAL DATA :=  
!GENERAL IMAGE DATA :=  
!type of data := PET  
imagedata byte order := LITTLEENDIAN  
!PET STUDY (General) :=  
!PET data type := Image  
process status := Reconstructed  
!number format := float  
!number of bytes per pixel := 4  
number of dimensions := 3  
matrix axis label [1] := x  
!matrix size [1] := 168  
scaling factor (mm/pixel) [1] := 4.0595  
matrix axis label [2] := y  
!matrix size [2] := 168  
scaling factor (mm/pixel) [2] := 4.0595  
matrix axis label [3] := z  
!matrix size [3] := 1  
scaling factor (mm/pixel) [3] := 0  
;first pixel offset (mm) [1] := 0  
;first pixel offset (mm) [2] := 0  
;first pixel offset (mm) [3] := 0  
number of time frames := 1  
image scaling factor[1] := 1  
data offset in bytes[1] := 0  
quantification units := 1  
!END OF INTERFILE :=
```



Εικόνα 30 : Προσομοιωμένοι ΜΠΟ σε εικόνες CT (αριστερά) και που θα ενσωματωθούν στην εικόνα PET (δεξιά), σε μορφή interfile όπως λαμβάνονται από την υλοποίηση του αλγορίθμου.

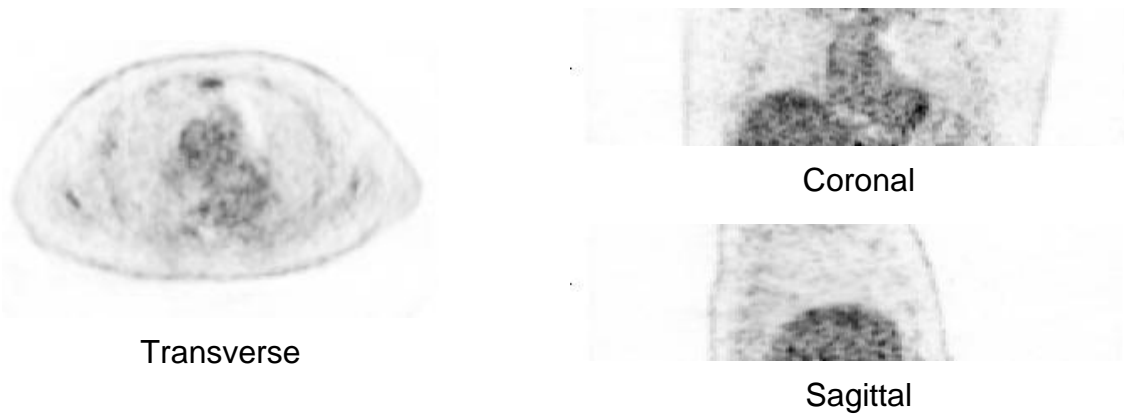
Στην Εικόνα 30 εμφανίζονται μερικές ενδεικτικές εικόνες σε μορφή interfile από την ενσωμάτωση ενός ΜΠΟ στην εικόνα CT και του αντίστοιχου όζου για εικόνα PET.

Πίνακας 6 : Πληροφορίες χαρακτηριστικών του προσομοιωμένου ΜΠΟ

Lesion1
Patient 1 / Slice 155
The z-offset = 3
The border of the lesion is lobulated
The diameter of the SPN is 20.04mm
The values for the axis are 20.04mm and 19.00mm
The appearance of the SPN is Ground-Glass
The distribution of the lesion is Stippled
The value of SUV is 8.0654
The AMIDE Value is 30529.4704
The Simulated Solitary Pulmonary Nodule is MALIGNANT

Από την υλοποίηση του αλγορίθμου και μέσα από μια διαδικασία τυχαίας δειγματοληψίας Monte Carlo επιλέγεται και η τομή που θα ενσωματωθεί ο προσομοιωμένος όζος. Επειδή στη συνέχεια θα περιγράψουμε την μεθοδολογία που ακολουθείται για την τοποθέτηση του όζου στο σωστό βάθος, θα πρέπει να υπολογιστεί μια καινούργια παράμετρος που αποτελεί τη θέση της δισδιάστατης εικόνας, όπως αυτή αποτυπώνεται στο τρισδιάστατο επίπεδο. Γνωρίζουμε ότι η οβελιαία τομή στο πρόγραμμα AMIDE έχει διάσταση 81 voxel, με μέγεθος voxel 2mm. Συσχετίζοντας το εύρος των τομών που αντιστοιχούν στην περιοχή του πνεύμονα του κάθε ασθενή με τον τρόπο απεικόνισης του στο πρόγραμμα AMIDE, υπολογίζεται το z-offset. Στην πραγματικότητα η παράμετρος z-offset προσδιορίζει την 3<sup>η</sup> διάσταση, δηλαδή τη συντεταγμένης z.

Ολοκληρώνοντας τη περιγραφή του μοντέλου που ακολουθήθηκε πρέπει να επισημάνουμε ότι η κάθε δυάδα εικόνων συνοδεύεται από βασικές πληροφορίες ώστε να γνωρίζουμε τα χαρακτηριστικά που έχουν προσομοιωθεί. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 6, αποτυπώνεται το όνομα του ασθενούς, ο αριθμός της τομής που επιλέχθηκε για την ενσωμάτωση του όζου, η παράμετρος z-offset, το μήκος των δύο αξόνων της έλλειψης που αποτυπώνει τις διαστάσεις του όζου. Επίσης ο τύπος του περιγράμματος, η σύσταση, το είδος της απασβέστωσης, η τιμή  $SUV_{max}$  του όζου και η αντίστοιχη τιμή στο AMIDE. Στην τελευταία γραμμή διαπιστώνουμε ότι ο αλγόριθμος καταλήγει και ένα συμπέρασμα, χαρακτηρίζοντας τον προσομοιωμένο ΜΠΟ που προκύπτει ως καλοήγη ή κακοήγη, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά που έχουν προσομοιωθεί.



Εικόνα 31 : Απεικόνιση της περιοχής του πνεύμονα στα τρία επίπεδα, εγκάρσιο, διαμήκης και οβελιαίο.

## 5.6. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΚΟΝΑΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο περιγράφονται αναλυτικά τα στάδια της επεξεργασίας που υπόκεινται οι παραγόμενες δισδιάστατες εικόνες PET. Όλα τα βήματα υλοποιούνται με τη πλατφόρμα προσομοίωσης STIR σε λειτουργικό περιβάλλον LINUX. Αναλύεται επίσης η διαδικασία της τελικής ενσωμάτωση του όζου εντός πρωτογενών δεδομένων (raw data) σε ασθενείς που έχουν εξεταστεί με τομογράφο PET, καθώς και η μεθοδολογία που ακολουθείται μέχρι το σχηματισμό της τελικής ανακατασκευασμένης εικόνας που θα δοθεί στον παρατηρητή για αξιολόγηση. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημάνουμε ότι λέγοντας ασθενής, δεν αναφερόμαστε σε ολόκληρο το σώμα του εξεταζομένου, αλλά μόνο στο τμήμα του κορμού του ασθενή (Bed Position) που περιλαμβάνει τους πνεύμονες (Εικόνα 31).

Το λογισμικό STIR (Software for Tomographic Image Reconstruction, <http://stir.sourceforge.net>), εκδόθηκε για πρώτη φορά τον Ιούνιο του 2000 ως αποτέλεσμα του project PARAPET (1997-1999) [63]. Το STIR διατίθεται ελεύθερα, είναι γραμμένο σε γλώσσα προγραμματισμού C++ και παρέχει κυρίως τη δυνατότητα ανακατασκευής και επεξεργασίας εικόνων PET. Επιπλέον αποτελεί ένα εργαλείο κατάλληλο για προσομοίωση και δίνει τη δυνατότητα στο χρήστη για τροποποίηση και χειρισμό δεδομένων σχετικά με το PET.

Το πρώτο βήμα στη διαδικασία της επεξεργασίας της εικόνας είναι ο προσδιορισμός της κατάλληλης τομής εικόνας PET, από το σύνολο των τομών που αποτελούν το bed position, εντός της οποίας θα προστεθεί ο προσομοιωμένος όζος. Η εύρεση της σωστής τομής προκύπτει λαμβάνοντας υπόψη την πληροφορία (z-offset), ως αποτέλεσμα του αλγορίθμου στο matlab και υλοποιείται με τη χρήση του STIR (Παράρτημα I). Το επόμενο στάδιο βήμα, είναι η δημιουργία του ημιτονογράμματος της εικόνας του προσομοιωμένου όζου. Όπως έχει αναφερθεί το ημιτονόγραμμα σχηματίζεται από το σύνολο των προβολών ενός αντικειμένου για γωνίες  $0 \leq \phi \leq 180^\circ$ . Το πρόγραμμα STIR παρέχει τη δυνατότητα της λήψης των προβολών της κάθε εικόνας, ως αποτέλεσμα της προσομοίωσης όποιου τομογράφου είναι επιθυμητό. Στην εργασία για την ακριβέστερη αποτύπωση του ημιτονογράμματος, επιλέγεται η προσομοίωση του σαρωτή PET/CT Biograph 6 που είναι εγκατεστημένο στο IIBEAA (Παράρτημα I). Ακολουθώντας μιας παρόμοια διαδικασία δημιουργήθηκε και το ημιτονόγραμμα του ασθενή. Τα δύο ημιτονογράμματα που προκύπτουν προστέθηκαν μεταξύ τους μέσω του STIR.

