



ЛАБОРАТОРИЯ ИИ-ТЕХНОЛОГИЙ
МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНО ЭКОНОМИЧЕСКИХ
И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ



Виртуальные испытания для развития технологий ядерной медицины

Нестерова Ангелина Витальевна, д. ф.-м. н., проф. Денисова Наталья Васильевна

Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН

Новосибирский государственный университет

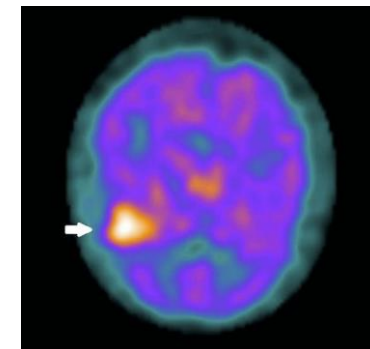
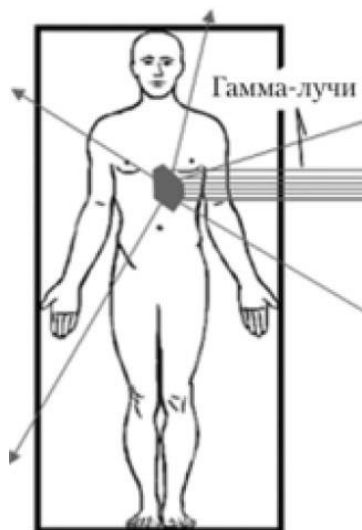
Институт теоретической и прикладной механики им. С. А. Христиановича СО РАН

XVI Конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине» 2024

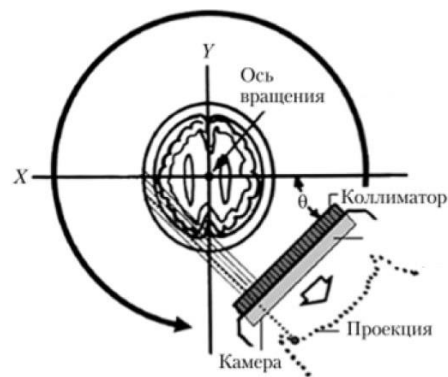
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография



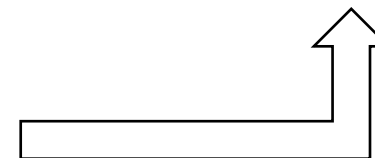
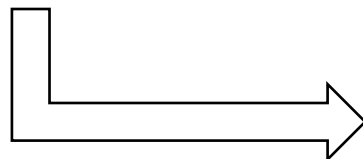
Ввод РФП



Обработка



Сбор данных



Математическая модель

Рассматривается модель сбора данных:

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i \text{ или } Af = g.$$

f_j - количество гамма-квантов, испущенных j -м вокселем тела ($j = 1, \dots, 1507328$),

g_i - количество гамма-квантов, зарегистрированных i -м пикселем детектора ($i = 1, \dots, 1413120$),

a_{ij} - случайный оператор.

Здесь f_j - это ненаблюдаемые пуассоновские случайные величины с неизвестными интенсивностями \bar{f}_j , а g_i - наблюдаемые пуассоновские случайные величины с неизвестными интенсивностями \bar{g}_i . Эти интенсивности связаны системой линейных уравнений

$$\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j = \bar{g}_i,$$

где \bar{a}_{ij} - это вероятность того, что гамма-квант, испущенный j -м вокселем, будет зарегистрирован i -м пикселем детектора. Вероятности \bar{a}_{ij} образуют системную матрицу, которая считается известной.

Математическая модель

Проблема реконструкции ОФЭКТ-изображений состоит в нахождении \bar{f}_j по заданным \bar{a}_{ij} и g_i и относится к классу **обратных некорректных задач с пуассоновскими данными**.

Решение обратной задачи

Для решения таких обратных задач с пуассоновскими данными в работах [1,2] был предложен алгоритм MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization):

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_i \bar{a}_{ij}} \sum_i \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}$$

Алгоритм MLEM имеет медленную сходимость, поэтому на практике используется его ускоренная версия, известная как алгоритм OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization).

