

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Kis Sándor Attila

Preklinikai vizsgálatokat szolgáló MiniPET kamera
működési paramétereinek analízise Monte-Carlo
szimulációs módszerrel



DEBRECENI EGYETEM

MOLEKULÁRIS ORVOSTUDOMÁNY DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2010

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	8
1.1. Célkitűzések	10
2. Irodalmi áttekintés	11
2.1. A PET-leképezési technika	11
2.2. PET-szimulátorok történeti áttekintése	12
2.2.1. Monte-Carlo alapú szimulátorok	13
2.2.2. EGS4 Code System	14
2.2.3. Geant	14
2.2.4. GATE	15
2.2.5. PeneloPET	15
2.3. Működési és a képalkotást befolyásoló paraméterek egységes szabályok szerinti meghatározása	16
2.3.1. Humán PET-kamerák működési és képalkotási tulajdonságainak meghatározására kidolgozott mérési szabványok	17
2.3.2. Kisállat PET-kamerák működési és képalkotási tulajdonságainak meghatározására kidolgozott mérési szabványok	18
2.4. Kisállat PET-berendezések	18
2.4.1. A kisállat PET-technika története, korai készülékek	18
2.4.2. A kisállat PET mai helyzete, a kereskedelmi forgalomban kapható kamerák	21
2.5. Kisállat PET-kamerák alkalmazása	24
3. Anyagok és Módszerek	27
3.1. A multimodális orvosi képfeldolgozást támogató, saját fejlesztésű szoftverrendszer	27
3.1.1. Volumetrikus szoftverkönyvtár (VPP: C++ Volumetric Library)	27
3.1.2. Adatfájlkezelő szoftverkönyvtár (MFF: Medical File Formats)	28
3.1.3. Vizualizációs szoftverkönyvtár (VVL: Visualization Library)	29
3.1.4. Adatgyűjtő szoftverkönyvtár (DAQ: Data Acquisition Library)	29

3.1.5. Képrekonstrukciós szoftverkönyvtár (REC: Reconstruction Library)	29
3.2. Monte-Carlo szimulációs szoftver- és hardverrendszer	30
3.2.1. A Geant/GATE szimulációs rendszer	30
3.3. Fejlesztői hardver és szoftver környezet	30
3.4. MiniPET-I kamera	31
3.4.1. Technikai és működési paraméterek.	32
3.5. MiniPET-II kamera	33
3.6. MiniPET programrendszer	35
3.7. A NEMA NU 4-2008 szabvány előírásai szerint végzett mérési protokollok	35
3.7.1. Térbeli felbontás	35
3.7.2. A kamera terhelhetőségének vizsgálata	37
3.7.3. Érzékenység meghatározása	38
3.7.4. Képmínőség vizsgálat	39
3.8. Biológiai mérések	41
3.8.1. Mérési protokollok	41
3.8.2. A MiniPET-II kamera működésének tesztelése állatmodelleken . .	42
4. Eredmények	45
4.1. Virtuális PET-szoftverrendszer kifejlesztése	45
4.2. Virtuális PET alkalmazása: a MiniPET-I kamera modellezése	48
4.2.1. Eseményszámlálási sebesség szimulálása	48
4.2.2. Koincidencia-eseménypárok időkülönbség eloszlásának szimulálása	49
4.2.3. Energiaspektrum szimulálása	50
4.2.4. Koincidencia-eseményszámlálási sebesség	51
4.3. A MiniPET-II működési- és képalkotási paramétereinek meghatározása .	52
4.3.1. Térbeli felbontás	52
4.3.2. Terhelési görbék vizsgálata és az 511 keV-es fotonok szóródásából származó koincidencia-eseményhányad meghatározása	53
4.3.3. A MiniPET-II kamera érzékenység meghatározása	56
4.3.4. Képmínőség vizsgálat	57

4.4. A MiniPET-II térbeli felbontásának és uniformitásának szimulációs úton történő elemzése	58
4.4.1. Térbeli felbontás összevetése a szimulációs eredményekkel	58
4.4.2. Kísérleti úton meghatározott és GATE szimulált képminőség paraméterek összehasonlítása	60
4.5. Biológiai mérések	62
4.5.1. PET-leképezéssel kapott képek és autoradiográfiás vizsgálatok képanyagának összehasonlítása.	62
4.5.2. Dinamikus PET-vizsgálatok időkarakterisztikájának meghatározása	63
4.5.3. Demonstrációs állatkísérletek tumoros egér és patkány modelleken	64
5. Megbeszélés	68
5.1. Saját eredmények kiemelése	72
6. Összefoglalás	73
7. Summary	74
8. Köszönetnyilvánítás	75
9. Internetes hivatkozások jegyzéke	76
10. Az értekezéshez felhasznált saját közlemények jegyzéke	78
10.1. Az értekezéshez felhasznált posztterek jegyzéke	78
11. Tárgyszavak	79
11.1. Tárgyszavak magyar nyelven	79
11.2. Tárgyszavak angol nyelven	79
12. Rövidítések és fogalmak jegyzéke	80
12.1. Informatikai rövidítések és fogalmak	80
12.2. Orvosbiológiai és PET-technikával kapcsolatos rövidítések és fogalmak .	81
13. Irodalomjegyzék	83
14. Függelék	92

Ábrák jegyzéke

1.	<i>A Web of Science adatbázisban található kisállat PET témájú publikációk száma, évenkénti összevetésben.</i>	24
2.	<i>MiniPET-I kamera előlnézeti képe. A négy detektormodul a forgatható detektor állványra van szerelve.</i>	31
3.	<i>MiniPET-I kamerával készült ^{18}F-FDG akkumulációs patkány agy vizsgálata. Az axiális metszeti képeket digitális agyatlasszal regisztráltuk.</i>	33
4.	<i>MiniPET-II kamera a szoftveresen mozgatható állattartó ágygal.</i>	33
5.	<i>Pontforrás pozíciók a térbeli felbontás meghatározásához a kamera henger alakú látóterében.</i>	36
6.	<i>A NEMA NU 4-2008 szabvány henger formájú patkány- és egér-fantomja. A bal oldali panelen a fantomok képe látható, míg a jobb oldalin a fantomok keresztmetszeti sematikus rajza. Piros szín a radioaktív folyadékot tartalmazó furatot, a kék pedig a fantom polietilén testét jelenti. A jelölt méretek: patkány-fantom esetén $d = 50\text{ mm}$, $x = 17,5\text{ mm}$; egér-fantomnál: $d = 25\text{ mm}$, $x = 10\text{ mm}$.</i>	38
7.	<i>NEMA képminőség fantom technikai rajza.</i>	40
8.	<i>^{18}F-Fallypride MiniPET-II szkennerral meghatározott eloszlása a patkány agy egy axiális metszete mentén. A striátum, valamint egy szöveti háttér régióinak kijelölése a BrainCAD szoftver segítségével történt. A ROI-rendszer kijelölésére 20 iterációs ML-EM módszerrel rekonstruált képso-rozat egy reprezentatív koronális metszetét használtuk.</i>	42
9.	<i>^{18}F-FDG-vel injektált, tumoros egérmodell MiniPET-II felvételének axiális metszete. A kép jobb oldalán látható a kijelölt terület, melyet a dinamikus PET-vizsgálat során használtunk.</i>	43
10.	<i>A VPET működését bemutató folyamatábra. Az ovális alakzatok az egyes adatfájlokat, a téglalapok pedig a programokat szimbolizálják.</i>	47
11.	<i>A MiniPET-I kamera egyedi beütésszámának a látótéri aktivitástól való függése (GATE szimuláció a DAQS modullal, illetve a nélkül).</i>	48
12.	<i>A MiniPET-I kamera valós és szimulált (GATE+DAQS) terhelési görbéi.</i>	49
13.	<i>Időbélyeg különbségek eloszlása a kamera lineáris mérési tartományában. A piros vonal a szimulált, a kék téglalapok a mért adatokat szimbolizálják.</i>	49
14.	<i>Szimulált (piros görbe) és mért (kék téglalapok) energiaspektrumok.</i>	50

15. *Szimulált és mérésekkel meghatározott valódi koincidencia-eseményszám különböző forrás aktivitás értékeknél.* 51
16. *A pontszétterjedési függvény félértékszélességének függése a radiális távolságtól. A különböző színek különböző axiális forráspozícióra és a különböző rekonstrukciós módszerekre utalnak.* 52
17. *A pontszétterjedési függvény tizedértékszélességének radiális távolságtól való függése.* 53
18. *Egér fantommal mért terhelési görbék.* 54
19. *Patkányfantommal mért terhelési görbék.* 55
20. *A MiniPET-II kamera axiális tengely mentén mért érzékenységi profilja. A méréseket a kamera axiális tengelye mentén, a kristálygyűrűk felező-síkjaiba helyezett pontforrás pozíciók mellett végeztük. A kristálypozíció a detektorrendszer egyik végétől számított gyűrű-sorszámra utal.* 56
21. *A képminőség fantom reprezentatív axiális szeletei. Az ábra bal oldalán a fantom homogén részének, középen az „átszóródó hányad” meghatározásához használt részének, míg a jobb oldalán a különböző átmérőjű, ”forró rudak” rekonstruált képei láthatók.* 57
22. *A GATE szimulált és a MiniPET-II kamerával végzett méréssel meghatározott pontszétterjedési függvény félértékszélességének függése a radiális távolságtól. A pontforrás képeit FBP eljárással állítottuk elő, mindkét esetben azonos rekonstrukciós paraméterrendszert használva. Az ábrán a három ortogonális irányban meghatározott félértékszélességek átlaga látható. Kék színnel a Monte-Carlo szimulált, zölddel pedig a valós gyűjtés útján nyert adatok vannak ábrázolva.* 58
23. *A pontforrás FBP rekonstruált képei. A bal oldali képet valós mérés útján nyert, míg a jobb oldalt GATE szimulációval előállított adatok rekonstrukciójával hoztuk létre. Jól látható, hogy az uniformizálatlanság deformálja a rekonstruált képet, mivel egyes koincidencia-vonalak felülreprezentáltak. Az uniformizáció során a koincidencia-vonalakat, a rájuk jellemző, előzetesen megállapított faktorok felhasználásával súlyozhatjuk. Így előállítható az ábra jobb oldalán látható ideális kép.* 59
24. *ML-EM, iteratív eljárással rekonstruált pontforrás pontszétterjedési függvény félértékszélességének függése a radiális távolságtól. Zölddel a MiniPET-II kamerás méréssel kapott, kékkel pedig a GATE szimulációval nyert adatok láthatók.* 59

25.	<i>A képminőség fantom Monte-Carlo szimulált felvételének reprezentatív axiális szeletei.</i>	60
26.	<i>A MiniPET-II kamera mért és szimulált RC paramétereit.</i>	61
27.	<i>^{18}F-Fallypride-dal vizsgált patkányagy különböző modalitású, anatómiailag azonos koronális metszetei. A bal oldalon MiniPET-II, középen autoradiográfiás, a jobb oldalon pedig optikai felvétel látható.</i>	62
28.	<i>A striátum/háttérszövet ^{18}F-Fallypride halmozási arány változása az iterációs ciklusok számának függvényében.</i>	62
29.	<i>^{18}F-Fallypride-dal vizsgált patkányagy PET-felvételének különböző iterációs számmal előállított, a striátum-ot tartalmazó axiális metszetei.</i>	63
30.	<i>A ^{18}F-Fallypride-dal injektált patkány striátum halmozásának dinamikus vizsgálata. A-E panelek: a lista módú adatokból a különböző expozíciós idővel előállított dinamikus képsorozat analízisével nyert szöveti görbék, F panel: az öt görbe egyidejű ábrázolása ugyanazon koordináta rendszerben.</i>	64
31.	<i>Leukémiás, ^{18}F-FDG(a, d), valamint ^{11}C-metionin (b, e) traccerekkel vizsgált patkány MiniPET-II felvétele (az „a” és „b” panelek szagittális, a „d” és „e” panelek koronális metszetek). A jobb oldalon („c”, „f”) ugyanazon állat boncolási képei láthatók.</i>	65
32.	<i>Tumoros1 (középső panel) és kontroll (jobb oldali panel) patkányról készített ^{18}F-FDG akkumulációs képek (a b és c panelek felső szegmensei szagittális, az alsó szegmensek koronális metszeti képek). A metasztatikus parathymicalis nyirokcsomó ~ 0.8 mm átmérőjű, ami jól ábrázolódik a MiniPET-II felvételen.</i>	65
33.	<i>Máj karcinómás patkány ^{18}F-FDG és MRI felvételének képfúziója.</i>	66
34.	<i>CT felvétellel fuzionált ^{18}F-FDG patkány felvételek axiális metszetei.</i>	67

Táblázatok jegyzéke

1.	<i>Kereskedelmi forgalomban kapható, néhány kisállat PET-kamera működési- és képalkotási paramétere. A felső sorban a berendezés megnevezése mellett zárójelben a gyártót is feltüntettük.</i>	23
2.	<i>A MiniPET-I és MiniPET-II kamerák technikai- és működési paramétereinek összehasonlítása, a kereskedelmi forgalomban elérhető berendezések adataival.</i>	34
3.	<i>Biológiai méréseknél használt mérési protokollok.</i>	41
4.	<i>A VPET csomag elemei (lásd még a 10. ábra és a leírás)</i>	46
5.	<i>Különböző energiaablakokhoz tartozó, egér fantommal meghatározott NEC és valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség maximumok.</i>	54
6.	<i>A patkány-fantommal meghatározott NEC és valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség maximumai és maximum helyei különböző energiaablakok alkalmazása mellett.</i>	55
7.	<i>A MiniPET-II kamera fantom mérésekkel meghatározott terhelési görbéinek paraméterei 350 keV – 650 keV energiaablakkal.</i>	56
8.	<i>Az uniformitás teszt eredményei.</i>	57
9.	<i>A különböző átmérőjű „forró rudak” segítségével meghatározott „recovery” (RC) együtthatók.</i>	57
10.	<i>A kamera korrekciójának jóságáról tanúskodó SOR paraméterek és azok szórásai.</i>	57
11.	<i>A képminőség fantom MiniPET-II kamerával végzett és GATE szoftverrel szimulált leképzéshez rendelhető uniformitás paraméterek.</i>	60
12.	<i>A szimulált és mért SOR paraméterek összehasonlítása.</i>	61
13.	<i>A MiniPET-kamerák és a kereskedelmi forgalomban elérhető kis állat PET-kamerák technikai- és működési paraméterei.</i>	69