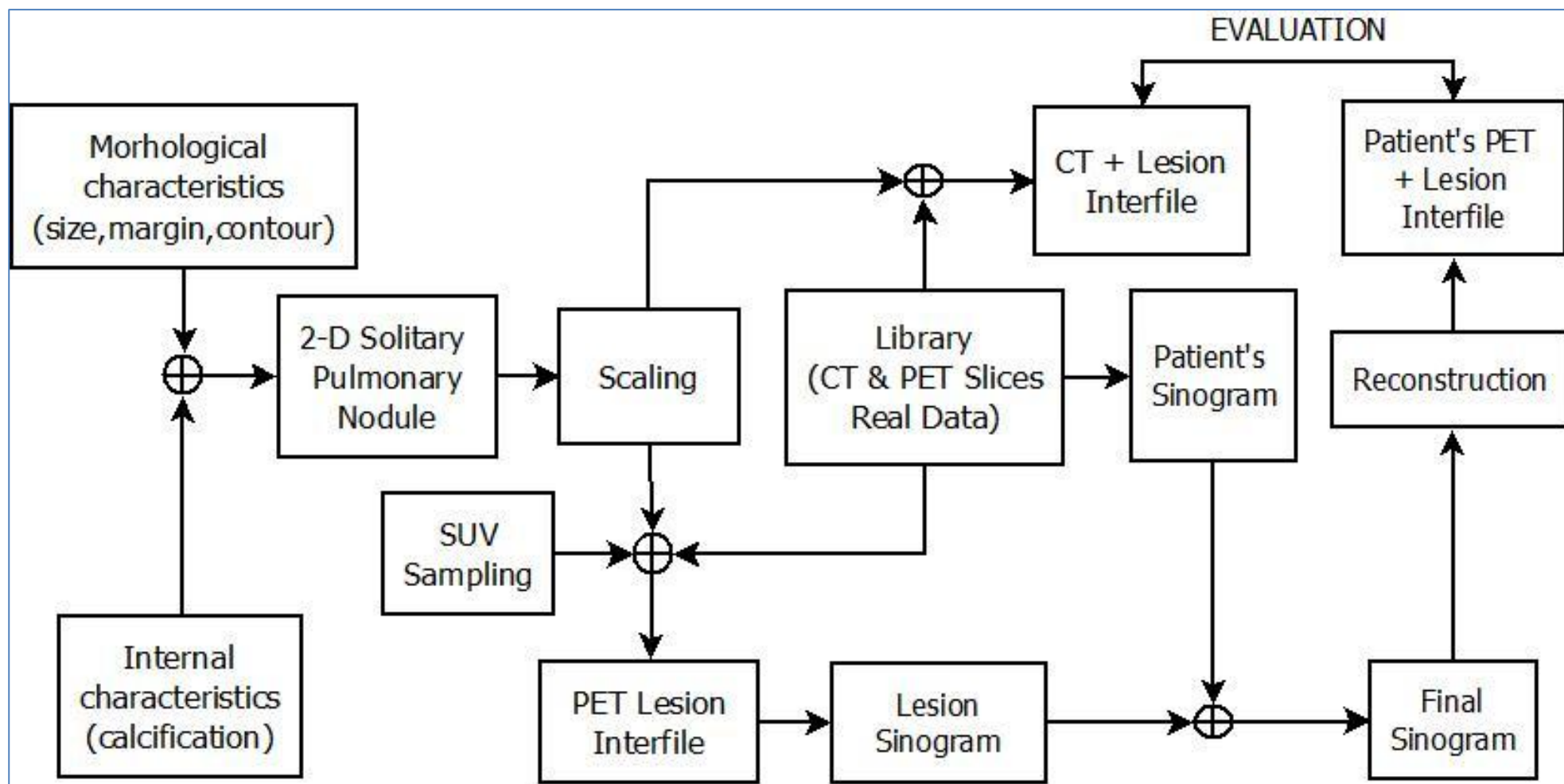




Εικόνα 32 : Ημιτονόγραμμα που αντιστοιχεί στο Bed Position του ασθενή (αριστερά) και ημιτονόγραμμα του προσομοιωμένου ΜΠΟ (δεξιά)

Με τη διαδικασία που περιγράφηκε κατορθώθηκε η ενσωμάτωση του προσομοιωμένου όζου εντός πρωτογενών δεδομένων, σε επίπεδο ημιτονογραμμάτων. Στην Εικόνα 32 φαίνεται το ημιτονόγραμμα για τον ασθενή και για τον προσομοιωμένο όζο αντίστοιχα. Το τελικό στάδιο είναι η ανακατασκευή του παραγόμενου ημιτονογράμματος με τον επιθυμητό αλγόριθμο ανακατασκευής ώστε να ληφθεί η τελική εικόνα (Παράρτημα Ι). Ως αλγόριθμο ανακατασκευής επιλέγεται ο επαναληπτικός αλγόριθμος OSEM με 8 υποσύνολα (subsets) και 4 επαναλήψεις (iterations). Στην τελική εικόνα εφαρμόζεται ένα Gaussian φίλτρο, με Full Width at Half Maximum (FWHM) στα 5mm. Επιλέγεται ο συγκεκριμένος αλγόριθμος διότι είναι ο ίδιος που χρησιμοποιεί και το μηχάνημα Biograph 6 για την ανακατασκευή των πρωτογενών δεδομένων.

Συνοψίζοντας, στο μοντέλο που περιγράφηκε, έχει γίνει προσομοίωση των εσωτερικών και εξωτερικών χαρακτηριστικών που έχει ο όζος. Έχουν προσδιοριστεί οι συντεταγμένες που θα ενσωματωθεί η αλλοίωση και έχει επιτευχθεί η κανονικοποίηση σύμφωνα με τις επιθυμητές διαστάσεις και το μέγεθος pixel τόσο για την εικόνα CT όσο και την εικόνα PET. Ο προσομοιωμένος όζος για τη CT ενσωματώνεται εντός πρωτογενών δεδομένων λαμβάνοντας το τελικό interfile. Για τον όζο PET ακολουθείται επιπρόσθετα και μια διαδικασία δειγματοληψίας για την προσομοίωση της τιμής του  $SUV_{max}$ , προτού πάρουμε το τελικό interfile. Στη συνέχεια το interfile του όζου για PET μετατρέπεται στο αντίστοιχο ημιτονόγραμμα που προστίθεται στο ημιτονόγραμμα της εικόνας του ασθενούς. Στο τελικό ημιτονόγραμμα εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο ανακατασκευής ώστε να ληφθεί η τελική εικόνα. Οι δύο εικόνες, του όζου εντός της εικόνας CT και της ανακατασκευασμένης PET δίδονται στους παρατηρητές για αξιολόγηση. Για λεπτομέρειες θα αναφερθούμε στα επόμενα κεφάλαια. Στο Σχήμα 6 απεικονίζεται το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου που έχει υλοποιηθεί.



Σχήμα 6 : Διάγραμμα ροής αλγορίθμου για τη προσομοίωση ΜΠΟ

## 6. ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΜΟΝΗΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΣΕ ΕΙΚΟΝΑ PET & CT

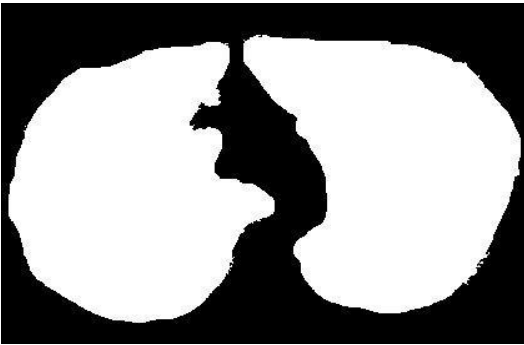
### 6.1. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ

Συνολικά παράχθηκαν 80 διαφορετικοί προσομοιωμένοι ΜΠΟ για εικόνες PET και CT, που ενσωματώθηκαν στις τομές των εικόνων πρωτογενών δεδομένων του πνεύμονα σε 5 διαφορετικούς ασθενείς. Για κάθε έναν από τους ενσωματωμένους προσομοιωμένους όζους δημιουργείται και ένα περιστατικό προς αξιολόγηση για τους ανεξάρτητους παρατηρητές, το οποίο περιλαμβάνει την εγκάρσια εικόνα CT και την αντίστοιχη PET.

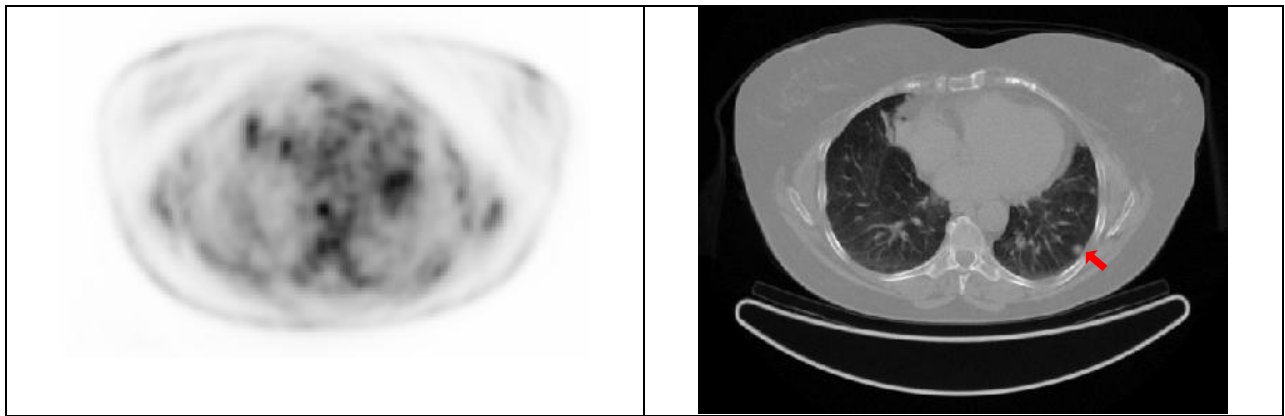
Τα περιστατικά που κλήθηκαν να αξιολογήσουν οι παρατηρητές ήταν συνολικά 120. Από αυτά, τα 100 περιλάμβαναν εικόνες με προσομοιωμένους όζους ενώ τα 20 εικόνες με αληθινούς ΜΠΟ. Στους προσομοιωμένους όζους ως καλοήθειες είναι χαρακτηρισμένοι οι 80 και ως κακοήθειες οι 20, ενώ στους αληθινούς οι 13 και οι 7 αντίστοιχα. Για να διαπιστωθεί η συνέπεια των παρατηρητών υπήρχαν στο σύνολο των 120 περιστατικών και 25 που επανελήφθησαν σε τυχαία σειρά. Από αυτά, οι 20 περιπτώσεις περιλάμβαναν προσομοιωμένο όζο και τα 5 αληθινό.

Ως ανεξάρτητοι παρατηρητές ρωτήθηκαν δύο πυρηνικοί ιατροί (ΠΙ) συνεργάτες του τμήματος πυρηνικής ιατρικής του ΙΙΒΕΑΑ και ένας ακτινολόγος ιατρός (ΑΙ), αναπληρωτής καθηγητής Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Για το κάθε περιστατικό ζητήθηκε να απαντήσουν σε ποια θέση εντοπίζουν τον ΜΠΟ, να εκτιμήσουν αν ο όζος είναι προσομοιωμένος ή αληθινός και στο τέλος να τον κατηγοριοποιήσουν σε πιθανώς καλοήγη ή πιθανώς κακοήγη. Παράδειγμα του ερωτηματολογίου που κλήθηκαν να συμπληρώσουν οι ιατροί παρουσιάζεται στον Πίνακα 7. Η διάγνωση των εικόνων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος ιατρικών απεικονίσεων AMIDE. Οι ιατροί είχαν για τη διάγνωση όσο χρόνο επιθυμούσαν.