[1] Shepp, Larry A. and Yehuda Vardi. "Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography." IEEE Transactions on Medical Imaging 1 (1983): 113-122.

[2] Lange K, Carson R. EM Reconstruction Algorithms for Emission and Transmission Tomography. Journal of Computer Assisted Tomography.8(2). Pp. 306-316 April @ 1984 Raven Press, New York

Задачи ОФЭКТ

Ранние задачи:

- Основной акцент был на **качественной визуализации** — обнаружение и локализация опухолей.

Современные задачи:

- Сегодня основная цель — **количественная визуализация** [3]: точная количественная оценка накопленной активности радиофармпрепаратов в опухолевых очагах (Standardized Uptake Value (SUV)). Такая оценка может служить онкомаркером для определения степени тяжести заболевания.

[3] Dickson JC, Armstrong IS, Gabiña PM, Denis-Bacelar AM, Krizsan AK, Gear JM, Van den Wyngaert T, de Geus-Oei LF, Herrmann K. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Mar;50(4):980-995. doi: 10.1007/s00259-022-06028-9. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36469107; PMCID: PMC9931838.

Актуальность

Преимущества получения количественной оценки методом ОФЭКТ/КТ:

- Большой выбор радиофармпрепаратов;
- Низкая стоимость процедуры.

Для перехода к точной количественной оценке требуется множество исследований и эталонные данные для сравнений. Поскольку клинические исследования (*in vivo*) не предоставляют такие данные, а проведение экспериментальных исследований (*in vitro*) с физическими фантомами ограничены радиационной нагрузкой на исследователей и высокой стоимостью, значительные усилия направлены на развитие **методов математического моделирования и виртуальных клинических испытаний** (*in silico*) с использованием цифровых двойников [4,5].

[4] Нестерова, А.В., Денисова, Н.В. (2022) "Подводные камни" на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. Журнал технической физики, 92 (7) 1018 doi:10.21883/jtf.2022.07.52659.331-21.

[5] Денисова Н.В., Нестерова А.В., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Красильников С.Э., Усов В.Ю. Разработка программных средств математического имитационного моделирования на основе клинических данных и фантомных исследований для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ГМПАО // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 106–117. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-106-117

Цель

Изучение влияния размеров опухолей и параметров протокола обследования ОФЭКТ/КТ на точность количественной оценки.

Методы

Математическое моделирование и имитационные численные эксперименты.

Моделирование ОФЭКТ/КТ

Исследования выполнены с использованием адаптированного программного комплекса «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ» [6,7].

Моделирование повторяет этапы процедуры ОФЭКТ/КТ:

1. Математический фантом, имитирующий распределение РФП («цифровой двойник»).
2. Генерация проекционных данных («виртуальный томограф»).
3. Решение обратной задачи реконструкции концентрации РФП с использованием итерационного алгоритма OSEM.
4. Оценка качества реконструированных изображений различными методами.

[6] Денисова Н.В. Математическое имитационное моделирование в ядерной медицине для оптимизации диагностической точности метода ОФЭКТ/КТ. Медицинская физика 2023 No3 с. 45-62 DOI: 10.52775/1810-200X-2023-99-3-45-62

[7] Денисова Н.В., Гурко М.А., Колинко И.П., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Виртуальная платформа для имитационного компьютерного моделирования радионуклидной визуализации в ядерной кардиологии. Сравнение с клиническими данными // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, No 4. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

Фантом

Используется цифровой двойник физического стандартизированного фантома NEMA IEC, который широко применяется в клинической практике. Этот фантом содержит шесть сфер разного диаметра, имитирующих опухолевые очаги.



Рис. 1. Фантом NEMA IEC с шестью вставками диаметром 10, 13, 17, 22, 28 и 37 мм.