1. Bevezetés

A pozitronemissziós tomográfia (PET) az egyik legújabb, hatékony orvosi képalkotó eljárás, amely mintegy két évtizeddel ezelőtt vonult be a klinikai rutindiagnosztikába és sikerrel alkalmazható az orvostudomány különböző területein. Az eljárás alkalmazása során pozitronbomló radioaktív izotópokkal jeleznek megfelelő molekulákat (az így keletkezett termék megnevezése: nyomjelzett anyag, radiofarmakon, tracer), és azokat bejuttatják a vizsgálandó, élő szervezetbe. A vizsgálat céljának megfelelően megválasztott, jelzett molekulák élettani folyamatokban vesznek részt, aminek eredményeképpen valamilyen biológiai struktúrához kötődnek és ott felhalmozódnak. Az ily módon létrejövő radiofarmakon eloszlások általában karakterisztikus mintázatot mutatnak. Egyértelműen egy-egy szerv vagy az egész szervezet megváltozott funkcionális állapotára utal, ha ezek az eloszlások eltérnek az aktuális szerve jellemző referencia mintázattól. A rendkívül érzékeny PET-technika segítségével non-invazív módon lehet a szöveti biokémiai folyamatokat tanulmányozni [Bentourkia (2007)], ami lehetőséget nyújt különböző neurológiai és pszichiátriai kórképek [Masdeu (2006)], kardiológiai elváltozások [Takalkara (2005)] és rosszindulatú daganatok [Bar-Shalom (2003)] vizsgálatára. Ezzel a megbízható és hatékony klinikai diagnosztikai módszerrel nyerhető információk más diagnosztikai eljárások alkalmazásával igen ritkán pótolhatók. A biológiai kutatásokban az utóbbi évtizedekben megnőtt az in-vivo modellek jelentősége, ez azt eredményezte, hogy igény jelentkezett a laboratóriumi kisállatok in-vivo képalkotó technikákkal történő vizsgálatára. A humán PET-kamerák megfelelő felbontóképessége (kb. 4 mm) azonban nem biztosítja a kisállat vizsgálatokhoz szükséges milliméteres vagy az alatti térbeli felbontást. Ennek az igénynek a kielégítésére intenzív fejlesztések indultak a kilencvenes évek végén, a nagy felbontóképességű, dedikált kisállat PET-kamerák fejlesztésére. Ennek eredményeképpen jelentek meg az első kísérleti- [Bloomfield (1995)] , majd a kétezres években az első kereskedelmi forgalomban is elérhető eszközök. A kisállat PET-kamerák fejlesztése az évtized folyamán egyre szélesebb körűvé vált és egyre több csoport jelentkezett saját fejlesztésű eszközzel. Ezzel párhuzamosan megjelent annak az igénye, hogy a kisállat kamerák tipikus jellemzőinek (nagy térbeli felbontás, kis látómező, viszonylag alacsony érzékenység) meghatározására általános irányelveket dolgozzanak ki. Az igény kielégítése céljából dolgozták ki a NEMA NU 4 2008 mérési és kiértékelési protokoll gyűjteményt. Ma már a kisállat PET-kamerák működési paramétereinek és képalkotási tulajdonságainak meghatározása szinte kizárólag e szabvány szerint történik.

A PET-technikában, ezen belül a kisállat PET-témakörön belül is egyre általánosabbá vált a kifejlesztett kamerák adatgyűjtési folyamatainak különböző módszerekkel történő szimulációja. A PET mini-kamerák fejlesztése során a szimulációnak nemcsak az adatgyűjtés elemzésében van fontos szerepe, hanem az eszköz céljának leginkább megfelelő

geometria [Heinrichs (2003)], a legideálisabb kristályanyag [Rothfuss (2004)], legoptimálisabb feldolgozó elektronika és rendszerkomponensek [Clowes (2006)] kijelölésében is. Így a tervezett kamerának a képalkotó sajátosságai és a berendezés működési paraméter-rendszere anélkül is tanulmányozható, hogy a kamerát különböző konfigurációkban ténylegesen megépítenék. Költséghatékony módon megtervezhető és megépíthető a célnak (és értelemszerűen a rendelkezésre álló anyagi eszközöknek) leginkább megfelelő, optimális kiépítettségű PET-kamera.

Debrecenben a kilencvenes évek elején indult a PET-program, melyben a Debreceni Egyetem PET Centrumának munkatársai mellett tevékenyen részt vállaltak az ATOMKI szakemberei is. Az első diagnosztikai vizsgálatra 1994-ban került sor, és még abban az évben több mint száz további vizsgálatot végeztek el. Ez akkor úttörő jellegű volt, hiszen a környező országok egyikében sem volt még működő PET-program, és a debreceni kamera volt az egész közép-kelet európai régió egyetlen ilyen berendezése. Az eszköz működtetéséhez szükséges szoftvereszközök (adatgyűjtő-, rekonstrukciós- és kiértékelő programok) elkészítése szintén a PET Centrum szakembereire hárult. Hasonlóképpen, a régióban első kezdeményezésként indult 2001-ben egy nagy felbontóképességű kisállat PET-kamera (MiniPET-I) tervezése és megépítése. A PET Centrum részvételével megvalósított projektet egy NKFP pályázat finanszírozta. A megépített MiniPET I még nem rendelkezett „teljes-gyűrűs” detektorrendszerrel, a képi rekonstrukcióhoz szükséges vetületi képek előállítása 4 darab, 90 fokos geometriában elhelyezett (egyenként 20 x 20 db tűkristályt tartalmazó) detektormodul forgatásával volt biztosítható. A berendezés felbontóképessége 2 mm volt. Egy későbbi, 2006-ban induló, sikeresen elnyert NKFP pályázat támogatásával kifejlesztett, teljes detektor-gyűrűs MiniPET-II berendezés megépítését a közelmúltban fejeztük be és segítségével már elindultak az első biológiai projektek.

1.1. Célkitűzések

Ph.D munkatervem megfogalmazása során az alábbi, a MiniPET-I és MiniPET-II kamerák fejlesztéséhez kapcsolódó feladatok megoldását tűztük ki célul:

1. Egy olyan szoftver eszköz tervezése és megalkotása (Virtuális PET-kamera), amelynek segítségével analitikus és Monte-Carlo alapú szimulációval modellezhető a humán és a kisállat PET-kamerák adatgyűjtése. A feladat megoldása magában foglalja az eszköz szerves módon történő beillesztését az intézetünkben előzetesen kifejlesztett M3I (MultiModal Medical Imaging) szoftver keretrendszerbe.
2. A MiniPET-I kamera minőségi-technikai jellemzőinek és különböző működési paramétereinek meghatározása mérések és szimulációk segítségével. Az előzetesen kifejlesztett Virtuális PET rendszer illesztése a kamera sajátos adatgyűjtési protokolljához. A Virtuális PET működésének ellenőrzése valódi PET adatgyűjtéssel, valamint a mérési eredmények és a kamera funkcionális paramétereinek összehasonlításával.
3. A MiniPET-II kamera működési paramétereinek és képalkotási tulajdonságainak meghatározása NEMA NU 4-2008 szabvány gyűjtemény szerint. Az ehhez szükséges módszertani fejlesztések elvégzése az M3I keretrendszeren belül.
4. A MiniPET-II kamera alkalmazhatóságának valós biológiai mérések segítségével történő igazolása. Biológiai mérési protokollok kidolgozása.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A PET-leképezési technika

Az élő szervezetben kialakult radiofarmakon eloszlások meghatározásához a vizsgálat tárgyát képező rendszert gamma-fotonok észlelésére alkalmas detektorokkal veszik körül. A farmakont megjelölő radioaktív izotópok pozitronemisszióval bomlanak. A kibocsátott részecskék a radiofarmakont körbevevő szövetekben lefékeződnek és egy szöveti elektronnal „annihilációs” kölcsönhatásba lépnek. A kölcsönhatásban a pozitron-elektron pár helyett két, 511 keV energiájú annihilációs gamma-kvantum jelenik meg, amelyek a kölcsönhatás helyét igen jó közelítéssel egy egyenes mentén, egymással ellentétes irányban hagyják el. A radioaktivitás eloszlás rekonstruálásához ezeknek, az egyeneseknek (ún. koincidenca vonalaknak) a meghatározása jelenti a primer adatokat, tekintettel arra, hogy ezek az egyenesek jó közelítéssel áthaladnak az elbomlott radioaktív mag (a jelölt farmakon) helyén, hiszen a pozitronok szövetekben mért bolyongási hossza igen kicsi. A detektorrendszer jeleit feldolgozó elektronika segítségével kell kiválasztani azokat az összetartozó detektor párokat¹, amelyek egyidejűleg (néhány ns időn belül) 511 keV-es energiájú gamma-kvantumokat érzékelnek. A ténylegesen összetartozó, ún. „valódi” koincidenca jelek mellett a rendszerben egyedi (single) detektorjelek, valamint véletlen koincidenca események is előfordulnak. A képi rekonstrukciót meg kell, hogy előzze a letárolt koincidenca esemény párok számának korrekciója, amelynek során a koincidenca események listájából el kell távolítani a véletlen és a szórt koincidenca események hányadát. Az ily módon korrigált koincidenca események listájából meghatározzuk a koincidenca vonalankénti eseményszámot. Az így kapott eseményszám eloszláson ezután ún. uniformitás és elnyelési korrekciót hajtunk végre. Az uniformitás korrekció során a kristálytű párok által kijelölt koincidenca vonalak közötti detektálási határfok különbségeket korrigáljuk. Az elnyelés korrekcióval pedig a szöveti/fantom közeg gyengítés hatását lehet kompenzálni.

¹A detektorok (szcintillációs kristályok) a tanulmányozott rendszer körül gyűrű-szerű geometria szerint vannak elrendezve. Az egymás mögött elhelyezkedő gyűrűk detektorai egy henger palástjához illeszkednek, a gyűrűk egybe eső tengelye a centrális vagy optikai tengely. Az egyedi kristályok alakja általában hasonlítható, amelyek leghosszabb élei sugárirányba mutatnak. A kristályok a becsapódó fotonokkal kölcsönhatásba léphetnek, amit egy rövid idejű fényfelvillanás jelez. A fényfelvillanás intenzitása a lecsengési idő alatt e-ed részére csökken. A detektorok alkotta henger felületén az egyedi kristályok detektorblokkokba vannak rendezve (egy-egy blokk pl. 20 x 20 vagy akár 35 x 35 kristályt foglalhat magába), a blokk pedig egy helyzetérzékelő fotoelektron-sokszorozóhoz van optikailag illesztve, amelynek kimenetén megjelenő jelek alapján azonosítható a foton észlelését jelző kristály.

2.2. PET-szimulátorok történeti áttekintése

A PET-kamerák működési paramétereinek szimulációs úton történő meghatározása olyan módszer, amellyel már a kamera tervezési fázisában nagy pontossággal meg tudjuk becsülni az adott rendszerkomponensekből felépülő PET-kamera műszaki-technikai jellemzőit és így a teljesítőképességét. Ilyen módon a különböző konstrukciójú kamerák tényleges megépítése nélkül meghatározhatjuk egy-egy adott célnak legmegfelelőbb kamera geometriáját, detektor kristály anyagát, és optimalizálhatjuk az eszköz fejlesztési költségeit.

A PET-kamerák működési- és képalkotási paramétereinek becslésére szolgáló eljárásokat két csoportra oszthatjuk: analitikus eljárások és Monte-Carlo alapú szimulációk. A nukleáris technikákban alkalmazható Monte-Carlo szimulációkhoz igen komoly számítástechnikai háttér szükséges, ezért az első PET-kamerák megjelenésétől kb. tíz - tizenöt évig csak analitikus eljárások léteztek a kamerák működésének a modellezésére [Derenzo (1975); Hoffman (1976); Carroll (1980); Tanaka (1982)]. Ezek az eljárások természetesen a PET adatgyűjtés tényleges szimulációjára nem képesek, de bizonyos pontossággal képesek megjósolni a kamera kvantitatív jellemzőit, a térbeli felbontást, az érzékenységet és az energiafelbontást. Az analitikus módszerek több szempontból sem alkalmasak a lejátszódó adatgyűjtési lépések valósághű modellezésére. Nem tudják például számításba venni a gamma-fotonoknak a kristály anyagban történő Compton szóródását² és abszorpcióját [Lupton és mtsai., 1983], valamint a beteg/kisállat testében lejátszódó hasonló folyamatokat.

Monte-Carlo szimulációk segítségével lehet meghatározni a változók numerikus értékét vagy egy függvény numerikusan, esetleg konkrét analitikus módon megadott formáját (a PET leképezés esetében a detektor elemek egyedi vagy két detektor egyidejű “megszólalását” és ezen események eloszlását) olyan esetekben, amikor az eredmény (a “cél-függvény”) konkrét formája ismert törvényszerűségeknek megfelelő, de véletlenszerűen változó, sztochasztikus folyamatoktól függ. Ezeket az eseményeket általában olyan történés indítja el, amelynek különböző lehetséges formái vannak (esetünkben egy bomló radioaktív magot különböző irányokban, de meghatározott energiával elhagyó pozitron). A Monte-Carlo módszer lényege, hogy meghatározza egy-egy (minden jellemző konkrét numerikus értékével definiált) kezdő eseményt (esetünkben pozitron bomlást) követő folyamatokat, valamint a célfüggvény egy lehetséges értékét, amely a kezdő eseményt követő szukcesszív folyamatok (esetünkben az annihilációs gamma-fotonoknak a vizsgált élő rendszerben, valamint a detektorokban való kölcsönhatásai) eredményeként áll elő. Ennek során az egymást követő folyamatok jellemzőinek konkrét numerikus

²Gamma-foton elektronnal való kölcsönhatása. A foton energiája a szóródás eredményeként csökken, és terjedési iránya is megváltozik.

értékeként a rájuk vonatkozó, ismert eloszlásokból véletlenszám-generátor segítségével vett mintákat használja. A szimulációval nyert fizikai és/vagy matematikai mennyiség (PET leképezés esetén a detektált egyedi és koincidencia jeleket szolgáltató detektorok azonosítása és eloszlása) jellemzőinek megbízhatóságához igen nagyszámú esemény analízálása szükséges, ez magyarázza a kellően hatékony számítástechnikai támogatás igényét. A Monte-Carlo alapú szimulációknál az algoritmus nagyszámú gamma-foton útját követi végig, és a vizsgálati személyekben/kisállatokban lejátszódó eseményeknek megfelelően szimulálja a különböző foton-anyag kölcsönhatási folyamatokat. Emellett a valósághoz hűen modellezi a foton becsapódását a detektor szcintillátorába és emulálja a jel útját a feldolgozó elektronikán keresztül az adattárolásig. A szimuláció bemeneteként a (feltételezett) vizsgált beteg testének vagy a választott geometriájú fantomnak az aktivitás-eloszlása szolgál. További bemeneti paramétereket jelentenek a kamera geometriai jellemzői, a detektor fizikai tulajdonságai és a feldolgozó elektronika technikai adatai.

2.2.1. Monte-Carlo alapú szimulátorok

A Monte-Carlo alapú szimulátoroknak a leképezési paraméterek becslése mellett számos más alkalmazási lehetősége is van. Ezek közé tartozik a szórási korrekciós táblázat készítése és a gyűjtési protokoll optimalizálása [Buvat (2002)]. A szimulátor programcsomagok moduláris felépítésű rendszerek, a bennük található rendszerkomponensek három nagy funkcionális csoportra oszthatók fel. Az első kezeli a rendszer geometriai tulajdonságainak (a kamera méretei, a forrás térbeli elhelyezkedése és az aktivitás térbeli eloszlása) hatását a pozitronemisszió sajátosságaira (energia, idő és irány szerinti eloszlás). A második csoportban vannak a fizikai folyamatok, kölcsönhatások szimulációjáért (pozitron annihiláció, fotonszóródás, abszorpció, stb.) felelős modulok. A legutolsó csoportban találhatóak a különböző típusú koincidencia események számlálásáért, feldolgozásáért felelős szoftver komponensek, tulajdonképpen ezek a detektor és a jelfeldolgozó elektronika szimulációs megfelelői [Popescu (2004)].