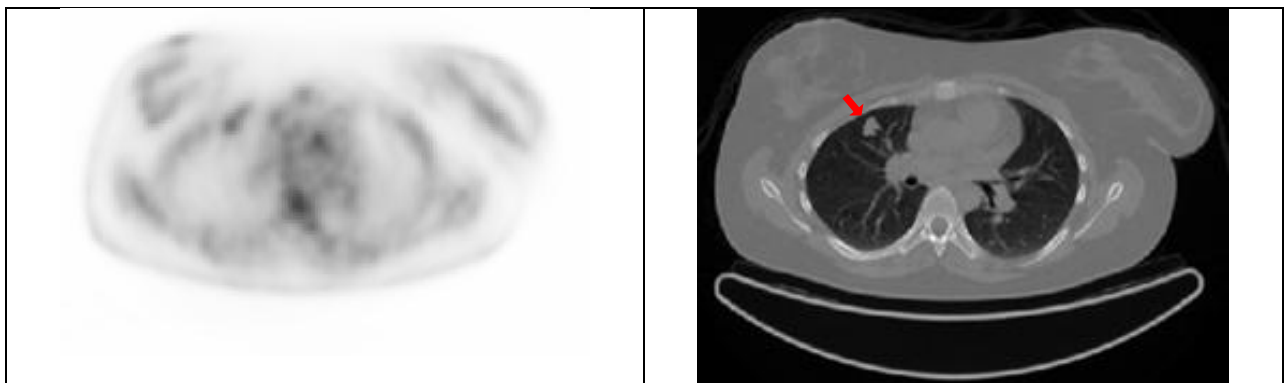
Πίνακας 7 : Ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν οι ιατροί

CASES	PUT A DOT TO LOCALIZE ON THE IMAGE	DECIDE IF THE SPN IS REAL OR ARTIFICIAL	CLASSIFY THE SPN
#1		<p>REAL <input type="checkbox"/></p> <p>ARTIFICIAL <input type="checkbox"/></p>	<p>PROBABLY BENIGN <input type="checkbox"/></p> <p>PROBABLY MALIGNANT <input type="checkbox"/></p>

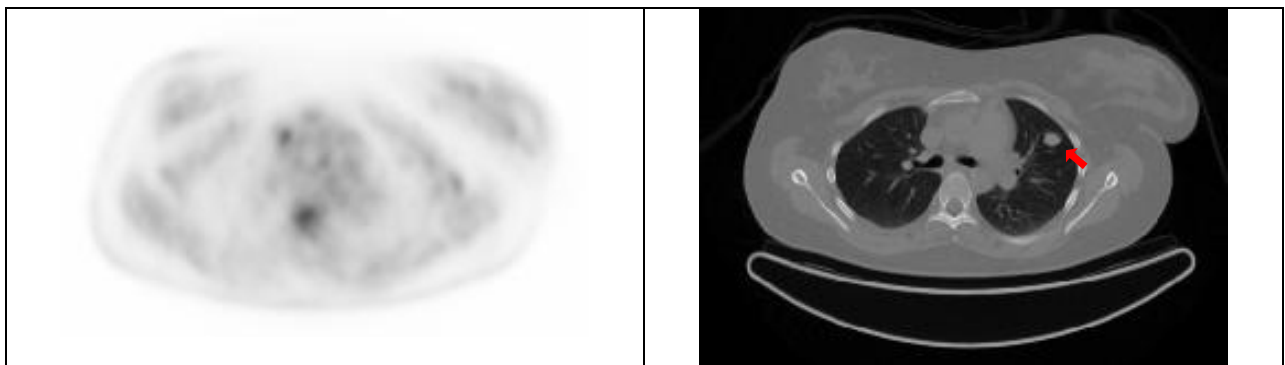
Μερικά ενδεικτικά περιστατικά που κλήθηκαν να αξιολογήσουν οι παρατηρητές παρουσιάζονται στις Εικόνες 33 έως 48. Στα αριστερά εμφανίζεται η εικόνα PET και στα δεξιά η εικόνα CT. Με κόκκινο βέλος σημειώνεται ο προσομοιωμένος όζος.



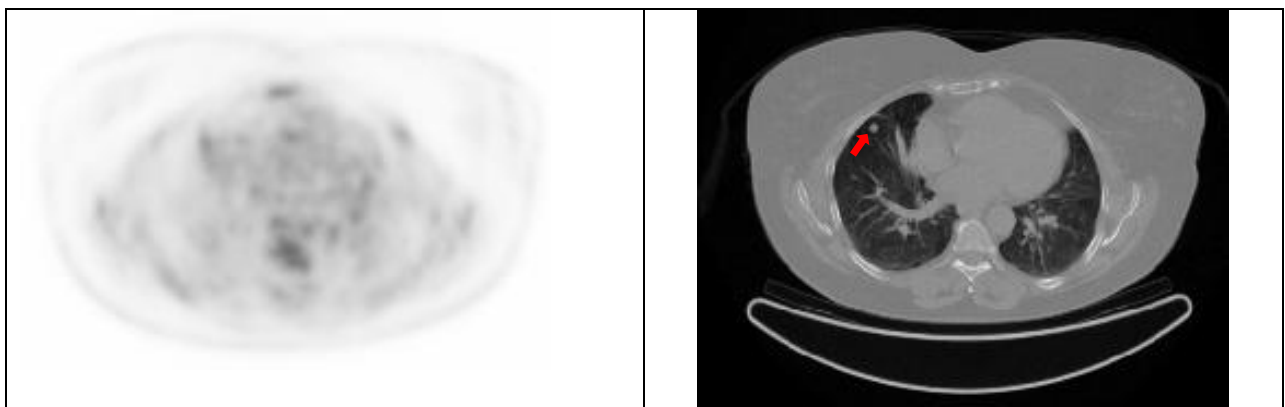
Εικόνα 33 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 14,34mm, ομαλό περίγραμμα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 2,27.



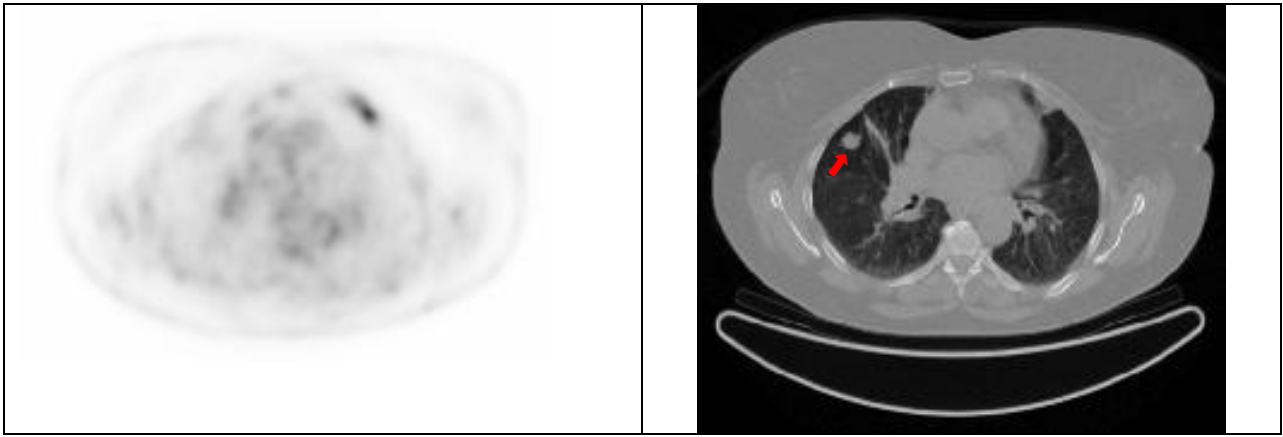
Εικόνα 34 : Προσομοιωμένος Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 23,41mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 5,13.



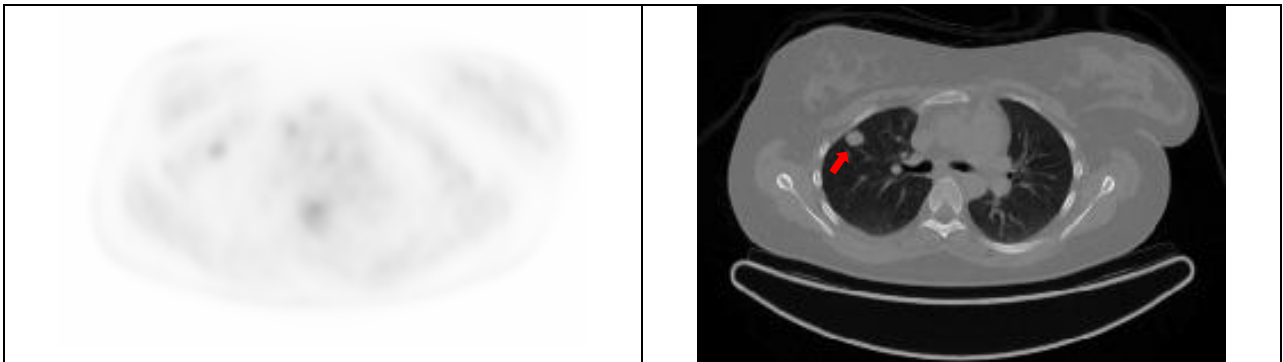
Εικόνα 35 : Προσομοιωμένος Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 18,34mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 6,43.



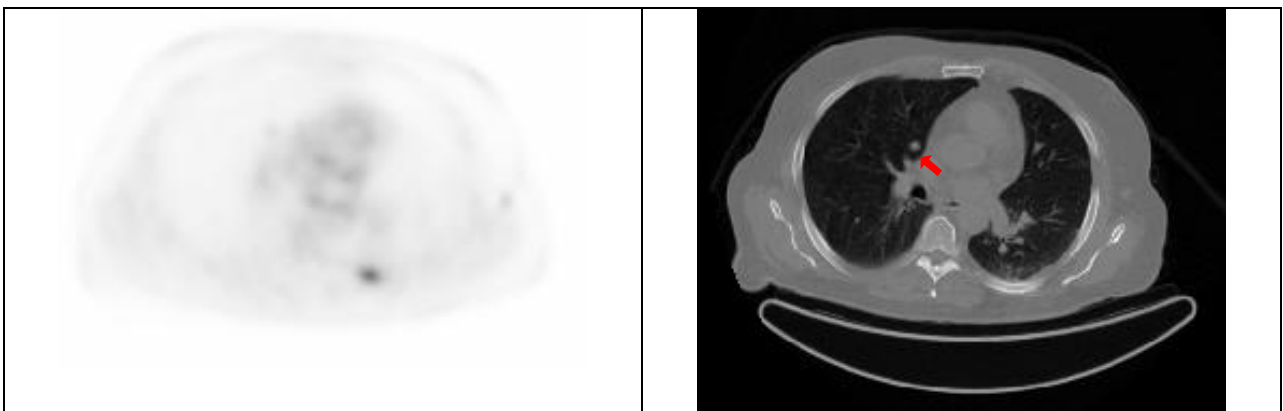
Εικόνα 36 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 9,8mm, ομαλό περίγραμμα, διάχυτη αποτιτάνωση και τιμή SUV 0,98.



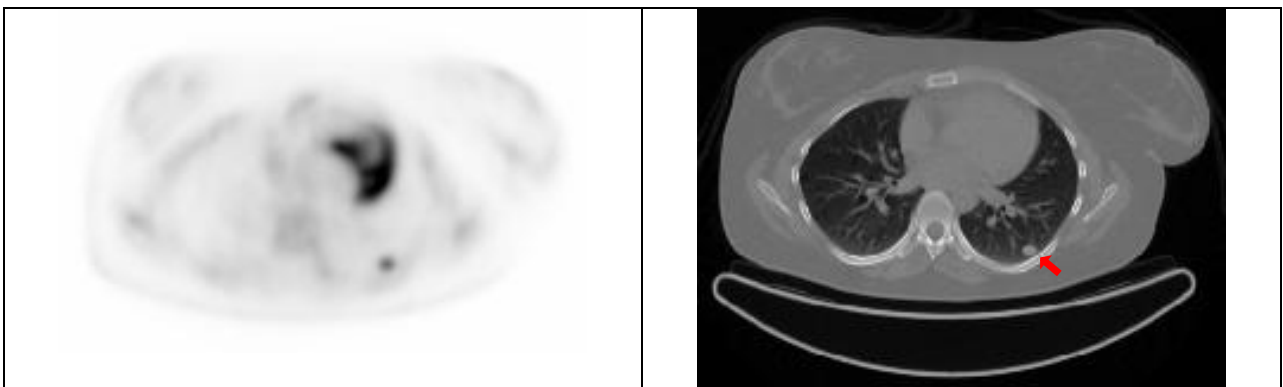
Εικόνα 37 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 18,82mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, κεντρική αποτιπάνωση και τιμή SUV 1,4.