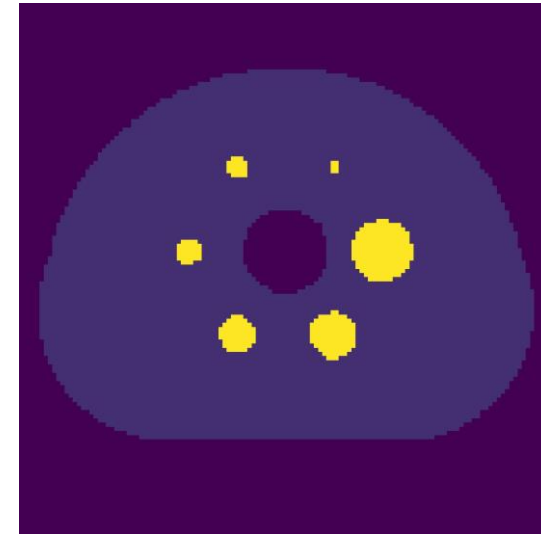


Рис. 2. Сечение математического аналога фантома NEMA IEC.

Количественная оценка реконструированных изображений

Рассчитывается коэффициент восстановления (recovery coefficient (RC)):

$$RC_{max} = \frac{A_{measured(max)}}{A_{true}}$$

где $A_{measured(max)}$ - максимум измеренной активности в области интереса на реконструированном изображении, A_{true} - истинное значение активности в известной области.

Значение коэффициента, равное 1, указывает на корректное значение коэффициента $SUV_{(max)}$.

Валидация

Валидация программы проведена на экспериментальных данных исследований [8,9] с использованием физического фантома NEMA IEC.

Для расчетов были использованы аналогичные параметры: 120 проекций, 4 подгруппы в алгоритме реконструкции OSEM, отношение концентрации сферической/фоновой активности 8:1, сглаживающий фильтр, и рассчитан коэффициент восстановления (RC_{max}) для всех сфер на каждой итерации:

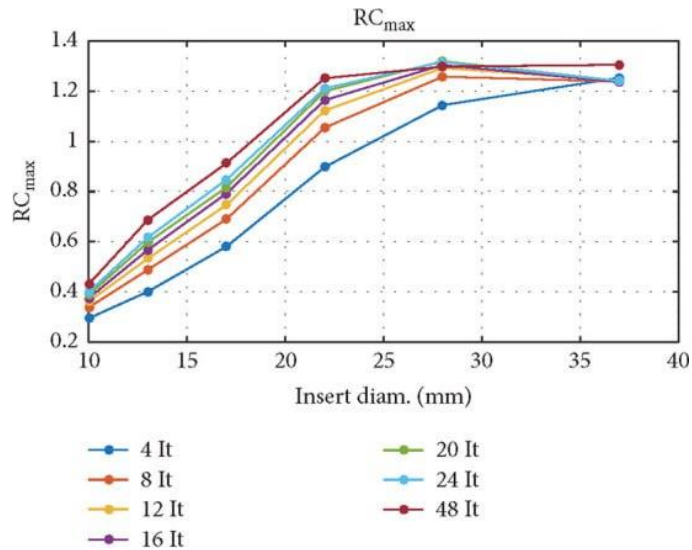


Рис. 3. Коэффициенты восстановления (RC_{max}) для концентрации активности в 6 сферических вставках фантома тела NEMA/IEC NU, рассчитанный в работе [8].