A PET adatgyűjtés szimulációjára alkalmas programcsomagok egy részét nagy energiájú részecskefizikai vagy dozimetriai problémák vizsgálatára fejlesztették ki, ilyenek az EGS4 vagy a GEANT programok. A szimulációs szoftverek egy másik csoportja a dedikált PET (SPECT) modellezésére készült, ezek közé tartozik a GATE vagy PeneloPET. Az általános célú szimulátorok hátránya, hogy olyan opciókat is tartalmaznak, melyek a PET technika szempontjából érdektelenek (elektrontranszport, stb.), és amelyek a program méretét növelik, illetve felhasználásukat bonyolítják. Ezzel szemben a dedikált szimulációs szoftverek egyszerűbb felépítésűek, és a kezelésük is letisztultabb, mivel nem tartalmaznak a technika számára érdektelen opciókat.

Az alábbiakban összefoglalom néhány reprezentatív szimulációs csomag jellemző tulajdonságait.

2.2.2. EGS4 Code System

Ez egy 1985-ben megjelent, általános célú szoftver csomag, amely nagyenergiájú (akár TeV-os) elektron- és foton-transzport szimulációjára képes tetszőleges geometria mellett [Nelson (1985)]. A program minden egyes részecske pályáját követi, míg az le nem lassul egy előre definiált alsó sebesség értékre, vagy el nem éri a szimulált térfogat szélét. A futási idő optimalizálása szempontjából az EGS4 szimulációs lánc két részre osztott. Első lépésben a futáshoz szükséges fizikai paramétereket (hatáskeresztmetszet, stb.) számítja ki elméleti formulák alapján, és előkészíti ezeket a szimuláció számára. Ezután a program ezen adatok, és a felhasználó által megadott paraméterek alapján lefuttatja a szimulációt. Az EGS4 szimulációs csomag igen elterjedt volt a kilencvenes években, de részecske detektorok működésének modellezésére, egyes esetekben PET szimulációkra [Bevilacqua (1997)] még a mai napig is használják.

2.2.3. Geant

A Geant az EGS4 rendszerhez hasonlóan egy általános célú részecskefizikai szimulációs csomag, melynek legújabb verziója a 2000-ben kibocsátott Geant4 [Agostinelli (2003)]. Az utolsó verziót megelőző programok FORTRAN nyelven íródtak, a Geant4 verziót azonban már objektum orientált C++ nyelvre ültették át. A ma is folytatódó fejlesztést a CERN koordinálja és abban több mint 40 kutatóintézet és egyetem vesz részt. A csomag a fizikai kölcsönhatások széles spektrumát (elektromágneses, hadronikus és optikai folyamatok) képes igen széles energiatartományban (egyes esetekben 100 eV-tól, akár TeV-os nagyságrendig) modellezni. A Geant4 szerkezete erősen moduláris és hierarchikusan strukturált, egy kisállat gamma-kamera esetén például a forrást/fantomot, a kamera kollimátorait és a detektorok szcintillációs kristályait [Berthot (2001)] lekezelő modulok különíthetők el. A GEANT szimulációs szoftvercsomag rendelkezik talán a legelterjedtebb és egyben a legszélesebb alkalmazási területtel a jelenleg elérhető hasonló rendszerek között. Alkalmas többek közt nagy energiájú részecske-, mag-, detektorfizikai-, és orvosi fizikai kísérletek, részecskegyorsítók tervezéséhez szükséges szimulációkra, de vannak úrkutatási alkalmazásai is [Truscott (200)]. Előnyöket rejt magában, hogy számos intézet fejleszti és tartja karban, illetve, hogy igen széles körben használják. A programot alaposan tesztelték, számos alkalommal valós mérési eredményekkel validálták [Lechner (2007); Vidal (2008)].

2.2.4. GATE

Jelenleg a legelterjedtebb, speciálisan SPECT- és PET-kamerák adatgyűjtésének szimulációjára kidolgozott, nyílt forráskódú szoftver csomag³, mely az előző pontban bemutatott GEANT4 rendszerre épül (Geant4 Application for Tomographic Emission). Képes a rendszer dinamikus változóinak, mint a radiofarmakon aktivitás kinetikájának, a vizsgált test elmozdulásának, a kamera mozgásának, stb. pontos követésére [Santin (2002)]. A kód, amely a GEANT4 kereten belül implementált, sokszorosán validált fizikai modelleket tartalmaz, képes igen összetett kamera geometriákat is hűen modellezni. Nagy előnye ezeken kívül, hogy a szimulálásra összeállított rendszer vizuális megjelenítésére is alkalmas. A programot széles körben használják, ennek megfelelően kiterjedt levelezési listával és részletes dokumentációval rendelkezik. A fejlesztők gyakran rendeznek képzéseket a felhasználók számára, és orvosi képzőkonferenciákon is sokszor jelentkezik kurzusokkal. Az előzőek alapján elmondható, hogy a GATE csomag a ma elérhető legjobb, legkiforrottabb PET szimulációs eszköz.

2.2.5. PeneloPET

A PeneloPET szintén egy friss fejlesztésű, dedikált SPECT, PET szimulációs csomag, ami tulajdonképpen egy előzetesen kifejlesztett általános részecske fizikai (elektron, pozitron és foton anyagon való áthaladását néhány GeV-es energiatartományig modellezni képes) szoftver rendszer (PENELOPE) burkoló rendszere. A program két fő modult tartalmaz [Espana (2007)]. Az elsőben található a PENELOPE rutinok, melyek a bomlás során keletkező részecskék pályadatait és egyéb paramétereit legenerálják, majd ezeket átadják a második modulnak, mely beilleszti ezeket a PET/SPECT adatgyűjtés keretei közé, figyelembe véve a kamera geometriáját, detektorainak tulajdonságát és egyéb, a szimulált kamerára jellemző fizikai paramétereket (energiafelbontás, időablak-szélesség, időfeloldás, holtidő veszteség, stb.). A csomag 2006-ban jelent meg és egyelőre az előzőnél kevésbé elterjedt, így nem tesztelték olyan széles körben, mint például a GATE programot. Ez a megbízhatóság szempontjából mindenképpen hátrány. A PeneloPET erőssége viszont, hogy adott körülmények között ötször hatszor rövidebb szimulációs futási időt lehet vele elérni [Espana (2007)], mint a GATE csomaggal, miközben a kapott eredmények nagy pontossággal megegyeznek a valós mérésekből származóakkal.

A Monte-Carlo alapú szimulációs technika nagyon elterjedt a nukleáris medicinában használatos tomografikus leképzési technikával kapcsolatos területeken. Ezeknek az eszközöknek a fejlesztése fizikusok és informatikusok által intenzíven művelt kutatási terület. A fentebb felsorolt négy reprezentatív szimulációs csomagon kívül számos egyéb,

³Szabadon használható, másolható, terjeszthető, tanulmányozható és módosítható szoftver eszköz.

általános célra, valamint PET és SPECT modellezésre alkalmas programcsomag is létezik.

A PET/SPECT technikában használt szimulációs programcsomagok:

- általános célú
 - EGS4 (dozimetria)
 - MNCP (dozimetria)
 - ITS (nagy energiájú részecskefizika)
 - GEANT (nagy energiájú részecskefizika)
 - PENELOPE (nagy energiájú részecske- és fotonfizika)
- dedikált célú PET/SPECT
 - PETSIM
 - EIDOLON
 - PeneloPET
 - SIMSET
 - GATE

2.3. Működési és a képalkotást befolyásoló paraméterek egységes szabályok szerinti meghatározása

A humán PET-kamerák számának a növekedésével igény jelentkezett egy egységes mérési és feldolgozási eljárás-gyűjteményre. Ennek segítségével a különböző gyártók és kutató csoportok humán PET eszközeinek működési paraméterei és leképezési tulajdonságai megbízható módon összehasonlíthatók. Egy ilyen protokoll-gyűjteménynek a következő paraméter csoportok meghatározásához kell egységes utasítást szolgáltatni:

- térbeli felbontás
- kamera érzékenység
- a kamerával mért eseményszámlálási sebesség terheléstől való függésének vizsgálata
- a szórt és véletlen koincidencia események (az összes koincidencia esemény százalékában mért) részarányának meghatározása
- képminőség vizsgálat speciálisan megépített fantom segítségével.

2.3.1. Humán PET-kamerák működési és képalkotási tulajdonságainak meghatározására kidolgozott mérési szabványok

Az első humán PET működési és képalkotási tulajdonságainak meghatározásához kidolgozott mérési szabvány (MSZ) a kilencvenes évek elején jelent meg, az amerikai SNM (*Society of Nuclear Medicine*) társaság kezdeményezésére [Karp, (1991)]. Ez után röviddel a NEMA (*National Eletrical Manufacturers Association*) egyesület is hozzákezdett egy PET MSZ elkészítéséhez. Ebben a munkában az összes korabeli PET-kameragyártó és az előbb említett SNM két képviselője is részt vett. Átdolgozták az SNM szabványt és 1994-ben NEMA NU 2-1994 néven publikálták. A NEMA az Egyesült Államokbeli elektromos eszközöket gyártó vállalatokat (jelenleg több mint 450 taggal) tömörítő szervezet, amelynek joga van különböző MSZ-okat kidolgozni és a gyártóknak előírni, hogy az eszközeik paramétereit e szabványok alapján határozzák meg. Ilyen szabványok egyéb tomografikus és planáris képalkotó berendezésekhez is készültek, és ezek használata a világ más országaiban is elfogadott gyakorlattá vált. Az Európai Unió felkérésére szintén született egy dedikált mérésügyi szabvány (IEC, *International Electrotechnical Commission Standard*), azonban az abban leírtakat nem tekintik kötelezőnek (az Európai Unió országai is átvették a NEMA szabványok használatát).

A NEMA és az IEC standardok között számos ponton átfedés van, ugyanakkor a két rendszer több szempontból is lényegesen eltér egymástól (például a fantomok geometriájában, az adatgyűjtés folyamatában vagy az adatfeldolgozásban).

A NEMA NU 2 MSZ 1994-es publikálása után több olyan fejlesztés eredménye is megjelent a PET technikában, amely szükségessé tette a szabvány átdolgozását, frissítését. Ezek közül a legfontosabb a valódi háromdimenziós adatgyűjtési és képalkotási módszerek megjelenése, ami megkövetelte a 3D-s adathalmazok 2D-sre történő leképzésének szabályozását. A kamerák axiális látómezője is nagyobb lett, így a NEMA NU 2 1994-es MSZ-ben definiált fantom hosszát jelentősen (190 mm-ről 700 mm-re) növelték. Az átdolgozott (NEMA NU 2-2001) szabványban egy speciális fantomot vezettek be a kamerák képalkotási tulajdonságainak vizsgálatára.

A szabvány 2007-ben egy újbóli frissítésen esett át. Ennek oka az volt, hogy a megjelent korszerű szcintillációs kristály-anyagok⁴, mint például az LSO (lutécium-ortoszilikát) saját radioaktivitással rendelkeztek. Ez a tény megnöveli a véletlen koincidenciák számát, és több paraméter (érzékenység, szórt hányad) értékét is módosítja. Ezért a NEMA NU 2-2007 MSZ-ban bevezették az aktivitás koncentráció küszöböt [Jakoby (2009)], amely alatt a rendszer választását elsődlegesen a detektorok belső aktivitása határozza meg és nem a külső forrás aktivitás.

⁴Ionizáló radioaktív sugárzás hatására fény kibocsátására képes anyag. Az emittált fény hullámhossza tipikusan a látható fény tartományába esik, vagy ahhoz közeli.

2.3.2. Kisállat PET-kamerák működési és képalkotási tulajdonságainak meghatározására kidolgozott mérési szabványok

Annak ellenére, hogy a kisállat PET technika ma már több mint egy évtizedes múltra tekint vissza, a kisállat PET-kamerák számára hosszú évekig nem létezett dedikált MSZ. A gyártók és a fejlesztők természetesen meghatározták és publikálták az eszközök működési- és képalkotási paramétereit [Knoess (2003); Laforest (2004); Huisman (2007)], de azok meghatározása nem egységesített módon történt. A különböző gyártmányok hasonló adatainak összehasonlításakor ezért figyelembe kellett venni az adott paraméter meghatározásának módját. Ezen változtatott a 2008-ban megjelent NEMA NU 4-2008 kisállat PET MSZ, amely lényegében a humán diagnosztikában használatos PET-kamerák számára készített NEMA NU 2 (2007) szabvány kisállat berendezések számára módosított változata. A szabvány megjelenésétől csak rövid idő telt el, ezért napjainkig a kamerák publikált működési paramétereit csupán néhány esetben határozták meg e szabvány szerint [Bao (2008)]. Az első, NEMA szabvány szerint meghatározott adatok azt jelzik, hogy a jövőben a kisállat PET fejlesztők is a NEMA társaság által kidolgozott eljárásokat fogják követni a kamera paramétereinek meghatározása során.

2.4. Kisállat PET-berendezések

2.4.1. A kisállat PET-technika története, korai készülékek

A kilencvenes évek eleje óta a gyógyszerkutatásban egyre fontosabb szerepet töltenek be a különböző kórképek egér és patkány modelljei. E modellek alkalmazása csökkenti a gyógyszerfejlesztés idő- és költségigényét. A laboratóriumi kisállatok PET-vizsgálatára azonban nem alkalmasak a klinikai diagnosztikai céljára kifejlesztett PET-kamerák, mert azok térbeli felbontása lényegesen rosszabb (4 - 5 mm), mint a minimálisan szükséges 1,2 mm. A jobb felbontás érdekében a szcintillációs tűkristályok axiális és transzaxiális élhosszúsága a kisállat-vizsgálati célokra tervezett PET készülékben kisebb (jellemzően 1,2 mm), mint a humán kamerákban. Emellett a kisállat PET berendezésekben a tűkristályok jellemző hossza 10 - 12 mm (az axiális és radiális élhosszúság aránya kb. 0,1 szemben a humán PET-kamerák 0,2-0,3 értékével), ami megnövekedett DOI (Depth of Interaction) hatással szembeni érzékenységet eredményez. A kisebb (kamera) méret ugyanakkor azzal az előnnyel jár, hogy az annihiláció során keletkező pozitronok nem tökéletes kollimaritása kevésbé befolyásolja a képalkotást. Ez azzal kapcsolatos, hogy a pályájuk által bezárt szögnek a 180 fokos szögtől való eltérése a rövidebb koincidencia-vonalak miatt kisebb hibát eredményez [Larobina (2006)]. A humán és a kisállat PET-kamerák felépítése között lényeges eltérés csak a látótér-, a tűkristályok és a detektorblokk méretében tapasztalható. Az adatgyűjtés, a képrekonstrukció és a képfeldolgozás matematikai és

informatikai szempontból a két esetben összemérhető feladat. Ennek oka az, hogy bár a kisállat PET esetében kisebb a látótér, a kristálytűk száma és így a 3D koincidencia vonalak száma nagyságrendileg hasonló, azaz kb. ugyanakkora adatmennyiséggel kell dolgozni mind a két esetben.