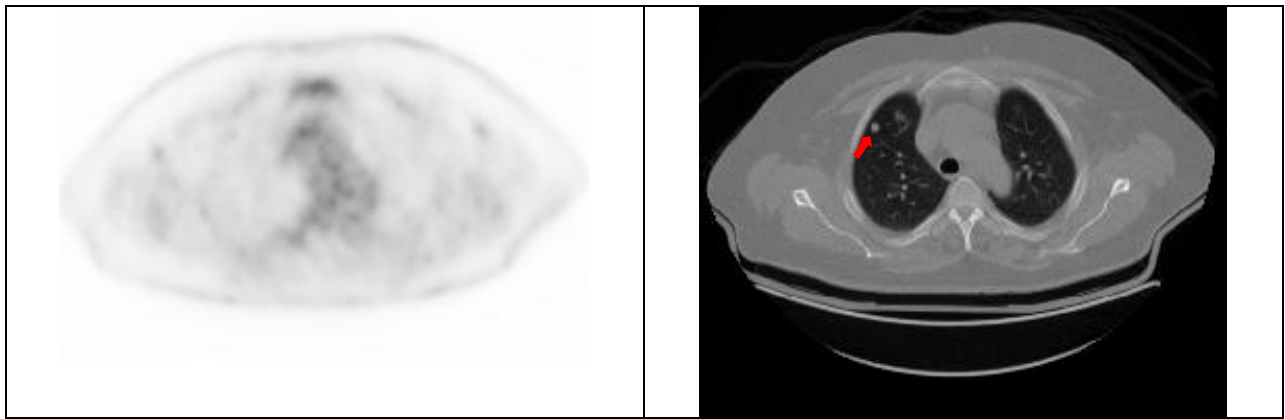
Εικόνα 38 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 19,93mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 3,9.



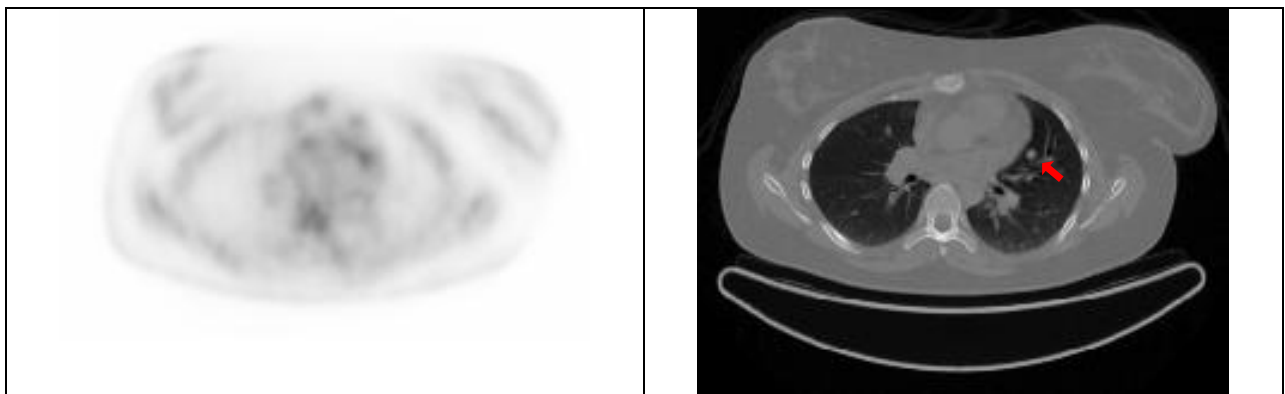
Εικόνα 39 : Προσομοιωμένος Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 17,13mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα κατά στρώματα αποτιπάνωση και τιμή SUV 3,38.



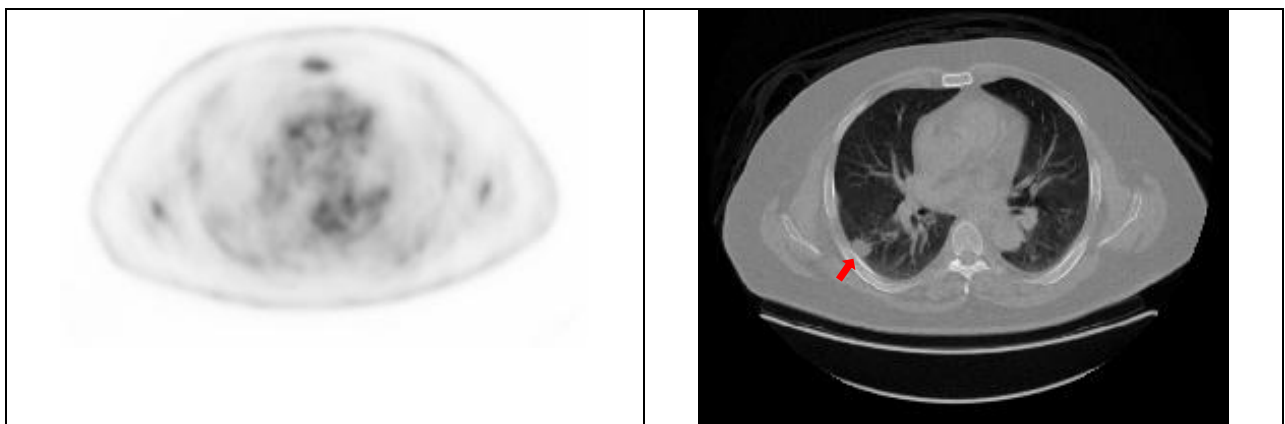
Εικόνα 40 : Προσομοιωμένος Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 14,77mm, με πικνότητα θολής υάλου, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάστικτη αποτιπάνωση και τιμή SUV 8,8.



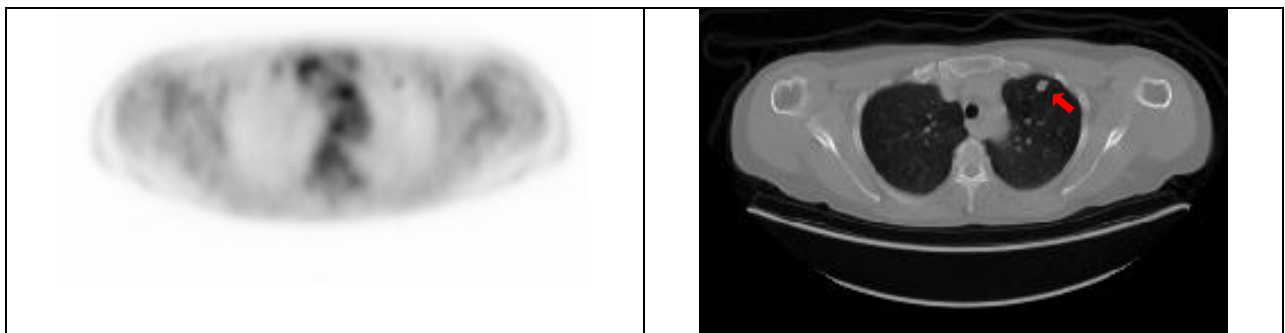
Εικόνα 41 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 11,27mm, ομαλό περίγραμμα, κατά στρώματα αποτίανωση και τιμή SUV 2,43.



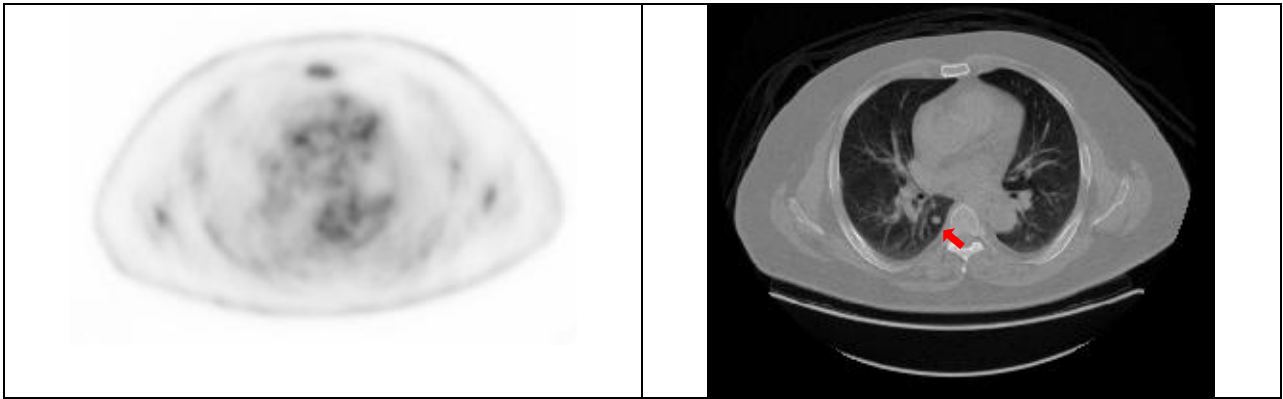
Εικόνα 42 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 10,2mm, ομαλό περίγραμμα, κατά στρώματα αποτίανωση και τιμή SUV 0,67.



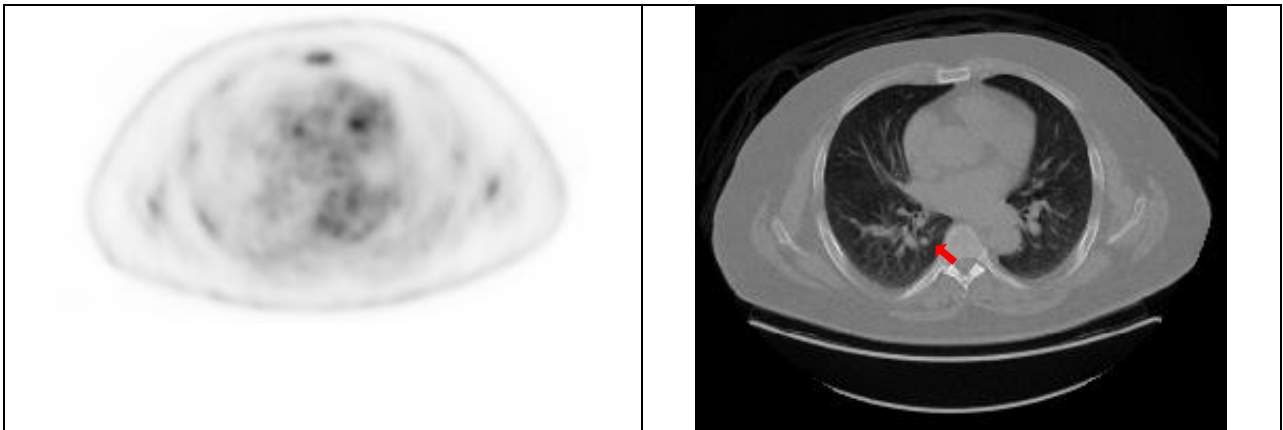
Εικόνα 43 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 25,66mm, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, διάχυτη αποτίανωση και τιμή SUV 1,05.