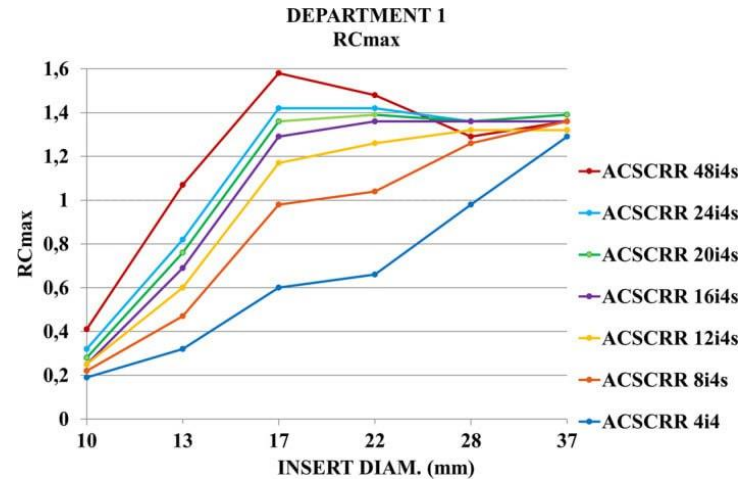


Рис. 4. Коэффициенты восстановления (RC_{max}) для концентрации активности в 6 сферических вставках фантома тела NEMA/IEC NU2, рассчитанный в работе [9].

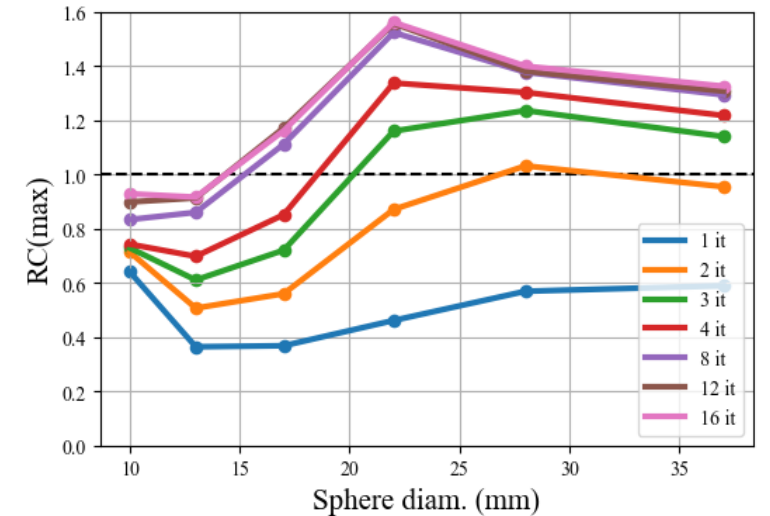


Рис. 5. Коэффициенты восстановления (RC_{max}) для концентрации активности в 6 сферических вставках фантома тела NEMA IEC, рассчитанный с помощью ПК «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ».

[8] Gnesin S, Leite Ferreira P, Malterre J, Laub P, Prior JO, Verdun FR. Phantom Validation of Tc-99m Absolute Quantification in a SPECT/CT Commercial Device. Comput Math Methods Med. 2016.

[9] Piwowarska-Bilska H, Supińska A, Birkenfeld B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging? EJNMMI Phys. 2022.