Megközelítőleg tíz évvel ezelőtt jelentek meg az első dedikált, kisállatok vizsgálatára készített PET-kamerák. Az első ilyen eszköz, a RATPET [Bloomfield (1995)] a CTI PET System, Inc fejlesztésében készült el. A berendezés 16 detektor egységből áll, melyek 8 x 7-es mátrixba rendezett BGO (bizmut-germanát) tűkristályokat ($3,5 \times 6 \times 30 \text{ mm}^3$) tartalmaznak, a látómező axiálisan 50 mm, a detektorgyűrű átmérője pedig 115 mm. Az eszköz több gyenge ponttal rendelkezett, de ezek között a legjelentősebb az alacsony térbeli felbontóképesség (2,6 mm transzaxiális, illetve 4,6 mm axiális irányban), ami megkérdőjelezte a kamera használhatóságát valódi, biológiai projektekben.

Az elmúlt évek során több kísérleti kamerát fejlesztettek ki különböző kutató csoportok és a kereskedelmi forgalomban kapható kamerák száma is egyre nő, egyre jobb képalkotó képességekkel, fokozatosan jobb felbontóképességgel. Fentebb már utaltunk rá, hogy a dedikált kisállat kamerák konstrukciója, a rendszer komponenseinek működése hasonló a humán kamerákéhoz. Gyűrűbe rendezett detektorblokkokat tartalmaznak, melyek szcintillátor tűkristályokból és pozíció érzékeny fotoelektron sokszorozókból (*PS-PMT*) állnak és az eszközök 3D adatgyűjtésre is alkalmasak. A korai kamerák kristályelemeinek mérete jellemző módon 2 mm felett maradt, ami nagy volt a megfelelő felbontóképesség eléréséhez. Néhány konkrét típus, az első fejlesztésű kamerák közül:

- **MicroPET:** Az amerikai UCLA egyetemen kifejlesztett kisállat PET-kamera, amely szcintillátorként már nem BGO-t alkalmazott (mint a RATPET), hanem a kedvezőbb fizikai paraméterekkel rendelkező (magasabb fényhozam, rövidebb „lecsengési” idő) LSO (Lutécium-ortoszilikát) kristályt [Cherry (1996)]. Az eszköz 30 darab detektorblokkból áll (a detektorgyűrű átmérője 17,2 cm), ezek egyenként 8 x 8 kristályelemből épülnek fel és 64 csatornás PS-PMT-hez vannak optikailag csatolva. A MicroPET axiális látómezője igen korlátozott (18 mm), a centrális térbeli felbontása a látótér tengelyében 2 mm 3D FBP⁵ rekonstrukciót használva. Az eszköz érzékenysége 0,39 %, az alapértelmezett 250 keV – 650 keV energiaablak mellett.
- **YAPPET:** Az olaszországi Pisa város egyetemének kutatócsoportja fejlesztette ki, és az első közlemény közvetlenül már az ezredforduló után megjelent róla [Domenico (2001)]. Négy, radiális irányban állítható detektorblokkot tartalmazott, blokkonként 20 x 20 db., 2 x 2 x 25mm³-es YAP (Yttrium-aluminium-perovszkit)

⁵ *Filtered Back Projection* Analitikus képrekonstrukció.

kristálytűvel, Hamamatsu R2486 (16 x 16 anódszál) PS-PMT-kel szerelve. A kamera különlegessége, hogy egy-fotonos üzemmódban (SPECT) is képes működni, amihez a detektorblokkok elé ólom kollimátor lemezeket helyeznek. Az axiális látómező 40 mm-es. A radiális, tangenciális és axiális irányban mért térbeli felbontás centrálisan, FBP rekonstrukcióval 1,97 mm, 2,21 mm és 2,18 mm, iteratív (MLEM⁶) rekonstrukcióval pedig 1,52 mm, 1,62 mm és 2,1 mm [Del Guerra (2006)]. A kamera érzékenysége 1,7 %, 50 keV-os alsó energiavágási küszöb használata mellett. Ez az eszköz kereskedelmi forgalomban is elérhető.

- **A-PET:** Nagy axiális látóterű (116 mm), GSO (Gadolinium-ortoszilikát) szintillátort alkalmazó, kisállat PET-kamera. Összesen 14456 kristálytűt tartalmaz, melyek mérete egyenként $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ [Surti (2005)]. Az axiális, illetve transzaxiális irányú felbontóképesség, a NEMA NU 2-2001 standard szerint meghatározva, centrálisan 3,1 mm ill. 2,3 mm. A berendezés a nagy axiális látómező ellenére viszonylag alacsony érzékenységgel (0,7 %) rendelkezik. A kamerának létezik LSO kristályokkal szerelt változata is, amelynek jobbak a képalkotási paraméterei (a felbontás 2,3 mm és 2,4 mm es, az érzékenység 13 %-os).
- **ClearPET:** A több egyetem kutatócsoportjait magába tömörítő *Crystal Clear Collaboration* (CCC) kisállat PET-kamerája több újdonságot is tartalmaz [Ziemons (2004)]. A detektorblokkok kristályai radiális irányba kétrétegűek, egy réteg LSO, majd arra optikailag szorosan csatolva cériummal szennyezett LuYAP kristály. A két kristályban egymástól eltérő a becsapódó gamma-foton által kiváltott fényimpulzus "lecsengési" ideje. Minden egyes impulzusnak regisztrálva ezt a jellemzőjét, becslés adható arra, hogy a gamma-foton által kiváltott foto-effektus a kristályban milyen mélyen következett be. Ezzel az úgy nevezett *phoswitch* [Fuente (2008)] technikával a DOI-hatása csökkenthető. Az eszköz adatgyűjtési sémája is tartalmaz újdonságot. A detektor adatokat a blokkra szerelt FPGA (*field-programmable gate array*) kártyák digitalizálják és optikai kábeleken keresztül küldik az előfeldolgozó PC-kre, ahonnan tovább kerülnek a központi adatgyűjtő számítógépre. A kamera a detektorszám szempontjából több kivitelben (12, 16 és 20 detektorblokkos) is létezik, a 20 blokkos változatnál 4 egység csatlakozik egy PC-re. Az axiális látómező 110 mm és a tűkristályok mérete $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$, illetve 10 mm (radiális irányban) a 20 detektorblokkos változatnál. Az érzékenység 4,5 %-os (250 keV – 750 keV –os energiaablak mellett), az iteratív módszerrel végzett rekonstrukcióval meghatározott felbontás centrális pozícióban 1,3 mm-es [Roldan és mtsai., 2006].

⁶*Maximum Likelihood – Estimation Maximization* Iteratív képrekonstrukciós eljárás, mely során egy kiindulási képből iteratív paraméterbecslések útján jutunk el a valódi aktivitás eloszlás képig.

2.4.2. A kisállat PET mai helyzete, a kereskedelmi forgalomban kapható kamerák

Az előző pontban megemlített kamerákon kívül számos kutatócsoport fejlesztett ki kisállat kamerát és ma már több ilyen berendezés elérhető kereskedelmi forgalomban. A nagy, multinacionális gyártók (GE, Siemens és Philips) mellett több kisebb gyártó (Concorde Microsystem, stb.) is rendelkezik saját fejlesztésű készülékkel. A kamerák tűkristályainak a mérete mára jellemző módon 1,5 mm alá csökkent, aminek megfelelően az analitikus (FBP) rekonstrukciós módszerrel meghatározott centrális felbontóképességük is közelít az 1 mm-hez. Egyre inkább teret kap a multimodális technikák alkalmazása, megjelentek a (humán kamerákhoz hasonló módon, de időben néhány évvel később) az első komputertomográffal is ellátott eszközök. Ezek segítségével részletes anatómiai, morfológiai információval is kiegészíthető a kísérleti állatok funkcionális vizsgálata. Megjelentek az első olyan kamerák, melyek a DOI-hatást vagy *phoswich* típusú detektorral [Jung (2007)] vagy egyéb módon próbálják korrigálni. Néhány legelterjedtebb, kereskedelmi forgalomban kapható kamera jellemzői:

- **Explore Vista DR:** A GE által kifejlesztett, két detektorgyűrűs kamera, egyenként 18 phoswitch detektorblokkal (LYSO + GSO, cériummal szennyezve). Minden kristálytömb 13 x 13 kristáyelemet foglal magában 1,5 mm x 1,5 mm x 15 mm –es egyedi mérettel. A látómező axiális irányban 46 mm, a centrális felbontóképesség 1,4 mm, míg az érzékenység 4 %, 250 keV - 750 keV –os energiaablak mellett [Wang (2006)].
- **MicroPET Focus 120:** A Concorde Microsystem kamerája, mely négy gyűrűbe rendezve összesen 96 darab, LSO kristállyal ellátott detektoregységet tartalmaz. A detektorblokkonként 12 x 12-es mátrixba rendezett és optikai kábelon keresztül PS-PMT csövekhez csatolt kristálpixelek mérete 1,52 x 1,52 x 10 mm³. Axiális irányban a látómező hossza 76 mm. Az FBP rekonstrukcióval meghatározott felbontóképesség centrálisan, radiálisan és tangenciálisan 1,3 mm, illetve axiális irányban pedig 1,46 mm [Tai (2005)]. Az érzékenység 3,4 %, az energia vágási értékek pedig 250 keV - 750 keV voltak.
- **Inveon dedicated PET (DPET):** A Siemens cég kamerája, mely 64 detektorblokkot tartalmaz (négy gyűrűbe rendezve) és minden egyes modul 20 x 20 LSO kristálytűből (1,51 x 1,51 x 10 mm³) áll. Az axiális látómező a négy gyűrűs kivitelnek köszönhetően nagy, 127 mm-es. Térbeli felbontás a látótér közepén radiális, tangenciális és axiális irányok mentén 1,4 mm; 1,7 mm és 2 mm. A kamera érzékenysége kiemelkedő: 6.85 % (energiaablak: 350 keV - 700 keV) [Bao (2009)].

- **Philips MOSAIC:** A kamera kristályai nem különálló detektoregységekben vannak elhelyezve, hanem körkörösén 52 gyűrűben, melyek egyenként 278 GSO tűkristályt ($2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$) tartalmaznak [Surti (2005)]. A kamera 11,9 mm-es axiális látómezővel rendelkezik. A rendszer térbeli felbontóképessége centrálisan 2,7 mm, 2,8 mm és 3,4 mm (radiális, tangenciális és axiális irányban), ami még a kristályok méretéhez viszonyítva is gyenge. Az érzékenység szintén alacsony: 1,14 % (410 keV - 665 keV) [Huisman (2007)]
- **Quad-HIDAC:** A Quad-HIDAC kamera az egyetlen a piacon, amely HIDAC (High Density Avalanche Chamber) multianódos, gázionizációs detektorral szerelt. Az ilyen detektor előnye a nagy térbeli felbontás, hátránya viszont az alacsony érzékenység. A négy detektorblokk negyedköríves szektorokba van rendezve úgy, hogy azok tangenciálisan teljesen körbezárják a látómezőt. A blokkok, kivitelől függően, 4 illetve 8 HIDAC detektort tartalmaznak (összesen 16, illetve 32 db), melyek felülete 170 mm x 280 mm. A szemközti blokkok egymástól való távolsága 170 mm az eszköz axiális látómezője pedig 280 mm. A detektorok tulajdonságának köszönhetően a kamera felbontása (FBP rekonstrukcióval meghatározva) igen jó, minden irány mentén 1 mm; 1,8 %-os érzékenysége [Larobina (2006)] viszont alacsony, különösen, ha tekintetbe vesszük a nagyon jó geometriai hatásfokokat és a detektor blokkok nagy térfogatát. Az említett képalkotási paraméterek a 32 detektoros kamerára vonatkoznak.

Az előzőekben részletezett, kereskedelmi forgalomban elérhető kamerák néhány képalkotási paraméterét hasonlítja össze a 1. táblázat. Ebben az összehasonlításban a radiális irányú térbeli felbontás és az eszköz érzékenysége mellett feltüntettük a NEC^7 görbe maximumát és maximum helyét, valamint az egérfantommal meghatározott szórt hányadot. A NEC görbével a kamera terhelésfüggő jel per zaj viszonyát jellemezhetjük, a szórt hányad pedig a szórt koincidencia-események teljes eseményszámra vonatkoztatott arányát jelzi.

A kisállat PET/CT módszer elterjedése után jelenleg talán a legaktuálisabb fejlesztési irány a PET képalkotásnak újabb modalitással, nevezetesen az MR technikával történő kibővítése. Ehhez számos problémát meg kell oldani, melyek közül a leglényegesebb, hogy az MRI által használt erős mágneses térben a fotoelektron sokszorozók (PS-PMT) nem alkalmazhatók. Egy régebben használt módszer szerint a pozícióérzékeny PS-PMT csöveket a mágneses tértől távolabb helyezik el, amelyekhez optikai kábeleken keresztül

⁷*Noise Equivalent Count Rate* A kamera különböző típusú számlálási sebességeiből képzett paraméter, amely a idealiztikus körülmények között a kamera jel per zaj viszonyáról ad tájékoztatást. A NEC eredeti definíciója szerint a valós koincidencia-eseményszámok négyzetének a teljes koincidencia-beütésszámmal képzett hányadosa [Strother és mtsai., 1990].

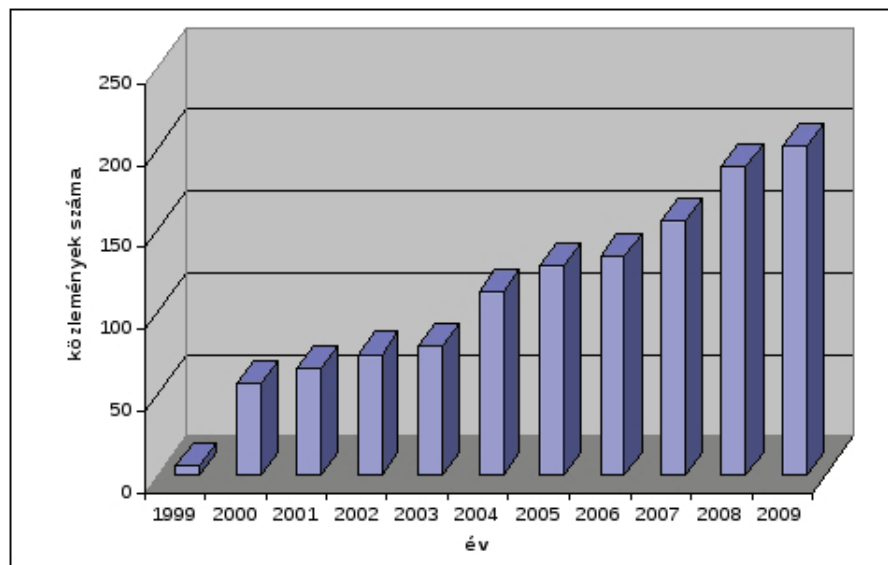
	Quad-HIDAC (O.P.S)	Mosaic (Philips)	Micropet Focus 120 (CTI)	Explorer Vista DR (GE)	Inveon DPET (Siemens)
<i>Térbeli felbontás (radiálisan)</i>	1,1 mm	2,4 mm	1,3 mm	1,4 mm	1,4 mm
<i>Érzékenység (abszolút)</i>	1,8 %	2,2 %	3,4 %	4 %	6,85 %
<i>NEC maximum, maximumpozíció (egérfantom)</i>	52 kcps 96 kBq/ml	350 kcps 1,7 MBq/ml	809 kcps 88 MBq	127 kcps 37 MBq	1670 kcps 130 MBq
<i>Szórt hányad (egérfantom)</i>	~35 %	9,6 %	12,3 %	26,6 %	8 %

1. táblázat. *Kereskedelmi forgalomban kapható, néhány kisállat PET-kamera működési- és képalkotási paramétere. A felső sorban a berendezés megnevezése mellett zárójelben a gyártót is feltüntettük.*

vezetik a szcintillációs kristályok fényimpulzusait [Slates (1999)]. Egy angol kutatócsoport e technika felhasználásával építette át a Siemens MicroPET Focus F120 kameráját [Lucas (2006)]. Az eszközbe egy 1 T-s mágneses terű MRI berendezést építettek, az LSO kristályok jeleit pedig 1,2 m hosszú fényvezető kábelekkel vezették el a PS-PMT-khez. A szcintillációs kristályok fényjelének erősítésére egy másik megoldás szerint a hagyományos PS-PMT-k helyett a mágneses térre kevésbé érzékeny lavina fotodiódákat, (*APD*, *Avalanche Photodiode*) [Pichler (1997)] használják. A technika felhasználásával már több kísérleti kamera is épült; a németországi Tübingeni Egyetemen egy 7 T-ás, Bruker ClinScan kisállat MRI berendezés köré építették a fejlesztők az LSO-APD detektorblokkokat tartalmazó PET-kamerát [Pichler (2006)].