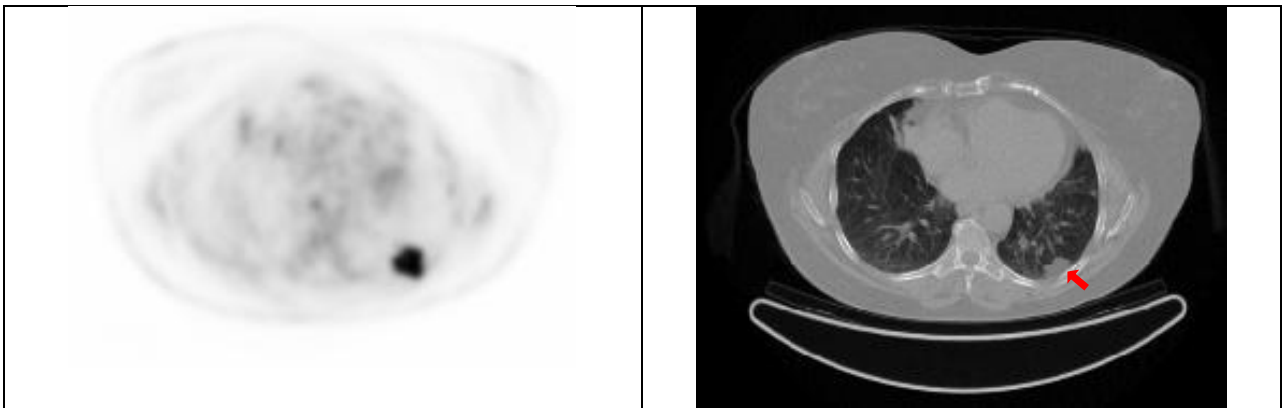
Εικόνα 44 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 19,12mm, ομαλό περίγραμμα, διάχυτη αποτίανωση και τιμή SUV 1,23.



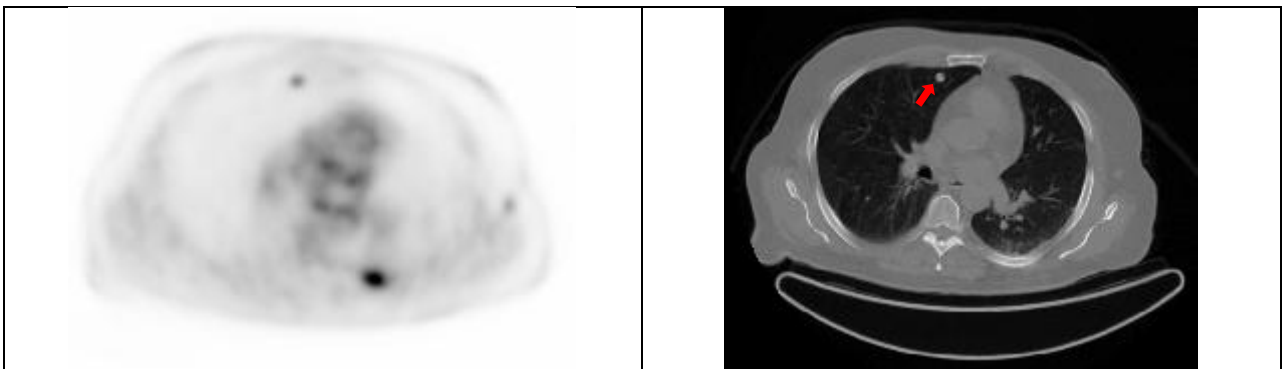
Εικόνα 45 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 11,62mm, πολύλοβο περίγραμμα, διάχυτη αποπιτάνωση και τιμή SUV 0,74.



Εικόνα 46 : Προσομοιωμένος Καλοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 18,27mm, πολύλοβο περίγραμμα, κατά στρώματα αποπιτάνωση και τιμή SUV 2,11.



Εικόνα 47 : Προσομοιωμένος Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 28,74mm, θολής υάλου, πολύλοβο περίγραμμα, διάστικτη αποπιτάνωση και τιμή SUV 11,98.



Εικόνα 48 : Προσομοιωμένος Κακοήθης ΜΠΟ με διαστάσεις 12,44mm, θολής υάλου, περίγραμμα ακτινωτή κορώνα, δικτυωτή αποπιτάνωση και τιμή SUV 6,36.

## 6.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το πρώτο ερώτημα που κλήθηκαν να απαντήσουν οι τρεις παρατηρητές, ήταν σχετικά με τον εντοπισμό του όζου, αν ήταν προσομοιωμένος ή αληθινός, όπως αυτός αποτυπωνόταν στις δύο εικόνες CT και PET. Το συνολικό συμπέρασμα που εξάγεται είναι ότι υπήρχε μεγάλη ικανότητα ως προς τον εντοπισμό και από τους τρεις ιατρούς. Στο κατάληξη αυτή οδηγούμαστε από το γεγονός ότι από των σύνολο των 120 περιστατικών, ο πρώτος παρατηρητής (Π1) εντόπισε σε όλες τις περιπτώσεις την ακριβή θέση τον όζου, ο δεύτερος (Π2) δεν εντόπισε τον όζο σε δύο περιστατικά, ενώ ο τρίτος (ΑΙ) δεν βρήκε το βρήκε τη σωστή θέση του όζου σε ένα περιστατικό. Αξίζει επίσης να αναφέρουμε ότι το περιστατικό που ο δεύτερος παρατηρητής (ΠΙ) δεν εντόπισε την αλλοίωση, ήταν ένα από τα 20 επαναλαμβανόμενα περιστατικά που είχε τοποθετηθεί προσομοιωμένος όζος.

Πίνακας 8 : Μελέτη Παρατηρητών – Χαρακτηρισμός των 120 Περιστατικών (100 Προσομοιωμένα & 20 Αληθινά)

Cases	S/RC	S/SC	R/SC	R/RC	N/A
1 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (Π1)	39	61	3	13	4
2 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (Π2)	57	41	4	15	3
3 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΑΙ)	62	37	7	13	1

S = Simulated Lesion; RC = Characterized as Real Lesion;  
SC = Characterized as Simulated Lesion; R = Malignant Lesion; N/A = No answer

Στη δεύτερη στήλη του ερωτηματολογίου ζητούσαμε από τους παρατηρητές να χαρακτηρίσουν τον όζο που εντόπισαν ως προσομοιωμένο ή αληθινό. Ο πρώτος παρατηρητής (Π1) από τα 100 περιστατικά που κλήθηκε να αξιολογήσει που περιείχαν τον προσομοιωμένο όζο, χαρακτήρισε ότι τα 39 από αυτά περιλαμβάνουν αληθινό ενώ τα 61 προσομοιωμένο όζο. Στα υπόλοιπα 20 πραγματικά περιστατικά, χαρακτήρισε σωστά ότι τα 13 περιέχουν αληθινό όζο, διέκρινε λανθασμένα τα 3, ενώ δεν ήταν σε θέση να αξιολογήσει αν ο όζος που έβλεπε ήταν αληθινός ή προσομοιωμένος σε 4 περιστατικά. Ο δεύτερος παρατηρητής (Π2) χαρακτήρισε αρκετά περισσότερα περιστατικά με προσομοιωμένους όζους ως αληθινούς, συγκεκριμένα 57 στα 100, ενώ διέκρινε ορθά ότι στα 41 είχε ενσωματωθεί προσομοιωμένος όζος. Όσον αφορά τα 20 περιστατικά με αληθινό όζο, χαρακτήρισε σωστά τα 15 και έκανε λάθος σε 4, που θεώρησε τον όζο ως προσομοιωμένο. Επιπλέον 3 περιστατικά, 2 με προσομοιωμένο και 1 με αληθινό όζο δεν μπορούσε να τα χαρακτηρίσει. Ο τρίτος παρατηρητής (ΑΙ) χαρακτήρισε 62 περιστατικά με προσομοιωμένο όζο ότι είναι αληθινός, ενώ από στις εναπομείναντες 38 περιπτώσεις βρήκε με επιτυχία ότι όζος ήταν προσομοιωμένος στις 37 από αυτές ενώ δεν ήταν σε θέση να χαρακτηρίσει καθόλου 1 περιστατικό. Τέλος, όσον αφορά τα αληθινά περιστατικά, στα 13 χαρακτήρισε σωστά ότι περιέχουν αληθινό όζο και σε 7 θεώρησε τον αληθινό όζο ως προσομοιωμένο. Τα συνοπτικά αποτελέσματα αποτυπώνονται στον Πίνακα 8.



Πίνακας 9 : Μελέτη Παρατηρητών – Ταξινόμηση των 100 Προσομοιωμένων Όζων (80 Καλοήθης & 20 Κακοήθης)

Cases	B/BC	B/MC	M/MC	M/BC	N/A
1 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΠΙ1)	68	6	18	1	7
2 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΠΙ2)	75	3	16	4	2
3 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΑΙ)	48	31	14	6	1

B = Benign Lesion; BC = Classified as Benign Lesion;  
 MC = Classified as Malignant Lesion; M = Malignant Lesion;  
 N/A = No answer

Το τρίτο και τελευταίο ερώτημα που να απαντήσουν οι τρεις παρατηρητές, ήταν να ταξινομήσουν τον όζο που είχαν εντοπίσει και χαρακτηρίσει νωρίτερα, σε πιθανώς καλοήθη ή πιθανώς κακοήθη. Θα επικεντρωθούμε κυρίως στους 100 προσομοιωμένους όζους, οπότε και θα παρουσιάσουμε πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα της ταξινόμησης όπως προέκυψαν για αυτούς τους προσομοιωμένους όζους. Ο πρώτος παρατηρητής (ΠΙ1) ταξινόμησε σωστά τους 68 από τους 80 καλοήθεις όζους και τους 18 από τους 20 κακοήθεις όζους. Αντίθετα 6 όζους ταξινόμησε λανθασμένα ως κακοήθεις, όντας καλοήθεις, 1 περιστατικό με κακοήθη όζο το κατέταξε ως καλοήθη, ενώ 7 περιστατικά δεν ήταν σε θέση να τα ταξινομήσει σε καμία από τις δύο κατηγορίες. Το ποσοστό ακριβούς ταξινόμησης για τον πρώτο πυρηνικό ιατρό ήταν 93% (86/93) για τους όζους αυτούς που τελικά ταξινόμησε και 86% στο σύνολο των περιστατικών, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που δεν ήταν σε θέση να κατατάξει σε κάποια από τις δύο κατηγορίες.

Ο δεύτερος παρατηρητής (ΠΙ2) ταξινόμησε ορθά τους 75 από τους 80 καλοήθεις και τους 16 από τους 20 κακοήθεις όζους. Από την άλλη πλευρά δεν ταξινόμησε σωστά 3 καλοήθεις όζους, που τους θεώρησε κακοήθεις, ενώ επίσης και 4 όζους τους ταξινόμησε ως καλοήθεις, ενώ με την υλοποίηση του αλγορίθμου είχαν καταταχθεί ως κακοήθεις. Το ποσοστό σωστής ταξινόμησης των προσομοιωμένων όζων για τον δεύτερο παρατηρητή, στους όζους που τελικά ταξινόμησε σε μία από τις δύο κατηγορίες, είναι ακόμα πιο υψηλό 93% (91/98). Επιπρόσθετα, σε 2 περιστατικά δεν ήταν σε θέση να ταξινομήσει καθόλου τον όζο που είχε διακρίνει, οριοθετώντας το ποσοστό για το πλήθος των 100 όζων στο 91%. Ο τρίτος παρατηρητής (ΑΙ), που προέβη στην ταξινόμηση παρατηρώντας μόνο τις εικόνες της αξονικής τομογραφίας, ταξινόμησε με επιτυχία 48 από τους 80 καλοήθεις όζους και 6 από τους 20 κακοήθεις. Τουναντίον κατέταξε λανθασμένα 31 καλοήθεις και 6 κακοήθεις προσομοιωμένους όζους. Τέλος έναν όζο δεν ήταν σε θέση να τον ταξινομήσει σε κάποια από τις δύο κατηγορίες. Για τον ακτινολόγο το ποσοστό σωστής ταξινόμησης ήταν 62% για το σύνολο των όζων. Στον Πίνακα 9 αποτυπώνονται συνολικά τα αποτελέσματα από την μελέτη των τριών παρατηρητών.