Численные эксперименты

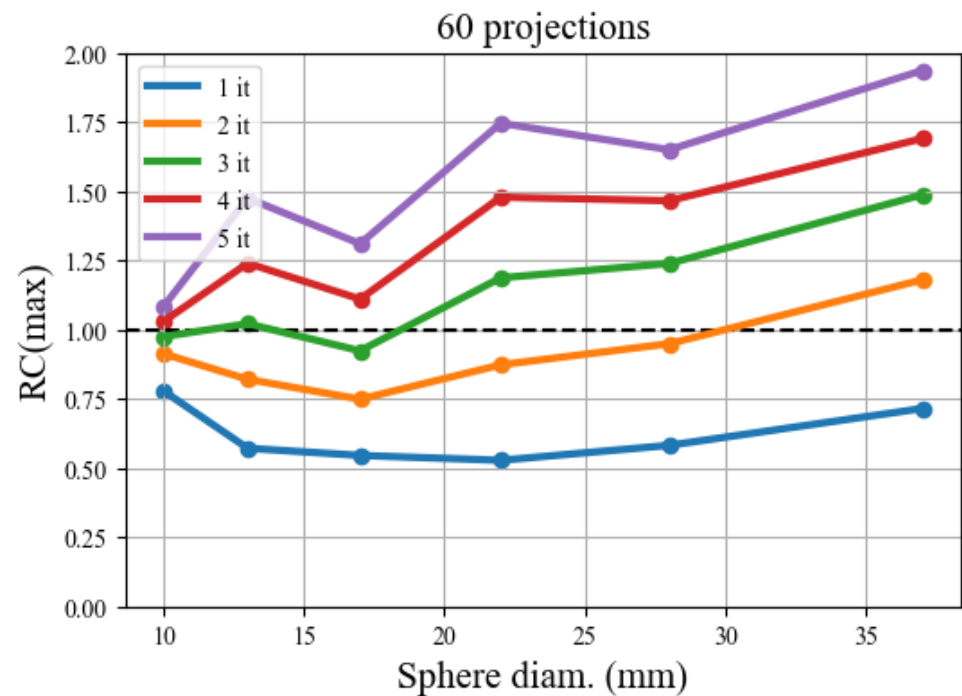
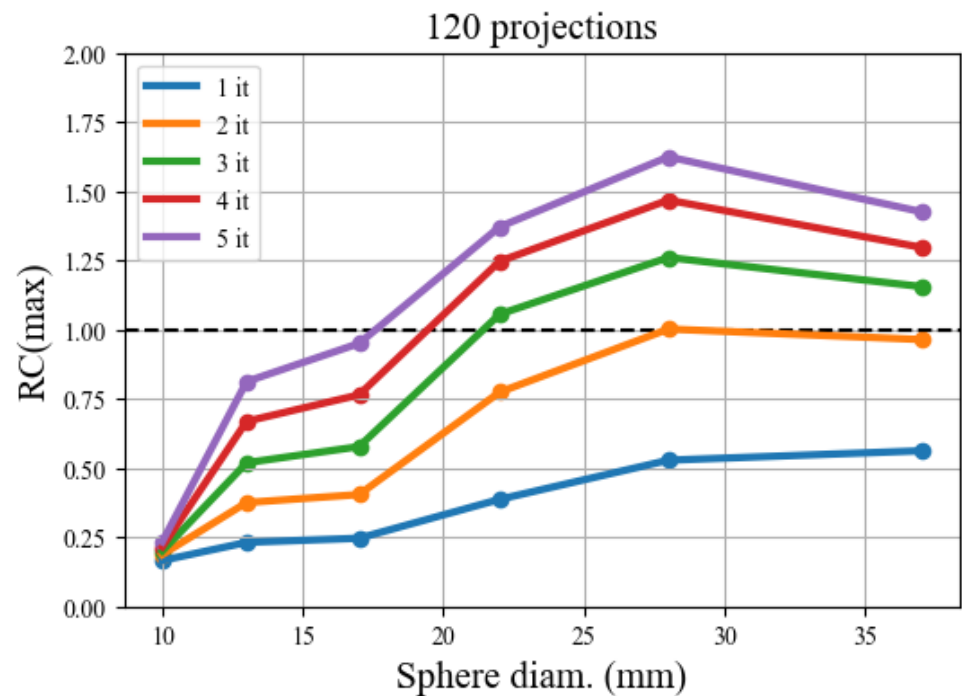
В численных экспериментах варьировались параметры опухоли и протокола обследования:

- Число проекций;
- Число подгрупп алгоритма реконструкции;
- Отношение концентрации сферической/фоновой активности;
- Число зарегистрированных импульсов;
- Число итераций.

Это позволило провести более широкие исследования по сравнению с клиническими и экспериментальными исследованиями.