További ígéretes lehetőségeket kínál a szilárdtest foto-erősítők (SiPM) ez irányú felhasználása, amelyek a APD-khez hasonlóan érzéketlenek az MR berendezések erős mágneses terére, de azoktól eltérően nem igényelnek nagy tápfeszültséget. Ezen kívül előerősítők használatára sincs szükség, mivel nagy kimenő jeleket szolgáltatnak [Espana (2009)].

Megtörténtek az első lépések az alacsonyabb költségű eszközök kifejlesztésének irányában is. Ilyen kamera a PETBox dedikált egér PET-kamera [Zhang (2009)], amelynek tervezésénél az alacsony ráfordítás mellett szempont volt a kompakt méret és a könnyű kezelhetőség. Ennek megfelelően a kamera detektorblokkjai BGO szcintillátor kristályokat tartalmaznak, mert azoknak alacsony az ára és további előny, hogy az 511 keV-os gamma-fotonokat nagy valószínűséggel abszorbeálják. Ez utóbbi körülmény magyarázza, hogy radiális irányban a hagyományos kamerákkal összehasonlítva rövidebb (5 mm) kristálytűket használhatnak. Az eszköz két, egymással szemben rögzített detektorblokkot foglal magában, amelyek csak planáris leképzést tesznek lehetővé. A kamera a kis méret, az egyszerű kezelhetőség és az alacsony ár miatt a kisebb kutatóhelyek számára is elérhető lehet.



1. ábra. A Web of Science adatbázisban található kisállat PET témájú publikációk száma, évenkénti összevetésben.

Az új fejlesztések alkalmazhatóságának megítéléséhez fontos a kamerák jósági paramétereinek NEMA NU 4-2008 szabvány szerinti meghatározása. E szabvány megalkotása előtt nem volt elérhető a kisállat PET-kamerák speciális feltételeihez illeszkedő MSZ. A különböző gyártók kamerájának a minősége ma már megbízható és reprodukálható módon összehasonlítható.

A kisállat PET-kamerákkal foglalkozó kutatások volumene ma is folyamatosan nő. A 1. ábra a Web of Science adatbázison monitorozott folyóiratokban, konferencia rekordokban közölt kisállat PET témájú publikációk számát mutatja be.

Az ezredforduló előtt évente egy-kettő, ma pedig közel kétszáz az évente megjelenő publikációk száma ebben a témakörben.

2.5. Kisállat PET-kamerák alkalmazása

A PET technika megjelenése előtt autoradiográfiát és/vagy a kimetszett szövetek gamma-számlálóval végzett mérését alkalmazták a szakemberek a radionuklid alapú kisállat modell vizsgálatoknál [Schnockel (2009)]. A két statikus vizsgálati módszer közös hátránya, hogy csak *post-mortem* alkalmazhatók, így egy adott kísérleti állat többszöri vizsgálatát nem teszik lehetővé. A PET leképezés in-vivo jellege ezzel szemben megengedi a tanulmányozott kisállatok ismételt és/vagy dinamikus vizsgálatát.

A tudományos irodalomban a legjelentősebb, kisállat PET technikát alkalmazó biológiai kutatási területek:

- neurológiai vizsgálatok
- onkológiai kutatások
- kardiológiai kutatások a gén expresszió képalkotó módszerrel történő elemzése
- új gyógyszerek fejlesztése.

A technikának a neurológiai kutatásokban való alkalmazását a megfelelő térbeli felbontású kamerák megjelenése tette lehetővé. Az 1,5 mm vagy annál jobb felbontás megengedi a patkány (leggyakrabban használt species) különböző cerebrális struktúráinak (pl.: striátum, thalamus, agykéreg stb.) más régióktól való elkülönítését. Reprezentatív kutatási témakörök a PET módszer neurológiai alkalmazásában:

- különböző agyi receptorok expressziója és ligand kötése [Burns (1999)]
- neuroprotektív és neurotoxikus faktorok hatásainak tanulmányozása neurodegeneratív betegség modellekben [Melega (2000)]
- a glükóz felhasználás időbeni változásának elemzése traumatikus agysérülések modelljeiben [Chatziioannou (2002)]
- kábítószeres agyi hatásai, a kiváltott neurológiai kórképek tanulmányozása [Dalley (2009)].

A kutatások jelentős hányada a dopamin rendszerre összpontosít, mivel számos, ehhez a rendszerhez tartozó receptorra specifikus PET ligand létezik és az érintett struktúrák dimenziójuk miatt könnyen ábrázolhatók a technikával.

Az onkológiai kutatásokban egyre jobban elterjed a különböző kisállat tumoros modellek felhasználása. Különböző humán tumorok szubkután és ortotopikus rágcsáló modelljei is elérhetőek. Sokfajta rákos megbetegedés modelljét hozták létre transzgenikus⁸ ege-
reken [Riemann (2008)]. A tumoros szövetek PET megjelenítése során legtöbbször a sejtek felgyorsult szénhidrát metabolizmusát, ezáltal a fluor izotóppal jelzett glükózanalóg molekula (¹⁸F-FDG) [Fischman (1993)] normálistól eltérő halmozását használjuk ki. Ezen kívül, a sejtek megnövekedett proliferációs szintje is nyomon követhető megfelelő marker segítségével (¹⁸F-FLT) [Buck (2003)]. Az egézt test leképezésre alkalmas, nagy axiális látóterű kisállat PET-kamerákkal monitorozhatók a metasztatikus folyamatok és

⁸Gén technológia segítségével módosított génállományú állat.

azonosíthatók a metasztázisok. A kisállat PET non-invazív volta miatt lehetővé válik a vizsgálatssorozatok kivitelezése ugyanazon állaton.

Számos kardiovaszkuláris kórkép vizsgálatához is elérhetők rágcsáló modellek. Kisállat PET-kamerák segítségével különböző kardiológiai paramétereket (ejekciós frakció, ventrikuláris térfogat, stb.) lehet meghatározni. Perfúziós vizsgálatoknál hasznos segédletet jelentenek az iszkémiás és infarktusos patkány modellek [Kudo (1999)]. A rágcsálók igen magas szívfrekvenciája miatt a nagy felbontású, kardiológiai PET képalkotást az elektrokardiogrammal (EKG) kapuzott eszközök megjelenése tette lehetővé [Schafers és mtsai., 2005].

Egy korszerű és gyorsan fejlődő kutatási téma a riporter gén expresszió PET módszerrel történő vizsgálata, mely a molekuláris biológiát ötvözi a nukleáris medicinával [Blasberg (2002)]. A technológia PET riporter gént használ a molekuláris biológiában használt zöld fluoreszcens fehérjéhez hasonlóan, amely valamilyen módon lokalizál egy előzőleg pozitronbomló izotóppal jelzett radiofarmakon molekulát [Gambhir (2000)]. Az eljárás elve az, hogy bizonyos módosított sejt típus a normálistól (fiziológiástól) eltérő gént expresszál. A gén terméke olyan enzim vagy receptor, amelynek szubsztrátja vagy ligandja egy pozitron-jelzett molekula. A pozitronbomló izotóp dúsulása a PET felvételeken in-vivo elemezhető, mert a kisállat PET-kamera válasza arányos a riporter gén expressziójával. A technika széleskörű alkalmazásai közé tartozik a primer daganatok, metasztázisok detektálása [Rogers (1999)], két sejtpopuláció kölcsönhatásának vizsgálata (immunrendszer és tumor sejtek), a gén terápia hatásosságának ellenőrzése [Herschman (2004)], stb.

A kisállat PET technika a gyógyszerek fejlesztésében is felhasználható. Az eljárás lehetővé teszi a pozitronbomló izotóppal jelzett kísérleti molekula transzportjának és kötődési helyének vizsgálatát. A célhelyen a molekula koncentrációja is meghatározható, ami elősegíti a jövőbeni gyógyszer humán dózírozásának meghatározását.

3. Anyagok és Módszerek

3.1. A multimodális orvosi képfeldolgozást támogató, saját fejlesztésű szoftverrendszer

A célkitűzésben vállalt fejlesztési feladatok elvégzéséhez a MultiModal Medical Imaging (M3I) keretrendszert használtuk [http1], amelynek kidolgozását, több egymásra épülő pályázati támogatás segítségével, a PET Centrum munkatársai kezdték el, majd a Nukleáris Medicina Intézet munkatársai folytatták. A keretrendszer kialakításának fő célja az volt, hogy a képkötés- és képfeldolgozás területén végzett fejlesztések eredményei ne csak egy-egy probléma megoldásaként szülessenek meg, hanem a kidolgozott szoftverkomponensek egy könyvtárrendszer elemeiként további projektekben is hasznosíthatóak legyenek. Az M3I csomag ennek megfelelően egy folyamatosan fejlődő, az orvosi képfeldolgozás teljes vertikumát lefedő szoftverrendszerre vált. Használata és bővítése a multimodális képfeldolgozási programok kidolgozása után a MiniPET fejlesztési projekt meghatározó tényezője lett.

Az M3I tagolása követi a képfeldolgozás folyamatát: *adatgyűjtés, képrekonstrukció, képfeldolgozás és vizualizáció*. Az egyes szoftverkönyvtárak e tagolásnak megfelelő adatstruktúrákat és algoritmusokat tartalmaznak.

3.1.1. Volumetrikus szoftverkönyvtár (VPP: C++ Volumetric Library)

A volumetrikus könyvtár tartalmazza a képfeldolgozás alapobjektumait⁹ és a fontosabb algoritmusait. Az objektumok:

- 2D-4D volumetrikus adatszerkezetek (metszeti és projekciós képek, volumetrikus képmátrixok és ezek dinamikus sorozata), melyek lehetővé teszik különböző típusú képelemek alkalmazását (byte, short, float, complex, vector, tenzor),
- elemi és összetett geometriai struktúrák (pont, szakasz, egyenes, sík, felület),
- ROI/VOI szerkezetek, agyatlasz-struktúrák,
- szöveti- és vérgörbék, különböző irányú profilgörbék, hisztogrammok.

Algoritmusok: fájl input/output műveletek (Analyze, DICOM és MINC formátumokra), mintavételezés, interpoláció és extrapoláció, 2D-4D simító szűrők, geometriai algoritmusok, pontrendszerek vagy 3D régiók egymásra transzformálását célzó regisztrációs

⁹Az alapobjektumok különböző (fajta) képek és struktúrák (egyszerű vagy összetett térelemek) definiálásához szükséges paraméterek együttesét tartalmazzák, valamint olyan módszereket, amelyek a numerikus paraméter értékekkel megadott objektum megjelenítését végzik.

algoritmusok, görbe és felületgenerálás, képekhez és görbékhez rendelhető statisztikai paraméterek meghatározása, stb.

3.1.2. Adatfájlkezelő szoftverkönyvtár (MFF: Medical File Formats)

A képfeldolgozó programok készítésekor törekedni kell a szabványos fájlformátumok alkalmazására. A PET fejlesztés során azonban előfordulnak olyan tárolási feladatok, amelyekre nincs elfogadott formátum, a legelterjedtebb szabványban, a DICOM-ban pedig nincs megfelelő támogatás az ilyen feladatok megoldására. E probléma áthidalására dolgoztuk ki a HDF5 [http2] formátumon alapuló, a PET technikához kapcsolódó speciális fájl-formátumokat és az azokat kezelő szoftverkönyvtárat. Az MFF ennek megfelelően az alábbi fájltypusok kezelését támogatja:

- **sd5:** Szkenner adatok tárolására szolgáló formátum. Tárolni képes az adott szkenner geometriai paramétereit, valamint az adatgyűjtéssel és a korrekciós eljárásokkal kapcsolatos adatokat.
- **lr5:** primer vagy feldolgozott mérési adatok tárolását és kezelését biztosító formátum, amely egyaránt támogatja a lista és a hisztogram módú adattárolást. Lista módban a mérés során keletkezett „single” események (továbbiakban események) és a koincidencia-párok jellemzőit lehet letárolni (beleértve az „időbélyeget”, az esemény bekövetkezésének időpontját). A tárolás az események lejátszódásának megfelelő sorrendben történik, ún. időszeletenként, egy vagy több adatfájlban. A hisztogram mód a lista módú vagy analitikus szimulátorral előállított adatokból a beütésszámoknak a
 - 3D koincidencia-vonalanként való összerendezése (a továbbiakban 3D LOR),
 - 3D projekciók¹⁰ szerinti összerendezése (a továbbiakban 3D PROJ),
 - 2D-re rebinnelt¹¹ 2D koincidencia-vonal beütésszám (a továbbiakban 2D LOR),
 - 2D projekciók¹² szerinti összerendezése (a továbbiakban 2D SINO) formátumok kezelését teszi lehetővé.

¹⁰3D koincidencia-vonalak, irány szerinti rendezése, aminek eredményeképpen a kiválasztott irányokra merőleges síkra vetített képek állnak elő.

¹¹Ennek a transzformációnak a során a 3D-s LOR sokaság minden egyes eleméhez hozzárendelünk egy olyan koincidencia-vonalat, amely valamelyik transzaxiális síkra illeszkedik. Ez a hozzárendelés különböző algoritmusok szerint történhet. Egy 2D koincidencia-vonalhoz rendelt koincidencia- eseményszám a kiválasztott 2D LOR-hoz rendelt (több) 3D koincidencia-vonal mentén észlelt eseményszámok összege.

¹²A 3D projekcióhoz hasonló transzformáció, de itt a transzaxiális szeletekben lévő (már rebinnelt) 2D koincidencia-vonalakat rendezzük irányok szerint. E transzformáció eredményeképpen minden kiválasztott irányhoz egy arra merőleges, egymásra vetített 1D beütésszám eloszlás áll elő. Számítógépes adatcsomagok továbbítása során használt protokollok.