Πίνακας 10 : Μελέτη Παρατηρητών – Ταξινόμηση όλων των 120 Όζων

Cases	B/BC	B/MC	M/MC	M/BC	N/A
1 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΠΙ)	77	6	25	1	11
2 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΠΙ)	85	5	23	4	3
3 <sup>ος</sup> Παρατηρητής (ΑΙ)	48	31	14	6	1

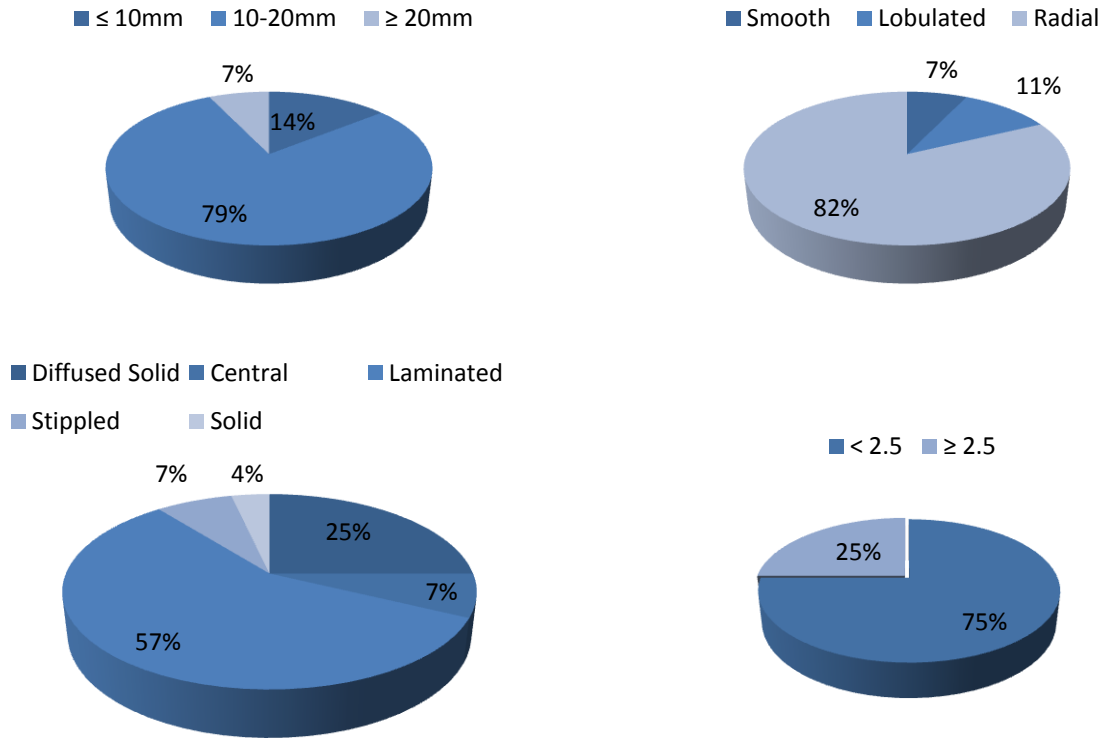
B = Benign Lesion; BC = Classified as Benign Lesion;  
 MC = Classified as Malignant Lesion; M = Malignant Lesion;  
 N/A = No answer

Περίπου στα ίδια ποσοστά ταξινόμησης καταλήξαμε από την μελέτη και των 20 αληθινών όζων. Συνοψίζοντας, για το σύνολο των 120 περιστατικών, όπως παρουσιάζονται και στον Πίνακα 10, τα ποσοστά που ελήφθησαν ήταν 85%, 90% και 63% αντίστοιχα.

Πίνακας 11 : Συνέπεια Παρατηρητών στα Επαναλαμβανόμενα Περιστατικά

	1 <sup>ος</sup> Παρατηρητής	2 <sup>ος</sup> Παρατηρητής	3 <sup>ος</sup> Παρατηρητής
Χαρακτηρισμός Όζου	21/25	20/24	21/25
Ταξινόμηση Όζου	20/25	23/24	16/25

Αναφέρθηκε νωρίτερα ότι 25 περιστατικά, 20 με προσομοιωμένο όζο και 5 με αληθινό επανελήφθησαν με τυχαία σειρά ώστε να εξακριβωθεί η συνέπεια των τριών παρατηρητών. Όπως μπορούμε να διαπιστώσουμε και στον Πίνακα 11, ο πρώτος παρατηρητής (ΠΙ) έκρινε 21 από τα 25 περιστατικά (84%) με τον ίδιο τρόπο, όσον αφορά τον χαρακτηρισμό του ΜΠΟ σε προσομοιωμένο ή αληθινό και 20 από τους 25 όζους παρόμοια (80%), σχετικά με την κατηγοριοποίηση τους σε πιθανώς καλοήγη ή πιθανώς κακοήγη. Ο δεύτερος παρατηρητής (ΠΙ) χαρακτήρισε του όζους παρόμοια στα 20 από τα 24 περιστατικά (83%) και ταξινόμησε τους όζους στα επαναλαμβανόμενες περιπτώσεις με πολύ υψηλή ακρίβεια 96% (23/24). Η συνέπεια στο δεύτερο παρατηρητή κρίνεται στα 24 περιστατικά διότι, όπως επισημάνθηκε, σε ένα υπήρχε λάθος εντοπισμός. Τέλος ο τρίτος παρατηρητής (ΑΙ) είχε αντίστοιχα ποσοστό 84% σχετικά με τον χαρακτηρισμό των όζων σε προσομοιωμένο ή αληθινό και ποσοστό επιτυχίας 64%, 16 στα 25, όσον αφορά την ταξινόμηση για τους Και για τρεις παρατηρητές ο μέσος όρος που προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα είναι 83% για τον χαρακτηρισμό και 79% για την ταξινόμηση



Σχήμα 7: Χαρακτηριστικά ΜΠΟ για τα 28 περιστατικά όπου και οι δύο παρατηρητές χαρακτήρισαν τον προσομοιωμένο όζο αληθινό.

Στο σύνολο των 100 περιστατικών με ενσωματωμένο προσομοιωμένο όζο που κλήθηκαν να αξιολογήσουν οι παρατηρητές, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε 28 περιστατικά και οι τρεις θεώρησαν ότι ο όζος που διακρινόταν ήταν αληθινός. Θα μελετήσουμε λίγο περαιτέρω τα χαρακτηριστικά των προσομοιωμένων όζων που έχουν εισαχθεί σε αυτά τα 28 περιστατικά. Η καταγραφή τους αποτυπώνεται με λεπτομέρειες στην Εικόνα 43. Διαπιστώνουμε ότι στην πλειονότητά τους, το 79% (22/28) των όζων έχουν μέγεθος από 10 έως 20mm, περίγραμμα ακτινωτής κορώνας 82% (23/28) και τιμή SUV στην περιοχή της καλοήθειας (<2,5) 75% (21/28). Μεγαλύτερο εύρος υπάρχει όσον αφορά το είδος της αποπιτάνωσης, όπου παρόλη τη κυριαρχία της κατά στρώματα με 57% (16/28), σημαντικό ποσοστό καταλαμβάνει και η διάχυτη ή ομοιόμορφη αποπιτάνωση με 25 % (7/28). Επίσης διακρίνουμε ότι εμφανίζονται κυρίως τύποι απασβέστωσης που συναντώνται σε καλοήθεις όζους με ποσοστό 92% (26/28), με εξαίρεση 2 περιστατικά όπου έχουμε διάστικτη αποπιτάνωση.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σκοπός της εργασίας είναι η ανάπτυξη μιας μεθοδολογίας για τη δημιουργία ενός ρεαλιστικού μοντέλου προσομοίωσης ΜΠΟ που θα ενσωματωθεί σε εικόνες CT και PET. Η μοντελοποίηση βασίστηκε στις μεθόδους προσομοίωσης Monte Carlo και τα αποτελέσματα, που αξιολογήθηκαν από τρεις ανεξάρτητους παρατηρητές, έδειξαν ότι περισσότεροι από το 50% των προσομοιωμένων όζων χαρακτηρίστηκαν ως αληθινόι. Επιπλέον, λόγω της σωστής ταξινόμησης στην πλειονότητα των περιστατικών με προσομοιωμένο όζο, εξάγουμε το συμπέρασμα ότι επιτεύχθηκε με ακρίβεια η προσομοίωση των μορφολογικών γνωρισμάτων και των εσωτερικών χαρακτηριστικών του ΜΠΟ, σύμφωνα με την τάξη, καλοήθεια ή κακοήθεια, που έχει επιλεγθεί.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται προέρχονται από περιστατικά ασθενών χωρίς εμφανή όγκο ή όζο στην περιοχή του πνεύμονα. Οι συγκεκριμένες εικόνες που λαμβάνονται χρησιμοποιούνται ως υπόβαθρο για την εισαγωγή του προσομοιωμένου ΜΠΟ. Παρόλο αυτά, σε μερικά περιστατικά δεν κατέστη δυνατός ο εντοπισμός ή ο χαρακτηρισμός του προσομοιωμένου όζου και από τους τρεις παρατηρητές. Για την αποφυγή τέτοιων περιστατικών θα πρέπει, στο μοντέλο που ακολουθείται, να επιλέγεται πιο διεξοδικά η εικόνα της τομής του ασθενή και οι συντεταγμένες του σημείου της ανατομικής περιοχής εναπόθεσης του ΜΠΟ.

Μελετώντας τους όζους στα 28 περιστατικά που και οι τρεις παρατηρητές χαρακτήρισαν τον προσομοιωμένο όζο ως αληθινό, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ένας ΜΠΟ μεσαίου μεγέθους, με περίγραμμα ακτινωτής κορώνας, με αποτιπάνωση κατά στρώματα και τιμή SUV μικρότερη από 2.5, προσομοιώνεται με ρεαλιστικό τρόπο. Στο σύνολό τους οι 28 προσομοιωμένοι όζοι έχουν χαρακτηριστικά ενός καλοήθους ΜΠΟ που λόγω του ακανθώδους περιγράμματος, εισάγονται ομαλοποιημένα εντός της εικόνας CT. Οι προσπάθειες θα συνεχιστούν για πιο περίτεχνη και ρεαλιστική ενσωμάτωση του προσομοιωμένου όζου.