Численные эксперименты

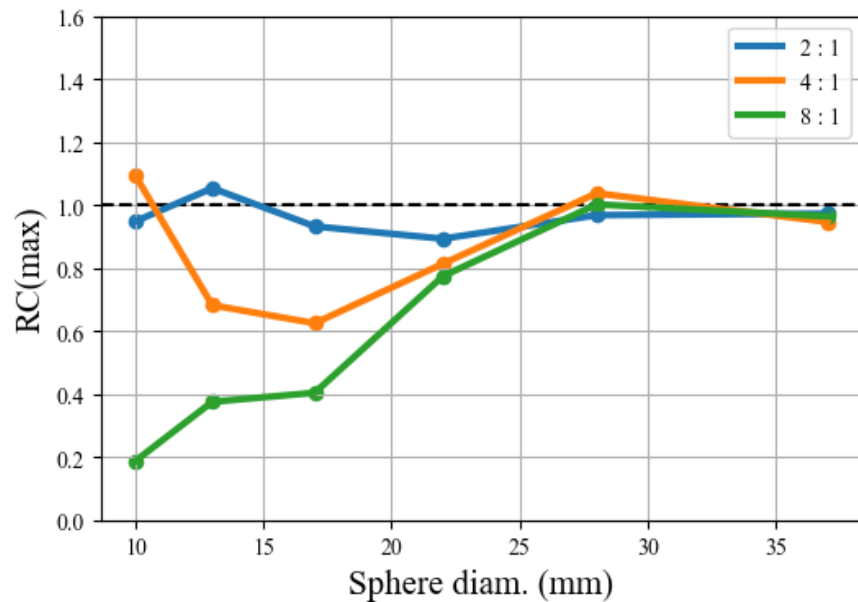
Коэффициент восстановления (RC_{\max}) в зависимости от числа проекций:



Остальные параметры реконструкции: 4 подгруппы алгоритма реконструкции, отношение концентрации сферической/фоновой активности 8:1, 5 млн зарегистрированных импульсов.

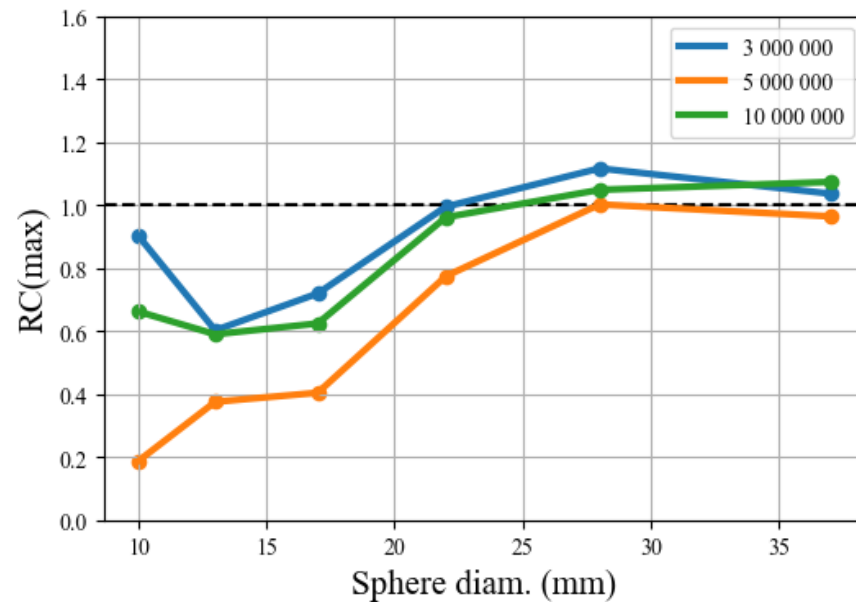
Численные эксперименты

Коэффициент восстановления (RC_{max}) в зависимости от отношения концентрации сферической/фоновой активности:



Остальные параметры реконструкции: 120 проекций, 4 подгруппы алгоритма реконструкции, 5 млн зарегистрированных импульсов, 2 итерации.