- **sm5**: rendszermátrix tárolására kidolgozott formátum. Segítségével a nagy számításigényű 3D képrekonstrukcióhoz előállított rendszermátrix adatokat lehet kezelni.

3.1.3. Vizualizációs szoftverkönyvtár (VVL: Visualization Library)

Az orvosi képfeldolgozás kritikus része a megjelenítés. A korszerű, hardveres támogatásra épülő vizualizációs szoftverkönyvtár feladata a képek 2D- és 3D képfúziós megjelenítése, valamint az összetett, azaz képeket, felületeket és görbéket tartalmazó interaktív látvány előállítása. A VVL a VPP komponenseire épül. Biztosítja a Nokia cég Qt Development Tools [http4] könyvtárára épülő grafikus felhasználói felületbe ágyazott OpenGL [http3] alapú vizualizációt.

3.1.4. Adatgyűjtő szoftverkönyvtár (DAQ: Data Acquisition Library)

A PET fejlesztési projektek hívták életre a DAQ adatgyűjtő szoftverkönyvtárat. A MiniPET projekt speciális adatgyűjtési technológia kialakítását igényelte, hiszen e projektben a detektorokból érkező adatokat hálózati interfészen keresztül lehet elérni. Ennek megfelelően a DAQ-on belül egy szerver-kliens alapú klaszteres adatgyűjtési mechanizmust alakítottunk ki. Ez biztosítja az eseménycsomagok UDP- és TCP protokollokkal¹³ történő továbbítását a detektorok felől az adatgyűjtő- és jelfeldolgozó számítógép felé [Imrek, 2006]. A fejlesztés során egy speciális, ehhez a modellhez illeszkedő kommunikációs és szervezési protokoll kidolgozását is meg kellett oldani (*DAQ-protokoll*). Ez biztosítja a detektormodulok, a detektor állvány¹⁴, az ágy, valamint a PET-kamera üzemeltetését felügyelő számítógépek automatikus rendszerbe-szerveződését, a gyűjtési folyamat irányítását és naplózását.

3.1.5. Képrekonstrukciós szoftverkönyvtár (REC: Reconstruction Library)

A MiniPET fejlesztés fontos része a képrekonstrukciós módszerek implementálására alkalmas szoftverkönyvtár kialakítása. Kiemelt fejlesztési szempont volt, hogy a nagy számítási kapacitást igénylő módszerek számára szükséges párhuzamos számításokat is lehetővé tevő architektúrák (több magos rendszerek, klaszter¹⁵, GPU¹⁶, GPU-klaszter, szuperszámítógép) alkalmazhatóságát biztosítsuk. A könyvtár lehetővé teszi az analitikus, Filtered Back Projection (FBP) és iteratív (ML-EM, OSEM és RAMLA) eljárások

¹³Számítógépes adatsomagok továbbítása során használt protokollok.

¹⁴Elterjedt szóhasználat még a gantry, ami a PET detektorrendszer mechanikai vázát jelenti.

¹⁵Egymással nagy sebességű kapcsolatban lévő számítógépek hálózata.

¹⁶*Graphics Processing Unit* A grafikus vezérlőkártya központi egysége, amely az összetett grafikus műveletek elvégzéséért felelős.

3D és 2D módban történő használatát többmagos CPU rendszereken és GPU-klaszteren is. A rekonstrukciós algoritmusokon túl a REC-könyvtárban több olyan eljárás is elérhető, amely segítségével a 3D mérési adatok 2D-LOR vagy 2D-SINO formátumban tárolt mérési adatokká konvertálhatók.

3.2. Monte-Carlo szimulációs szoftver- és hardverrendszer

A korszerű detektortervezés nélkülözhetetlen eszköze a Monte-Carlo alapú szimuláció, amit a rendelkezésre álló számítási kapacitás függvényében lehet hatékonyan vagy kevésbé hatékonyan alkalmazni. A MiniPET projekt esetében a detektorépítésben használható kristálméretet és a kristálmátrix szerkezetét elsősorban a kiválasztott fotoelektron sokszorozó mérete határozta meg, így ezekhez kapcsolódóan nem alkalmaztunk szimulációt. A *párhuzamosan indított hardver- és szoftverfejlesztés* miatt azonban mégis szükség volt a szimulációs rendszer kiépítésére. A komplex PET szoftverrendszert ugyanis csak mérési adatok felhasználásával lehet kidolgozni, amit a hardverfejlesztési fázisban csak szimulált adatokkal lehet kiváltani. Ezen okok miatt a szoftverrendszer első verziója a MiniPET projekt esetében hamarabb elkészült, mint a komplex detektorgyűű. Az intézetben kialakított Monte-Carlo szimulációs rendszer a CERN-ben kidolgozott Geant4 [http5] szoftverkönyvtárra épülő GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*) [http6] rendszeren alapul (*lsd. Irodalmi áttekintés*).

3.2.1. A Geant/GATE szimulációs rendszer

A Linux klaszterre telepített programrendszer használatához a nagy számításigényű szimulációs folyamatok támogatása céljából speciális futtatási környezetet alakítottunk ki. E környezet segítségével egy feladatot időszakaszokra lehet bontani, így több időszakasz mérési folyamatának szimulációját egyidejűleg több gépen lehet futtatni. A párhuzamosításhoz egy feladatütemező szoftvert, az SGE [http7] rendszert (*Sun Grid Engine*) telepítettük. A kialakított Geant4-GATE-SGE szimulációs rendszerhez a számítási feladatok végrehajtásához egy saját fejlesztésű, a Virtuális PET csomag részét képező feladatkiosztó szoftvert készítettünk.

3.3. Fejlesztői hardver és szoftver környezet

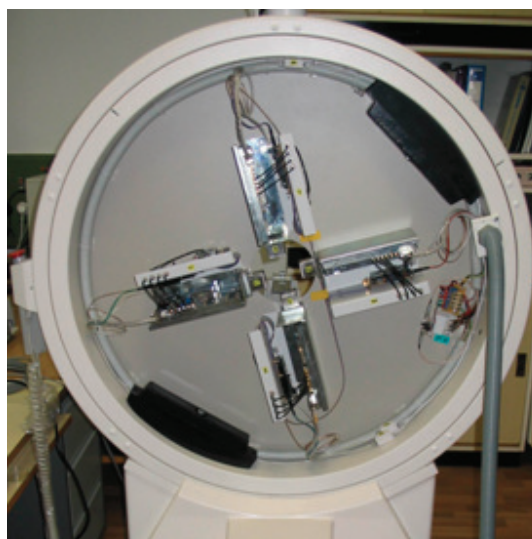
A PET fejlesztés speciálisan tagolt intézeti hálózat kialakítását igényelte. Az intézeti hálózatról le kellett választani a programfejlesztői hálózatot, valamint a klaszter alapú adatgyűjtést biztosító hálózatot. A leválasztásra azért volt szükség, mert a speciális, nagy adattranszporttal és számolási idővel dolgozó programok hibás működés esetén

hálózati és/vagy fájlérési zavarokat okozhatnak, ami az intézeti munkát jelentősen zavarhatja. A fejlesztői hálózat Linux *munkaállomásokat*, *fájlservereket*, valamint a *szimulációs klaszter gépeit* tartalmazza, az adatgyűjtő hálózatban pedig a *detektorok*, az *adatgyűjtő és a képrekonstrukciós serverek* találhatók. A nagy volumenű és hosszú futamidejű szoftverfejlesztést csak speciális programok, ún. „fejlesztést támogató eszközök” használatával lehet megoldani. Intézetünkben három ilyen rendszert üzemeltetünk:

- Forráskód archiváló és verziókövető rendszer (monotone [http8]) Ennek segítségével biztosítható a egyidejű fejlesztés, ezek eredményének összefésülése és a változások adatbázis szintű követése.
- Integrált dokumentációs és hibakövető rendszer (savane [http9]). E rendszer segítségével csomagok szintjén tagolva lehet a fejlesztési feladatokat kiosztani, a hibákat bejegyezni, a hibákkal és a javításokkal kapcsolatos leveleket és dokumentumokat rendezett módon követni.
- M3I web oldala [http1]. Az intézeti fejlesztések alapját képző rendszer web oldala, amely hozzáférhetővé teszi az érdeklődők számára a fejlesztés aktuális eredményeit, valamint az azokkal kapcsolatos publikációkat.

3.4. MiniPET-I kamera

A MiniPET I kamera (2. ábra) detektorrendszere négy detektortömböt tartalmaz, amelyek egy 93,6 mm átmérőjű, axiális tengely mentén forgatható detektor állványra vannak szerelve. A forgatásra megfelelő térbeli mintavételezés érdekében van szükség, mivel a négy detektortömb elemei nem képeznek teljes gyűrűt a látótér körül. A detektorblokkok egyenként 64 darab, 8x8-as mátrixba rendezett LSO (cériummal szennyezett lutécium-ortoszilikát) tűkristályból állnak.



A kristályelemek $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ méretűek, amelyeket 180 μm vastag fényvisszaverő LUMIRROR fólia választ el

2. ábra. *MiniPET-I kamera előlnézeti képe. A négy detektormodul a forgatható detektor állványra van szerelve.*

egymástól [http10]. A kristályblokkokat a Hamamatsu R8520-C12 típusú [http11] pozícióérzékeny fotoelektron sokszorozóhoz az optikai csatolást is biztosító szilikon zsírral [http12] rögzítettük. Az eszköz látómezőjének axiális hossza 17 mm. Az erősítőcsövek analóg jelét egy AD9433 típusú Nallatech kártya [http13] digitalizálja 125 MHz-es mintavételezéssel. A digitalizált adatokat a XILINX Virtex típusú FPGA modulban [http14] futó program dolgozza fel: elvégzi a jelfelismerést, a jelszint helyreállítást, az energia- és pozíciódekódolást és az időbélyeg előállítását. Az ilyen módon előállított 16 byte-os eseményformátumokat egy Microchip PIC 18F452 típusú [http15] mikrokontroller továbbítja az adatgyűjtő szerverhez UDP csomagokban. A detektormodulra integrált PIC kontroller az eseménycsomagok küldése mellett egy kommunikációs réteget is üzemeltet, amellyel egy DynDisc protokoll [Imrek, 2006] szerint lehet felvenni a kapcsolatot. Ez a protokoll teszi lehetővé a detektorok hálózatba szervezését és az adatgyűjtési folyamat szerver-kliens alapú vezérlését.

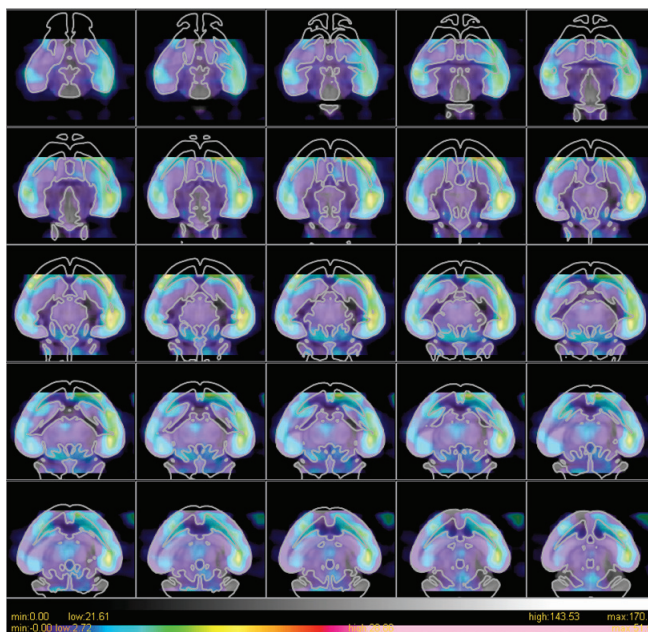
A detektor állvány forgatását és az adatgyűjtést egy hálózati alapú adatgyűjtő szerver végzi, a képrekonstrukciót pedig egy 3D ML-EM algorimust megvalósító szoftverrel lehet végrehajtani.

A MiniPET I kamera az NKFP-A1-2006-0017 projekt finanszírozásával készült el. A detektor állvány a Mediso Kft. ún. NanoSPECT [http16] állványából lett kialakítva. A detektormodult, az FPGA- és a PIC programokat az ATOMKI Elektronika osztályának munkatársai fejlesztették. Az adatgyűjtő, képrekonstrukciós és képfeldolgozó BrainCAD [http17] szoftverrendszer pedig a PET Centrum M3I rendszerével készült el.

3.4.1. Technikai és működési paraméterek.

A 4 detektorblokkból álló rendszerrel 4 méréssel (ezek között a detektor állványt 3 alkalommal, esetenként $22,5^\circ$ -kal elfordítottuk) lehet képrekonstrukcióra alkalmas adatgyűjtést végezni.

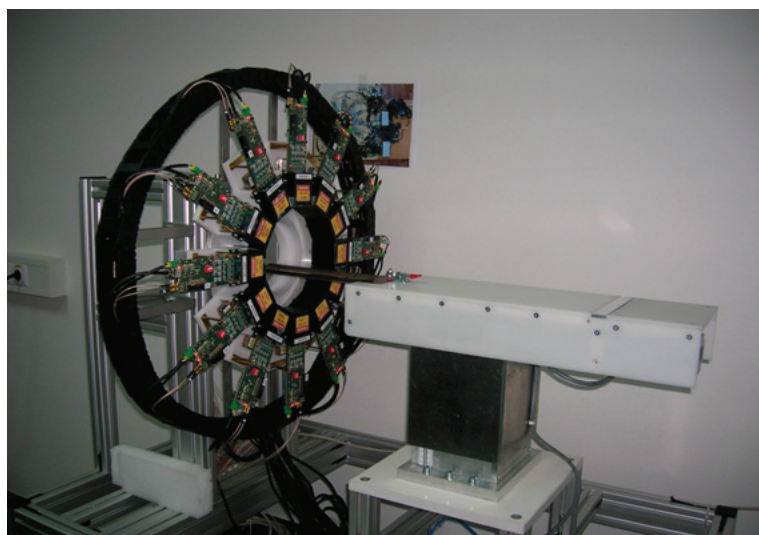
A képalkotáshoz szükséges forgatás, valamint a 17 mm-es, viszonylag kisméretű axiális látómező miatt a kamerát elsősorban a PET méréstechnika problémáinak tanulmányozására, demonstrációs célra lehet használni. Demonstrációs céllal végeztünk ugyan néhány biológiai próbamérést is (3. ábra), de komolyabb orvosbiológiai projektekben ezt az eszközt nem használtuk. A kamera fontosabb működési paramétereit a 2. táblázat tartalmazza.



3. ábra. *MiniPET-I* kamerával készült ^{18}F -FDG akkumulációs patkány agy vizsgálat. Az axiális metszeti képeket digitális agyatlasszal regisztráltuk.

3.5. MiniPET-II kamera

A kamera detektorrendszere 211 mm átmérőjű, 12 detektorblokkból álló gyűrű. A detektorblokkokban a gamma-sugárzást LYSO (cériummal szennyezett lutécium-ittrium-ortoszilikát) szcintillátor kristálmátrix és az optikailag hozzáillesztett Hamamatsu H9500 típusú [http18] pozícióérzékeny fotoelektron sokszorozó csövek detektálják.