Το μοντέλο που περιγράφηκε αναμένεται να είναι χρήσιμο στη δημιουργία μιας μεγάλης βάσης δεδομένων με εικόνες από καλοήθεις και κακοήθεις όζους που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για εκπαίδευση ιατρών. Οι όζοι θα έχουν διαφορετικό μέγεθος, σχήμα ή τύπο περιγράμματος, θα εμπεριέχουν όλα τα είδη αποτιπάνωσης και διαφορετικές τιμές SUV, με σκοπό να ολοκληρωθούν μελέτες που θα περιλαμβάνουν περισσότερα περιστατικά προς αξιολόγηση. Παρόλο που με τις μεθόδους προσομοίωσης Monte Carlo ελήφθησαν υπόψη τα σημαντικότερα γνωρίσματα που αναφέρει η βιβλιογραφία, η μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς λόγω του γεγονότος ότι εσωτερικά χαρακτηριστικά όπως η κοιλότητα ή το πάχος τοιχώματος δεν προσομοιώθηκαν. Στις άμεσες βλέψεις είναι η υλοποίηση του αλγορίθμου λαμβάνοντας υπόψη και αυτά τα χαρακτηριστικά.

Η βάση δεδομένων με εικόνες όζων που θα σχηματιστεί θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ποικίλες αναλύσεις στο μέλλον. Τέτοιου είδους αναλύσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τη μελέτη της επίδρασης των αλγορίθμων ανακατασκευής πάνω στην ανιχνευσιμότητα του ΜΠΟ σε εικόνα PET. Οι αλγόριθμοι ανακατασκευής επηρεάζουν την ποιότητα της εικόνας και κατ' επέκταση το επίπεδο ανιχνευσιμότητας των διαφόρων αλλοιώσεων. Με την εφαρμογή του μοντέλου μας θα ενσωματωθεί ο προσομοιωμένος όζος εντός των πρωτογενών δεδομένων PET, και η εικόνα που θα παραχθεί θα ανακατασκευαστεί με τους διαθέσιμους αλγορίθμους. Αλλάζοντας τις παραμέτρους του αλγορίθμου θα γίνει ποσοτικοποιημένη αξιολόγηση της ανιχνευσιμότητας των αλλοιώσεων, υπολογίζοντας κάθε φορά τα χαρακτηριστικά εκτίμησης της ποιότητας εικόνας. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι διακριτική ικανότητα, η αντίθεση, ο λόγος της

αντίθεσης προς τον θόρυβο (CNR – Contrast to Noise Ratio), ο λόγος του σήματος προς το θόρυβο (SNR – Signal to Noise Ration), και τέλος το bias και το RMSE (Root Mean Square Error) της εικόνας που αποτελούν δείκτες της αποτελεσματικότητας και της ακρίβειας αντίστοιχα της ανακατασκευής σε σχέση με την αρχική εικόνα.

Ο απώτερος στόχος της ερευνητικής ομάδας είναι να υλοποιηθεί ο αλγόριθμος της Εικόνας 41, ούτως ώστε να λαμβάνονται με το μοντέλο τρισδιάστατες εικόνες ΜΠΟ. Οι γιατροί για τη έγκυρη διάγνωση του ΜΠΟ ελέγχουν τον όζο σε πολλαπλά επίπεδα και όχι μόνο σε μία τομή ώστε να έχουν σωστή εικόνα σε όλο το βάθος της υπό μελέτης ανατομικής περιοχής. Τα αποτελέσματα που θα προκύψουν θα αποτελέσουν εφαλτήριο για την δημιουργία ενός υπολογιστικού συστήματος υποβοηθούμενης διάγνωσης (CAD - Computer Aided Diagnosis).

Τέλος, στα άμεσα σχέδια είναι οι προσομοιωμένοι τρισδιάστατοι ΜΠΟ να χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση και τον έλεγχο ταξινομητών προτύπων. Θα λαμβάνεται συγκεκριμένη περιοχή ενδιαφέροντος (ROI – Region of Interest) του ΜΠΟ και θα υπολογίζονται διάφορα χαρακτηριστικά υφής. Τεχνικές όπως η exhaustive search θα χρησιμοποιούνται για την επιλογή των χαρακτηριστικών. Για την ταξινόμηση των όζων θα γίνεται υλοποίηση με διάφορους ταξινομητές (Minimum Distance, K-nearest neighbor, Bayesian, PPN, SVM) και θα υπολογίζεται η απόδοσή τους με μεθόδους αξιολόγησης όπως η External Cross Validation (ECV) ή η Leave One Out (LOO). Από τα αποτελέσματα που θα λαμβάνονται, θα επιλέγεται η καταλληλότερη τεχνική για την υλοποίηση του συστήματος αναγνώρισης προτύπων.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός Όρος
Computed tomography	Υπολογιστική τομογραφία
X-Ray Tube	Λυχνία Ακτίνων Χ
Heterogeneity	Ετερογενής
Anode	Άνοδος
Gantry	Σώμα σαρωτή
Collimator	Κατευθυντήρας
Spiral	Ελικοειδείς μορφής
Ionization Chamber	Θάλαμοι ιονισμού
Photodiode	Φωτοδιόδους
Quantum efficiency	Κβαντική απορροφητική ικανότητα
Conversion efficiency	Ικανότητα μετατροπής
Scanner	Σαρωτής
Pixel or voxel	Στοιχείο της μήτρας
Windowing	Παραθύρωση
Level	Κέντρο
Positron Emission Tomography	τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
Annihilation	Εξαύλωση
Radiopharmaceutical	Ραδιοφάρμακο
Decay time	Χρόνος απόσβεσης
Intrinsic energy resolution	Ενεργειακής διακριτικής ικανότητας
Linear attenuation coefficient	Γραμμικό συντελεστή εξασθένησης
Photomultiplier Tube	Φωτοπολλαπλασιαστής
Dynode	Δυνόδος
Photocathode	Φωτοκάθοδος
Pulse Height Analyzer	Αναλυτή ύψους παλμών
Trigger pulse	Χρονιστής
Signal to Noise Ratio	Λόγος σήματος προς θόρυβο
Projection views	Προβολές
Sinogram	Ημιτονόγραμμα
Line of Response	Γραμμή απόκρισης
Septa	Διαφράγματα
Analytical	Αναλυτικές
Iterative	Επαναληπτικός
Filtered Back Projection	Φιλτραρισμένη Οπισθοπροβολή
Star artifact	Ψευδένδειξη άστρου
Subsets	Υποσύνολα
Rebinning	Επαναταξινόμηση
Non-Small Cell	Μη μικροκυτταρικός
Small Cell	Μικροκυτταρικός
Carcinoid	Καρκινοειδής
Smooth	Ομαλό
Benign	Καλοήθης
Malignant	Κακοήθης
Lobulated	Λοβώδες
Coronal radiata	Ακτινωτή κορώνα
Central	Κεντρική
Diffused solid	διάχυτη

Calcification	Αποπιτάνωσης
Laminated	Κατά στρώματα
Popcorn	Τύπου πόπκορν
Stippled	Διάστικτη
Amorphous	Άμορφη
Eccentric	Έκκεντρη
Net	Διχτυωτή
Solid	Συμπαγής
Ground glass	Θολής υάλου
Cavitation	Κοιλότητας
Distribution	Κατανομής
Gaussian	Γκαουσιανή
Scaling	Κλιμάκωση
Fusion	Σύντηξη
Coefficient of determination	Συντελεστής αποφασιστικότητας
Regression line	Γραμμή παλινδρόμησης
Region of Interest	Περιοχή ενδιαφέροντος

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-Fluorodeoxyglucose
2D	2-Dimensional
3D	3-Dimensional
AFROC	Alternate Free-Response Operating Characteristics
AMIDE	A Medical Imaging Data Examiner
ART	Algebraic Reconstruction Technique
ASIM	Analytic Simulation Method
AW	Attenuation Weighting
BMI	Body Mass Index
CAD	Computer Aided Diagnosis
CHO	Channel Hotelling Observer
CNPW	Channelized Nonprewhitened Observer
CNR	Contrast to Noise Ration
CT	Computed Tomography
DAS	Data Acquisition System
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECV	External Cross Validation
FBP	Filtered Back Projection
FORE	Fourier Rebinning Algorithm
FWHM	Full Width at Half Maximum
FWHM	Full Width at Half Maximum
HU	Hounsfield Units
LOO	Leave One Out
LOR	Line of Response
LROC	Localization Receiver Operating Characteristic
MC	Monte Carlo
MCAT	Mathematical Cardiac-Torso Phantom
MLEM	Maximum Likelihood Expectation Maximization
NATS	Not Attenuation and Scatter Correction
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization



PMT	Photomultiplier Tube
PSF	Point Spread Function
RCT	Representative Computed Tomography
RMSE	Root Mean Square Error
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
SNR	Signal to Noise Ratio
SPN	Solitary Pulmonary Nodule
SSRB	Single-Slice Rebinning Algorithm
STIR	Software for Tomographic Image Reconstruction
SUV	Standardized Uptake Value
TOF	Time of Flight
XCAT	Extended Cardiac-Torso Phantom
PET	Positron Emission Tomography
PHA	Pulse Height Analyzer
ΑΙ	Ακτινολόγος Ιατρός
ΕΚΠΑ	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΙΙΒΕΑΑ	Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών
ΜΠΟ	Μονήρης Πνευμονικός Όζος
ΠΙ	Πυρηνικός Ιατρός

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

### ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΕΝΤΟΛΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΙΚΟΝΩΝ ΣΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ STIR

#### I-I. *zoom\_image*

Η εντολή *zoom\_image* χρησιμοποιείται για να τροποποιηθούν οι διαστάσεις και το μέγεθος των voxel μιας εικόνας. Συντάσσεται:

```
zoom_image <output filename> <input filename> sizexy [zoomxy [offset_in_mm_x [offset_in_mm_y [sizez [zoomz [offset_in_mm_z]]]]]]]
```

και ως ορίσματα με τη σειρά που εμφανίζονται είναι:

- Το όνομα εξόδου της εικόνας
- Το όνομα της εικόνας που θέλω να επεξεργαστώ, τη δισδιάστατη εικόνα του όζου δηλαδή
- Τις διαστάσεις της τελικής εικόνας στον x και y άξονα. Στην μελέτη που ακολουθούμε ισούται με 168
- Τη μεγέθυνση της εικόνας στον x και y άξονα αντίστοιχα. Εδώ δεν υπάρχει κάποια αυξομείωση στο μέγεθος όποτε και είναι μονάδα
- Την μετατόπιση (*offset*) της εικόνας στον άξονα x και y που το θέτω ίσο με το μηδέν
- Την διάσταση της εικόνας που θέλω να εισάγω στον άξονα z που ισούται με 81
- Την μεγέθυνση της εικόνας στον νέο άξονα z, επίσης μονάδα
- Τέλος την μετατόπιση (*offset*) στον άξονα z που την παίρνω ως δεδομένο από τον αλγόριθμό μου

#### I-II. *fdwtest*

Με την εντολή *fdwtest* επιτυγχάνεται η οπισθοπροβολή των δεδομένων για τον σχηματισμό του ημιτονογραμμάτος της αντίστοιχης εικόνας. Συντάσσεται ως εξής:

```
fdwtest <output-filename> template_proj_data_file image_to_forward_project
```

Στην εντολή *fdwtest* θέτω ως ορίσματα με τη σειρά που εμφανίζονται:

- Το όνομα του ημιτονογράμματος της εικόνας
- Το σαρωτή που έχω επιλέξει για τη δημιουργία των προβολών
- Το όνομα της εικόνας της οποίας θέλω να πάρω τις προβολές

### I-III. Εντολή `stir_math`

Το `stir_math` είναι μια ενσωματωμένη βιβλιοθήκη που μπορείς να προβείς σε μαθηματικές πράξεις όπως προσθέσεις ή πολλαπλασιασμός δεδομένων. Η ένδειξη “-s” υποδηλώνει ότι οι μαθηματικές πράξεις που θα υλοποιηθούν θα είναι σε επίπεδο ημιτονογράμματος. Για την πρόσθεση δύο ημιτονογραμμάτων συντάσσεται η παρακάτω εντολή:

```
stir_math -s output sino1 sino2
```

όπου τα ορίσματα υποδηλώνουν με τη σειρά που εμφανίζονται:

- Το όνομα του ημιτονογράμματος που θα προκύψει από την πρόσθεση
- Το όνομα του ημιτονογράμματος του ασθενή
- Το όνομα του ημιτονογράμματος του προσομοιωμένου όζου

### I-IV. Εντολή `OSMAPOSL`

Το STIR δίδει τη δυνατότητα να ανακατασκευαστεί μια εικόνα είτε με αναλυτικούς είτε με επαναληπτικούς αλγορίθμους. Ο αλγόριθμος `OSMAPOSL` είναι η υλοποίηση του αλγορίθμου `OSEM-One Step Late` με επιπλέον δυνατότητες και ως `<.par file>` το αρχείο εκείνο που περιλαμβάνει όλες τις παραμέτρους που απαιτούνται για να επιτευχθεί η ανακατασκευή. Παρακάτω φαίνεται ο τρόπος σύνταξής του.