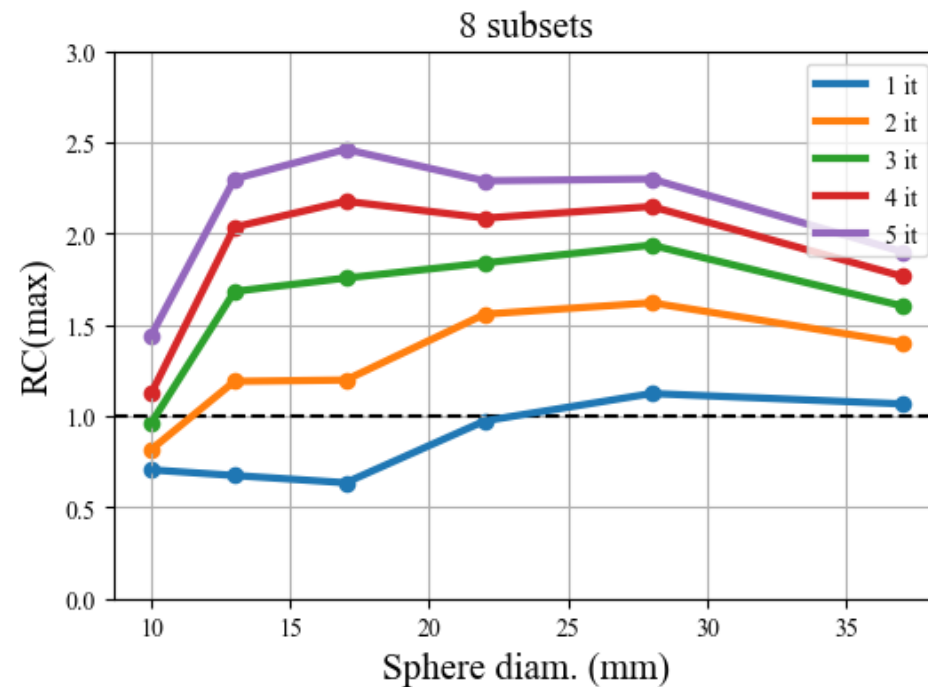
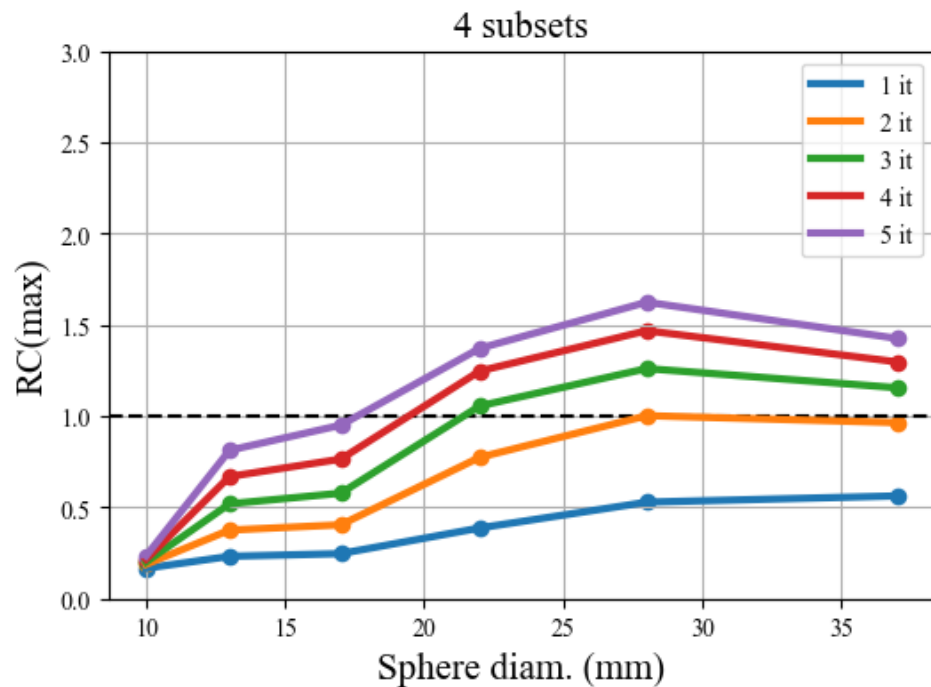
Коэффициент восстановления (RC_{max}) в зависимости от числа зарегистрированных импульсов:



Остальные параметры реконструкции: 120 проекций, 4 подгруппы алгоритма реконструкции, отношение концентрации сферической/фоновой активности 8:1, 2 итерации.