4. ábra. *MiniPET-II* kamera a szoftveresen mozgatható állattartó ágygal.

A kristálytömbök egyenként 35 x 35 darab, 1.27 x 1.27 x 12 mm³ méretű és a gyártó által magas fényreflexiójú anyaggal összeragasztott kristályokból állnak. A kristályelemek

közötti távolság 0,08 mm. A kamera látómezőjének axiális hossza 47 mm. A detektorjeleket az ATOMKI Elektronikai osztálya által kifejlesztett négy csatornás adatgyűjtő kártyák digitalizálják 0,156 ns-os időfelbontással. A digitális jelek feldolgozása során a Xilinx Virtex-4 FX12 típusú [http19] FPGA modulok elvégzik az időbélyeg generálást, az energiaszámítást, a pozíció diszkriminációt, a jelalak azonosítást és a státusz ellenőrzést.

A fejlesztők az FPGA chipben egy PPC alapú, beágyazott Linux környezetet alakítottak ki. Ez az operációs rendszer biztosítja, hogy a detektorok teljes értékű számítógépként érhetők el hálózaton keresztül, szabványos hálózati protokollok szerinti kommunikációra képesek, és a detektormodulokon, mint számítógépeken saját fejlesztésű kommunikációs és adatgyűjtő programokat lehet futtatni.

	MiniPET-I	MiniPET-II	microPET Focus 120	Explore Vista DR	Inveon DPET
<i>gyűrűk</i>	1	1	4	2	4
<i>gyűrű átmérő(mm)</i>	84	211	147	118	161
<i>axiális látótér (mm)</i>	17	47	76	48	127
<i>detektor/gyűrű</i>	4	12	24	18	16
<i>kristály/detektor</i>	8 x 8	35 x 35	12 x 12	13 x 13	20 x 20
<i>kritályelem méret (mm³)</i>	2 x 2 x 10	1,27 x 1,27 x 12	1,52 x 1,52 x 10	1,55 x 1,55 x 15	1,51 x 1,51 x 10
<i>kristály anyag</i>	LSO	LYSO	LSO	LSO+GSO	LYSO
<i>centrális felbontás</i>	2	1,4	1,3	1,4	1,3
<i>érzékenység</i>	0,03 %	11,4 %	3,4 %	4 %	6.85 %
<i>uniformitás</i>	N/A	7,99 %	6-9 %	4 %	5,29 %
<i>NEC csúcs max. érték max. helye</i>	1,1 kcps (6 MBq)	55 kcps (39 MBq)	809 kcps (88 MBq)	127 kcps 37 MBq	1670 kcps 130 MBq
<i>szórt hányad (egér fantom)</i>	N/A	12,27 %	12,3 %	26,6 %	8 %

2. táblázat. A MiniPET-I és MiniPET-II kamerák technikai- és működési paramétereinek összehasonlítása, a kereskedelmi forgalomban elérhető berendezések adataival.

A MiniPET II kamera működési- és képalkotási paramétereinek (2. táblázat) meghatározása a Ph.D munka részét képezte, ezért a mérési folyamat ismertetése és a kapott eredmények értelmezése az Eredmény fejezetben található meg.

3.6. MiniPET programrendszer

Az alap-szoftverkönyvtárak (VPP, VVL, DAQ, MFF, REC) felhasználásával készült el az MP2 programrendszer, amely könyvtárkomponenseken kívül több célprogramot is tartalmaz. Ilyen célprogramok segítségével lehet elvégezni az adatgyűjtést, a rebinne-
lést, a képrekonstrukciót, valamint a PET technikához kapcsolódó, különböző korrekciók megfelelő algoritmusokkal történő kivitelezését.

3.7. A NEMA NU 4-2008 szabvány előírásai szerint végzett mérési protokollok

A MiniPET II kamera működési- és képalkotási paramétereinek meghatározását a 2008. év során megjelent, a kisállat PET-kamerák számára kidolgozott NEMA NU 4-2008 utasítás gyűjtemény szerint végeztük el. A Ph.D munka keretében a szabályzatban előírt mérési protokollok szerint jártunk el, a mérési adatok feldolgozását pedig saját fejlesztésű programokkal hajtottuk végre. Ebben a fejezetben a mérési protokollokat és a feldolgozáshoz készített szoftver-modulokat ismertetjük. A szabvány a kamerák jósági paramétereinek meghatározását négy nagy csoportra bontja. Ezek a kamera

- térbeli felbontása
- terhelhetősége
- érzékenysége
- képalkotó jellemzőinek kvantitatív meghatározása.

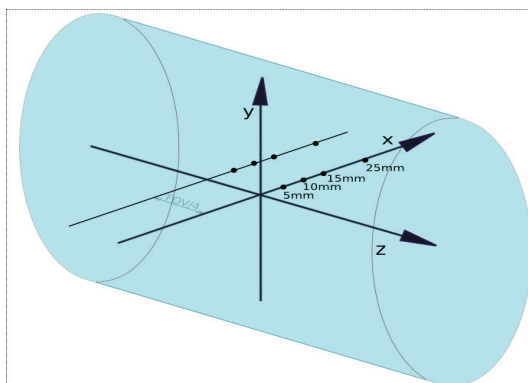
Az első három esetben szabványos SSRB¹⁷ és szinogramba rendező („*rebinnelő*”) valamint analitikus rekonstrukciós FBP (Ramlak szűrő felhasználásával, 0,9-es vágási frekvencia mellett) algoritmusokat használtunk. Az utolsó esetben az SSRB algoritmus mellett 20 iterációt tartalmazó ML-EM eljárást alkalmaztunk.

3.7.1. Térbeli felbontás

Adatgyűjtés és fantom. Méréseinket a látómező geometriai középpontjában és attól egynegyed axiális látómezőnyi távolságra (11,75 mm) radiális irányban 5 mm, 10 mm, 15 mm és 25 mm-re elhelyezett „pontforrással” végeztük (5. ábra). A pontforrás elkészítéséhez egy 0,3 mm-es belső átmérőjű kapillárisba nagy aktivitáskoncentrációjú ¹⁸F-FDG

¹⁷ *Single Slice Rebinning*: a 3D-s koincidencia-vonal tér leképzése, transzaxiális irányban elhelyezkedő 2D-s alterekre.

oldatot szívtunk fel, aminek hossza nem haladta meg a 0,3 mm-t. Az így előállított pontszerű forrás mérete minden szempontból megfelelt a NEMA szabványnak. Az adatgyűjtés kezdetekor a forrás aktivitása 34 kBq volt, ami 330 MBq/cm³ koncentrációnak felelt meg. A mérést 350 - 650 keV-os energia- és 3 ns-os koincidencia-időablak mellett, pozícióként 2 perc gyűjtéssel végeztük.



5. ábra. Pontforrás pozíciók a térbeli felbontás meghatározásához a kamera henger alakú látóterében.

Képrekonstrukció. A gyűjtött adatokból SSRB rebinnelés (210 különböző projekciós irány¹⁸ és 0,67 mm-es axiális szeletvastagság) után szűrt visszavetítéssel (FBP, Ramlak szűrőt alkalmazva, 0,9 vágási küszöb) készítettünk képeket.

Képfeldolgozás. A térbeli felbontás meghatározásához a Matlab szoftvercsomag segítségével készített program a NEMA szabványnak megfelelően határozza meg a szükséges paramétereket a következő módon. A program a pontforrás leképezése során nyert beütésszám adatokból azonosítja a maximális beütésszámhoz tartozó pixelt (P). Ezt követően a P-hez közeli pixeleken át az X, Y és Z tengelyekkel párhuzamos egyenesek mentén elhelyezkedő pixelekből és a hozzájuk tartozó beütésszámokból három (egy-egy X, Y és Z irányú) profilgörbe-sort generál. A P ponton átmenő 3 profilgörbe félértékszélességét jelölje $FWHM_x$, $FWHM_y$ és $FWHM_z$ ¹⁹. Az egyes egydimenziós profilgörbék maximumhelyei a statisztikai ingadozástól eltekintve általában a profilgörbének a P-hez legközelebbi pixeléhez tartoznak. A pontszerű forrásnak egy meghatározott (pl. Z) irányú válaszfüggvénye az ugyanilyen irányú profilgörbék összegzésével nyerhető. Az összegzést ki kell terjeszteni minden olyan profilgörbére, amelynek pixeli által meghatározott egyenes a kiválasztott (pl. Z) irányra merőleges (pl. X és Y) irányokban a megfelelő (pl. $FWHM_x$, ill. $FWHM_y$) félértékszélesség kétszeresénél közelebb van P-hez. A térbeli felbontóképességet az axiális, radiális és a tangenciális irányban meg-

¹⁸A 2D-s koincidencia-vonalak irány szerinti rendezése, azaz szinogramba történő leképezése során használt vetítési irányok.

¹⁹Ezek az értékek a szomszédos pixelek közötti lineáris interpolációval nyerhetők. A mm-ben megadott értékeket a pixelmérettel való szorzással kapjuk.

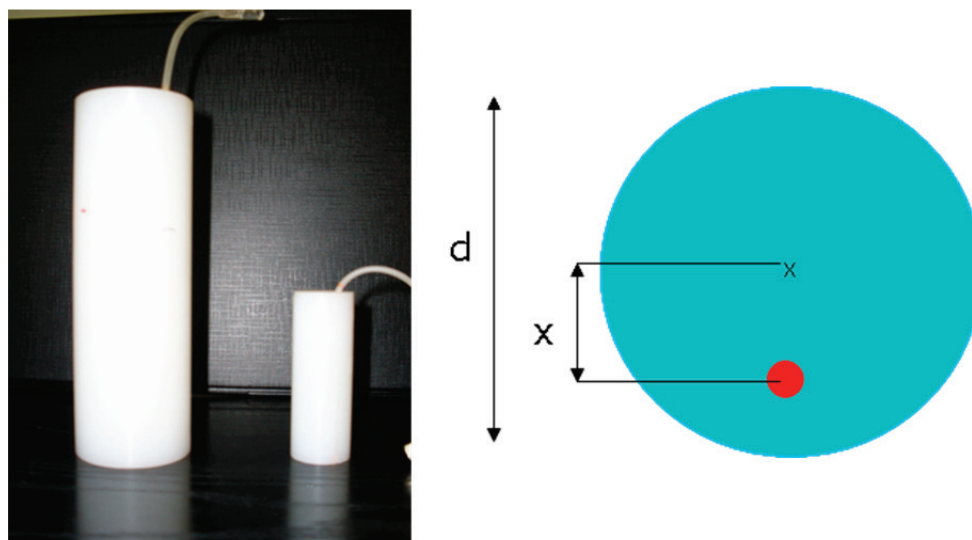
határozott válaszgörbék félérték- (FWHM), valamint tizedérték-szélességei (FWTM) jellemzik. A meghatározott válaszfüggvények tized- és félértékszélességeiből kiszámított Gauss-viszonysszámmal karakterizálható a függvények Gauss-eloszlástól való eltérése. A egytől kis mértékben eltérő viszonysszám jó Gauss-közelítést jelent.

3.7.2. A kamera terhelhetőségének vizsgálata

Adatgyűjtés és fantom. A PET-kamerák detektor rendszere olyan, hogy egy-egy foton észlelése után a detektor csak egy bizonyos holtidő eltelte után képes újabb eseményt észlelni. Ebből következik, hogy növekvő terhelés hatására nő a teljes holtidő és csökken az ún. élő idő (amikor a kamera foton detektálásra képes). A kamera jellemzéséhez meg kell állapítani néhány jellemző aktivitásértéket (összes koincidencia-esemény és NEC beütésszám), amelyek felett a holtidős adatvesztések miatt a kamera érzékenysége lényegesen csökkenni kezd. További feladat a kamera jellemző beütésszám görbéinek a meghatározása a fantom-aktivitás függvényében. Ezek az összes, valós, Compton-szórt, véletlen koincidencia-eseményhányad²⁰ és NEC beütésszám görbék. A méréseket a szabvány által megkövetelt ún. egér- és patkányfantomokkal végeztük. A fenti feladatokon kívül vizsgálni kell a rendszer abszolút szórt hányadát mindkét fantom felhasználásával. Ezt a paramétert, illetve a jellemző aktivitásértékek maximumait a standard módon használt 350 keV 650 keV energiavágási értékek, valamint 250 keV és 450 keV alsó küszöb mellett is vizsgáltuk.

A patkány-fantom (6. ábra) egy 150 mm 0,5 mm hosszú és 50 mm 0,5 mm átmérőjű polietilén henger, melynek sűrűsége 0,96 g/cm³. Az egérfantom 70 mm hosszú és 25 mm átmérőjű, szintén 0,5 mm hibatűrésekkel. A hengerek hossz tengelyével párhuzamosan, a középtengelyétől radiálisan a patkány- és egér-fantom esetén 17,5 mm-re és 10 mm-re egy átmenő furat helyezkedik el. Ebbe a furatba, egy abba pontosan illeszkedő vékony falú, a két végén szivárgásmentesen lezárható szilikon csövet helyeztünk, amit olyan aktivitású folyadékkal töltöttük fel, hogy a kezdő aktivitás mellett a PET-kamera holtidős adatvesztése nagyobb legyen, mint 50 %. A műanyag csőben az aktiv folyadékkal feltöltött rész hossza 140 mm (patkány-fantom), illetve 60 mm (egérfantom) volt, és így az aktív rész végei a fantomok véglapjaitól 5 – 5 mm távolságra voltak. Az általunk használt csövek hasznos térfogata 0,21 ml és 0,09 ml volt. A mérések során a fantomok geometriai forgástengelye a kamera látómező axiális középtengelyével egy vonalba esett úgy, hogy a fantom axiális irányú középsíkja a kamera látómezejének középsíkjára

²⁰A PET-kamera által detektált koincidencia-események több eseménytípusból tevődnek össze. A valós koincidenciák mellett megkülönböztetünk olyan eseménypárokat, melyek azonos annihilációs kölcsönhatás során keletkeztek, de egyik vagy másik gamma-foton Compton-szóródást szenvedett pályája során. Véletlen (vagy random) koincidenciát két olyan becsapódó gamma-foton okozza, melyek nem egy annihilációs esemény során keletkeztek.



6. ábra. A NEMA NU 4-2008 szabvány henger formájú patkány- és egér-fantomja. A bal oldali panelen a fantomok képe látható, míg a jobb oldalin a fantomok keresztmetszeti sematikus rajza. Piros szín a radioaktív folyadékot tartalmazó furatot, a kék pedig a fantom polietilén testét jelenti. A jelölt méretek: patkány-fantom esetén $d = 50$ mm, $x = 17,5$ mm; egér-fantomnál: $d = 25$ mm, $x = 10$ mm.

illeszkedett.

Az aktív folyadékkal töltött furat az axiális tengely alatt helyezkedik el. A 20 órán át tartó adatgyűjtést a patkány-fantommal, 108 MBq aktivitással kezdtük el. A teljes gyűjtött adat mennyiségből csak az első 14,5 órát dolgoztuk fel, mivel ezután a detektált beütésszám elérte a kristály saját radioaktivitásából származó háttér-beütésszám kétszeresét. A NEMA NU 4-2008 előírás szerint legfeljebb ilyen beütésszám értékig szabad a mérést folytatni. Az egér-fantom esetében a PET scan hossza 14 óra volt. Itt a teljes adatmennyiséget felhasználtuk a számításokhoz. Az egyedi események koincidencia-válogatásához 3 ns-os időablakot, az energia-diszkriminációhoz pedig a kameránál általánosan használt 350-650 keV-os energiaablakot használtunk, de a rendszer terhelési görbét 250 keV és 450 keV-os alsó energiavágási szintek mellett is vizsgáltuk.