```
OSMAPOSL <.par file>
```

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Leef, J. L., 3rd and J. S. Klein (2002). "The solitary pulmonary nodule." *Radiol Clin North Am* 40(1): 123-143, ix.
- [2] Albert, R. H. and J. J. Russell (2009). "Evaluation of the solitary pulmonary nodule." *Am Fam Physician* 80(8): 827-831.
- [3] Kim, S. K., M. Allen-Auerbach, et al. (2007). "Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions." *J Nucl Med* 48(2): 214-220.
- [4] Bunyaviroch, T. and R. E. Coleman (2006). "PET evaluation of lung cancer." *J Nucl Med* 47(3): 451-469.
- [5] Ambrosini, V., S. Nicolini, et al. (2012). "PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview." *Eur J Radiol* 81(5): 988-1001.
- [6] Metropolis, N. and S. Ulam (1949). "The Monte Carlo method." *J Am Stat Assoc* 44(247): 335-341.
- [7] Kadrmaz, D. J., M. E. Casey, et al. (2009). "Experimental comparison of lesion detectability for four fully-3D PET reconstruction schemes." *IEEE Trans Med Imaging* 28(4): 523-534.
- [8] Farquhar, T. H., J. Llacer, et al. (2000). "ROC and LROC analyses of the effects of lesion contrast, size, and signal-to-noise ratio on detectability in PET images." *J Nucl Med* 41(4): 745-754.
- [9] Kadrmaz, D. J. and P. E. Christian (2002). "Comparative evaluation of lesion detectability for 6 PET imaging platforms using a highly reproducible whole-body phantom with (22)Na lesions and localization ROC analysis." *J Nucl Med* 43(11): 1545-1554.
- [10] Lartzien, C., P. E. Kinahan, et al. (2003). "Evaluating image reconstruction methods for tumor detection in 3-dimensional whole-body PET oncology imaging." *J Nucl Med* 44(2): 276-290.
- [11] Lartzien, C., P. E. Kinahan, et al. (2004). "A lesion detection observer study comparing 2-dimensional versus fully 3-dimensional whole-body PET imaging protocols." *J Nucl Med* 45(4): 714-723.
- [12] <http://depts.washington.edu/asimuw/index.html>
- [13] <http://www.hopkinsradiology.org/DMIP/Research/xcat>
- [14] El Fakhri, G., P. A. Santos, et al. (2007). "Impact of acquisition geometry, image processing, and patient size on lesion detection in whole-body 18F-FDG PET." *J Nucl Med* 48(12): 1951-1960.
- [15] Takahashi, Y., N. Oriuchi, et al. (2008). "Variability of lesion detectability and standardized uptake value according to the acquisition procedure and reconstruction among five PET scanners." *Ann Nucl Med* 22(6): 543-548.
- [16] G. Zubal, G. Gindi, M. Lee, C. Harrell, and E. Smith, "High resolution anthropomorphic phantom for Monte Carlo analysis of internal radiation sources," *IEEE Comp. Based Med. Syst. Symp. Proc.*, pp. 540-547, 1990.
- [17] Segars, W. P., G. Sturgeon, et al. (2010). "4D XCAT phantom for multimodality imaging research." *Med Phys* 37(9): 4902-4915.
- [18] Stute S., Vauclin S., Necib H., Grotus N, Tylski P., Rehfeld S.N., Hardey S., Buvat I., (2012). "Realistic and Efficient Modeling of Radiotracer Heterogeneity in Monte Carlo Simulations of PET Images With Tumors" *IEEE Trans Nucl Sci* 59(1): 113-122.
- [19] McNitt-Gray, M. F., E. M. Hart, et al. (1999). "A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high resolution CT: preliminary results." *Med Phys* 26(6): 880-888.
- [20] Marcelo F. Di Carli and Martin J. Lipton "Cardiac PET and PET/CT Imaging", Springer (2007)
- [21] Gabor T. Herman "Fundamentals of Computerized Tomography(2nd Edition)", Springer (2009)
- [22] Thorsten M. Buzug "Computed Tomography-From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT", Springer (2008)
- [23] <http://www.made4ll.com/medical-equipment/mri-machine-diagram/>
- [24] Κανδάρκης Ι. Ιατρική Φυσική-Βιοϊατρική Τεχνολογία: Ακτινοδιαγνωστική. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις "Αράκυνθος", έκδοση 2008
- [25] Goldman, L. W. (2007). "Principles of CT and CT technology." *J Nucl Med Technol* 35(3): 115-128; quiz 129-130.
- [26] Yamada C.Y, Sacknoff R, Novelline R.A. (1996) "Pneumatosis intestinalis in association with sigmoid volvulus: Value of lung windows during abdominal computed tomography" *Emerg Rad* 4(3):198-201
- [27] Bailey DL, Townsend D, Valk P, Maisey MN, (eds) (2004), "Positron Emission Tomography: Basic Science", Springer, 13-91
- [28] Turkington, T. G. (2001). "Introduction to PET instrumentation." *J Nucl Med Technol* 29(1): 4-11.
- [29] Κανδάρκης Ι. Ιατρική Φυσική-Βιοϊατρική Τεχνολογία: Πυρηνική Ιατρική. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις "Αράκυνθος", έκδοση 2008
- [30] <http://www.petnm.unimelb.edu.au/pet/detail/nucphysics.html>
- [31] R L Aft, F W Zhang and D Gius (2002). " Evaluation of 2-deoxy-D-glucose as a chemotherapeutic agent: mechanism of cell death." *British Journal of Cancer* (2002) 87, 805-812.

- [32] Wadsak, W. and M. Mitterhauser (2010). "Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT." *Eur J Radiol* 73(3): 461-469.
- [33] Pauwels, E. K., E. J. Sturm, et al. (2000). "Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies." *J Cancer Res Clin Oncol* 126(10): 549-559.
- [34] Wadsak, W. and M. Mitterhauser (2010). "Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT." *Eur J Radiol* 73(3): 461-469.
- [35] <https://wiki.engr.illinois.edu/display/BIOE414/PET+Scanner+Overview>
- [36] Maecke, H. R. and J. P. Andre (2007). "68Ga-PET radiopharmacy: A generator-based alternative to 18F-radiopharmacy." *Ernst Schering Res Found Workshop*(62): 215-242.
- [37] [http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet\\_intro/intro\\_src/section2.htm](http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section2.htm)
- [38] Adam Alessio, Paul Kinahan, "PET Image Reconstruction", To appear in Henkin et al "Nuclear Medicine (2nd Edition)"
- [39] Tong, S., A. M. Alessio, et al. (2010). "Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges." *Imaging Med* 2(5): 529-545.
- [40] Fahey, F. H. (2002). "Data acquisition in PET imaging." *J Nucl Med Technol* 30(2): 39-49.
- [41] <http://www.dspguide.com/ch25/5.htm>
- [42] Shepp, L. A. and Y. Vardi (1982). "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography." *IEEE Trans Med Imaging* 1(2): 113-122.
- [43] Hudson, H. M. and R. S. Larkin (1994). "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data." *IEEE Trans Med Imaging* 13(4): 601-609.
- [44] <http://www.iatronet.gr/iatriko-lexiko/pnevmonas.html>
- [45] <http://www.lung.org/>
- [46] <http://www.ethorax.gr/assets/files/books/patakas/01.pdf>
- [47] <http://www.pelmasoft.com/article.php?id=226>
- [48] <http://www.lungcancer.org>
- [49] Jemal, A., R. Siegel, et al. (2009). "Cancer statistics, 2009." *CA Cancer J Clin* 59(4): 225-249.
- [50] <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer/index>
- [51] [http://my.clevelandclinic.org/disorders/pulmonary\\_nodules](http://my.clevelandclinic.org/disorders/pulmonary_nodules)
- [52] <http://emedicine.medscape.com/article/2139920-overview#aw2aab6b3>
- [53] Austin JH, Muller NL, Friedman PJ et al: Glossary of terms for CT of the lungs: Recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner Society. *Radiology*, 1996; 200: 327–31
- [54] [http://www.diagnijmegen.nl/index.php/Lung\\_Cancer](http://www.diagnijmegen.nl/index.php/Lung_Cancer)
- [55] Visioni, A. and J. Kim (2011). "Positron emission tomography for benign and malignant disease." *Surg Clin North Am* 91(1): 249-266.
- [56] Erasmus, J. J., J. E. Connolly, et al. (2000). "Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic valuation for differentiation of benign and malignant lesions." *Radiographics* 20(1): 43-58.
- [57] Erasmus, J. J., H. P. McAdams, et al. (2000). "Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule." *Radiographics* 20(1): 59-66.
- [58] Goodsitt, M. M., H. P. Chan, et al. (2006). "Accuracy of the CT numbers of simulated lung nodules imaged with multi-detector CT scanners." *Med Phys* 33(8): 3006-3017
- [59] Choromanska, A. and K. J. Macura (2012). "Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination." *Pol J Radiol* 77(2): 22-34.
- [60] Hashimoto, Y., T. Tsujikawa, et al. (2006). "Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5." *J Nucl Med* 47(3): 426-431.
- [61] Takashima, S., S. Sone, et al. (2003). "Small solitary pulmonary nodules (< or =1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions." *AJR Am J Roentgenol* 180(4): 955-964.
- [62] Loening, A. M. and S. S. Gambhir (2003). "AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis." *Mol Imaging* 2(3): 131-137.
- [63] Thielemans, K., C. Tsoumpas, et al. (2012). "STIR: software for tomographic image reconstruction release 2." *Phys Med Biol* 57(4): 867-883.