Численные эксперименты

Коэффициент восстановления (RC_{\max}) в зависимости от числа подгрупп алгоритма реконструкции:



Остальные параметры реконструкции: 120 проекций, отношение концентрации сферической/фоновой активности 8:1, 5 млн зарегистрированных импульсов.

Результаты

На основе выполненных исследований в качестве рекомендаций для наиболее часто используемых параметров в клинических случаях: 120 проекций, 4 подгруппы алгоритма реконструкции, мы предлагаем следующие итерации останова для получения более точных количественных оценок:

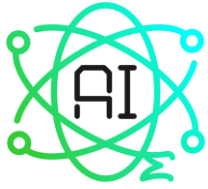
		Отношение концентрации опухолевой/фоновой активности		
		2:1	4:1	8:1
Диаметр опухоли (мм)	37	2	2	2
	28	2	2	2
	22	3	3	3
	17	2	5	5
	13	2	5	7
	10	-	-	-

Таб. 1. Рекомендуемое число итераций алгоритма OSEM.

Заключение

- Точность количественной оценки накопленной активности в опухолевых очагах значительно зависит от размера опухоли, уровня активности и параметров алгоритма реконструкции.
- Для малых опухолей (менее 20 мм) требуется индивидуальный подбор числа итераций для обеспечения более точных результатов.
- Использование единого протокола для реконструкции изображений малых и больших очагов не является оптимальным.
- Для повышения точности рекомендуется адаптировать количество итераций в зависимости от параметров опухоли и протокола обследования на основе данных, представленных в таблице 1.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института математики им. С.Л. Соболева СО РАН, проект FWNF-2024-0002 "Обратные некорректные задачи и машинное обучение в биологических, социально-экономических и экологических процессах".



ЛАБОРАТОРИЯ ИИ-ТЕХНОЛОГИЙ
МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНО ЭКОНОМИЧЕСКИХ
И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ



Спасибо за внимание!

Контакты:

Нестерова А.В. e-mail: a.nesterova@alumni.nsu.ru

Денисова Н.В. e-mail: nvdenisova2011@mail.ru

XVI Конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине» 2024

Список литературы

- [1] Shepp, Larry A. and Yehuda Vardi. "Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography." IEEE Transactions on Medical Imaging 1 (1983): 113-122.
- [2] Lange K, Carson R. EM Reconstruction Algorithms for Emission and Transmission Tomography. Journal of Computer Assisted Tomography.8(2). Pp. 306-316 April @ 1984 Raven Press, New York
- [3] Dickson JC, Armstrong IS, Gabiña PM, Denis-Bacelar AM, Krizsan AK, Gear JM, Van den Wyngaert T, de Geus-Oei LF, Herrmann K. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023..
- [4] Нестерова, А.В., Денисова, Н.В. (2022) "Подводные камни" на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. Журнал технической физики, 92 (7).
- [5] Денисова Н.В., Нестерова А.В., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Красильников С.Э., Усов В.Ю. Разработка программных средств математического имитационного моделирования на основе клинических данных и фантомных исследований для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ГМПАО // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023.
- [6] Денисова Н.В. Математическое имитационное моделирование в ядерной медицине для оптимизации диагностической точности метода ОФЭКТ/КТ. Медицинская физика 2023.
- [7] Денисова Н.В., Гурко М.А., Колинко И.П., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Виртуальная платформа для имитационного компьютерного моделирования радионуклидной визуализации в ядерной кардиологии. Сравнение с клиническими данными // Digital Diagnostics. 2023.
- [8] Gnesin S, Leite Ferreira P, Malterre J, Laub P, Prior JO, Verdun FR. Phantom Validation of Tc-99m Absolute Quantification in a SPECT/CT Commercial Device. Comput Math Methods Med. 2016.
- [9] Piwowarska-Bilska H, Supińska A, Birkenfeld B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging? EJNMMI Phys. 2022.