Adatfeldolgozás. A regisztrált lista módú adatfájlokból nyert összes, véletlen, Compton-szórt és valós koincidencia-esemény, továbbá NEC aktivitásfüggését, valamint az azokból számított paramétereket egy saját fejlesztésű MATLAB programmodul segítségével határoztuk meg.

3.7.3. Érzékenység meghatározása

Adatgyűjtés és fantom. Egy PET-kamera érzékenységén a kamera által érzékelt koincidencia-eseményszám és a látótérbe helyezett aktivitásnak a viszonyát értjük. A

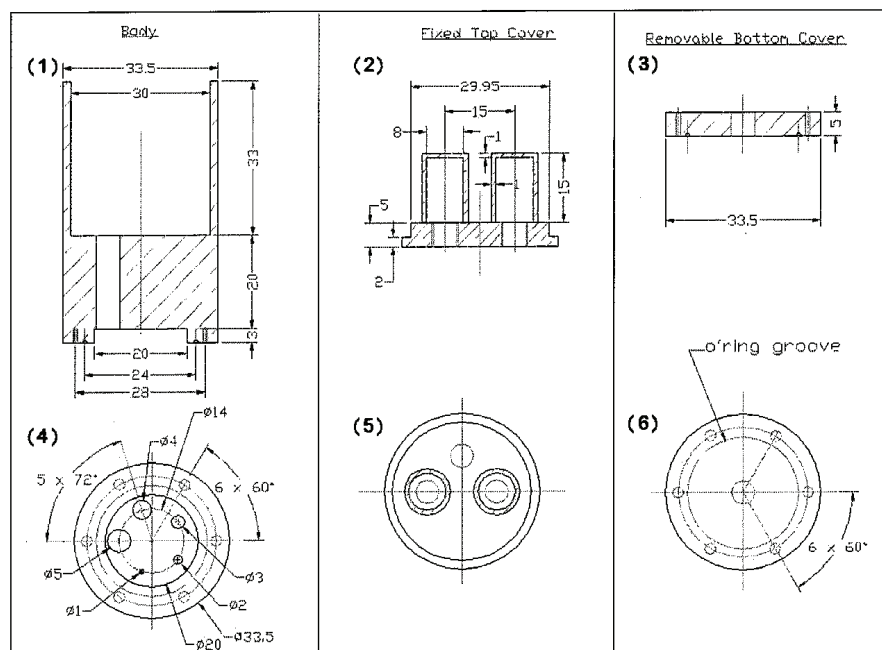
mérést a térbeli felbontás meghatározásához használt pontforrás segítségével végeztük el. A pontforrást az ágy mozgatásával úgy pozícionáltuk, hogy a mérést minden kristálygyűrű felezősíkjában el tudjuk végezni, így 35 mérési pozíciót jelöltünk ki. A méréseket 48,1 kBq pontforrás aktivitás mellett kezdtük el, és minden pozícióban 1 percig gyűjtöttünk. Az egyes kristálygyűrűkhöz tartozó érzékenységeket (az érzékenység profilgörbét) és a rendszer teljes érzékenységét az M3I csomag keretén belül implementált alkalmazás segítségével, bomláskorrigált adatok felhasználásával határoztuk meg.

3.7.4. Képmínőség vizsgálat

Adatgyűjtés és fantom. A NEMA NU 4-2008 szabvány szerint elkészített képmínőség fantom a 7. ábrán látható. Az ábra 1, 2, 3. paneljei a fantom három részének metszeti rajzait, a 4, 5, 6. panelek pedig ugyanezen részek alul-, illetve felülnézeti rajzait mutatják.

A fantom meghatározó része az 1-es panelen látható tömör polietilén hengerből kialakított komponens. Ebben egy 30 mm átmérőjű, radioaktív folyadékkal feltölthető hengert („homogén” régió), valamint azzal érintkező, 5 db különböző átmérőjű hengert („forró rudak” régió) alakítottunk ki. Az 5 henger alsó vége egy 20 mm átmérőjű, 3 mm magasságú hengerben végződik, amely szintén a radioaktív folyadék befogadására szolgál. Az alsó hengert alulról a 3, illetve 6 paneleken látható korong zárja le. A 30 mm átmérőjű, folyadékkal feltöltendő hengert felülről a 2. és 5. paneleken megadott tető zárja le olyan módon, hogy a hengerbe 2 db, felülről nyitott hengeres rész („hideg” régió) nyúlik be. Ezek közül az egyik felülről nyitott (levegővel érintkezik), a másikba pedig radioaktivitást nem tartalmazó folyadék kerül.

A képmínőség fantomot 3,7 MBq összaktivitású ^{18}F -FDG oldattal töltöttük fel. A 20 perces adatgyűjtés 350 keV - 750 keV széles energiaablak és 3 ns-os koincidencia-időablak megválasztása mellett történt. A mérés során a fantomot úgy pozícionáltuk, hogy a tengelye a látótér tengelyével, a teljes hossz középpontja pedig a látótér középpontjával essen egybe.



7. ábra. NEMA képmínőség fantom technikai rajza.

Képrekonstrukció. A gyűjtött adatokat SSRB módszerrel 2D-s koincidencia-vonalakba rebinneltük, a rekonstrukciót pedig analitikus rendszermátrix felhasználásával, 20 iterációs ML-EM algoritmussal végeztük. A rekonstrukciós térfogat átmérője 100 mm volt, a voxelméret adatait $0,27 \times 0,27 \times 1,35 \text{ mm}^3$ -nek választottuk.

- **Uniformitás.** Ez a paraméter egy homogén hengerformájú aktivitás eloszlásról készített kép uniformitását leíró paraméter. A rekonstruált képen a fantom 30 mm átmérőjű homogén részében kijelöltünk egy 22,5 mm hosszú és 10 mm átmérőjű hengeres térfogatot, és meghatároztuk az abban található voxel-értékekhez tartozó beütésszámok maximális, minimális és átlagos értékeit. Hasonlóképpen meghatároztuk a beütésszámok standard deviációját, amely százalékos módon kifejezett értékeként definiáltuk az uniformitás paramétert.
- **A korrekciók pontossága.** A rekonstruált képen a fantom „hideg foltok” szakaszán található 8 mm-es hengerek középpontjai körül körülhatároltunk egy-egy hengeres térfogatot. Az így kijelölt két térfogathoz külön – külön meghatározzuk a voxel-értékek középértékét és a középérték szórását. Ideális esetben az átlag beütésszámok értéke 0, az ettől való eltérést a nem tökéletes korrekciók (normalizáció, testszövet-gyengítés, véletlen-koincidencia, és Compton-szórás korrekciók) okozzák. Ennek mértéke az „átszóródó hányad”, SOR (*Spill Over Ratio*), amit a hideg és a homogén régiókhoz tartozó beütésszám középértékek hányadosaként definiálunk. Az SOR paraméter standard definíciója a két középérték standard deviációjából nyerhető az ismert hibaterjedési függvény szerint.

- „*Recovery*” együttható. A fantom „forró” rudak részében a különböző átmérőjű (1-5 mm) furatok és a 30 mm átmérőjű homogén rész is ugyanazzal az aktivitású folyadékkal vannak feltöltve, a rekonstruált képen ezért azonos értékeket kellene mérni ezeken a területeken, ha nem lenne jelentős a résztérfogat hatás. Utóbbi azzal kapcsolatos, hogy a kamera véges térbeli felbontóképessége miatt egy kisméretű radioaktív forrás képmérete meghaladja a forrás méretét. Ebből következik, hogy a kisméretű források képéhez rendelhető aktivitás koncentrációk értéke elmarad attól az értéktől, ami a nagyobb méretű források esetén nyerhető. A kamerára jellemző torzítás ezért jól jellemezhető az egyes furatokban és a homogén területen mért VOI átlagok százalékos arányával (*Recovery Coefficient*). A kamera jósaági paramétere annál jobb minél közelebb van az 1-hez. A szórási együtthatók számítását a NEMA szabványban leírtak szerint végeztük.

3.8. Biológiai mérések

3.8.1. Mérési protokollok

A MiniPET-II kamera orvosi biológiai kutatások számára elérhető berendezés, amit a NEMA szabvány szerint meghatározott paraméterek is tanúsítanak. A biológiai mérésekhez speciális adatgyűjtési és képrekonstrukciós protokollokat dolgoztunk ki. A protokollok beállítása során néhány paramétert rögzítettünk (3 ns koincidenca-időablak, 350 keV - 650 keV energia diszkrimináció, 50 ns random időablak eltolás, 3-as koincidenca-kapcsolat²¹), a gyűjtési időt, a leképezési régióként alkalmazott mérés ismétlések számát, valamint a mérések közti ágy-mozgás mértékét pedig a 3. táblázat szerint választottuk meg.

protokollnév	gyűjtési időegység	ismétlések száma	farmakon	ágymozgás
<i>statikus10</i>	10 perc	1	¹⁸ F-FDG, ¹⁸ F-FLT, ¹⁸ F-Fallypride	-
<i>statikus5</i>	5 perc	1	¹¹ C-Metionin	-
<i>dinamikus8x10</i>	10 perc	8	¹⁸ F-FDG, ¹⁸ F-FLT	-
<i>dinamikus8x5</i>	5 perc	8	¹¹ C-Metionin	-
<i>wb2x10</i>	10 perc	2	¹⁸ F-FDG, ¹¹ C-Metionin	45 mm
<i>wb2x5</i>	5 perc	2	¹¹ C-Metionin	45 mm

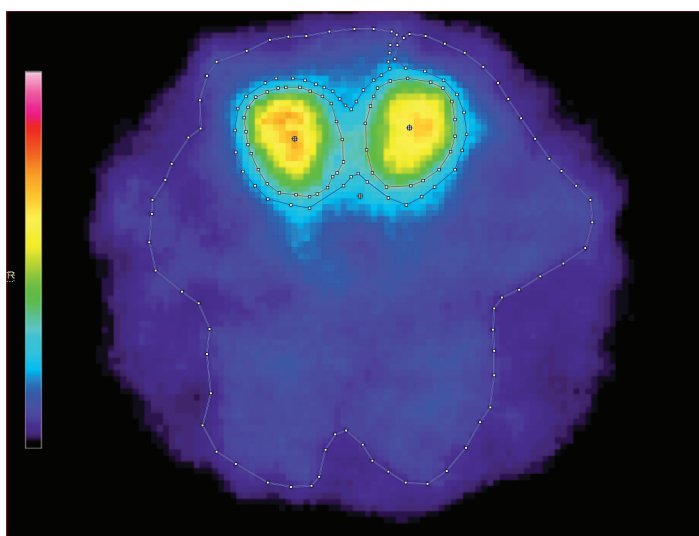
3. táblázat. *Biológiai méréseknél használt mérési protokollok.*

²¹Ekkor egy detektor tükristályaival 3 szemközti detektor tükristályai állnak koincidenca-kapcsolatban.

A mérések során keletkező primer adatokat lista módú lr5 formában tároljuk és archiváljuk. A primer adatfájlokat első lépésben az energia- és pozíció diszkrimináció, majd a random- és uniformitás korrekció után 3D-LOR formátumú adatfájlokká alakítjuk. A 3D-LOR-okból SSRB módszerrel 2D-LOR fájlokat készítünk, amelyből 20 iterációs 2D ML-EM képrekonstrukciós algoritmussal készítünk képeket. A rekonstrukciós céltérfogat voxel-mérete $0.22 \times 0.22 \times 1.34 \text{ mm}^3$, a rekonstrukciós sugár²² egér esetében 21,5 mm, patkány esetében 30 mm.

3.8.2. A MiniPET-II kamera működésének tesztelése állatmodelleken

3.8.2.1. PET-leképezéssel kapott képek és autoradiográfiás vizsgálatok képanyagának összehasonlítása. Egészséges patkány farki vénájába 25,6 MBq aktivitású ^{18}F -Fallypride (D2 dopamin antagonist) tracerszt injektáltunk. A radiofarmakon beadását követő 60. percben a PET-mérést a *statikus10* protokoll alapján végeztük el. Ezt követően teljes-test autoradiográfiás vizsgálatot is végeztünk, amihez a túlaltatott állatot cseppfolyós levegőben megfagyasztottuk és agyáról 60 μm vastag metszeteket készítettünk a *striátum* mentén. A metszetek egy részében Molecular Dynamics gyártmányú PhosphorImager segítségével [Márián (1999)] határoztuk meg a radiofarmakon térbeli eloszlását. A felhasznált metszetek szomszédos metszeteiről optikai szkennelvel készítettünk morfológiai felvételeket.



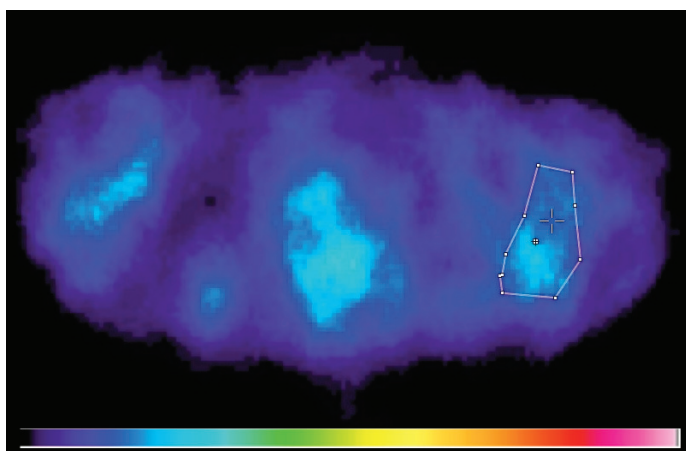
8. ábra. ^{18}F -Fallypride MiniPET-II szkennelvel meghatározott eloszlása a patkány agy egy axiális metszete mentén. A striátum, valamint egy szöveti háttér régióinak kijelölése a BrainCAD szoftver segítségével történt. A ROI-rendszer kijelölésére 20 iterációs ML-EM módszerrel rekonstruált képsorozat egy reprezentatív koronális metszetét használtuk.

A PET-felvételek rekonstrukcióját a standard módon alkalmazott eljárás mellett a re-

²²A rekonstrukció során használt térfogat transzaxiális kiterjedésének sugara.

konstrukciós paraméter együttes numerikus értékeinek különböző megválasztása mellett is elvégeztük. A rebinnelést SSRB és MSRB módszerrel, a színogramba rendezést pedig 180 és 210 különböző projekciós irány mellett hajtottuk végre. Alkalmaztunk analitikus (FBP) és iteratív (ML-EM) képrekonstrukciós eljárásokat. Az FBP esetében Ramlak és Hamming szűrőket használtunk, míg az ML-EM módszernél az iterációs lépések számát 10 és 40 között változtattuk. A képfeldolgozás során a rekonstrukciós módszer függvényében vizsgáltuk a striátum-ban mért átlagos aktivitáskoncentrációnak a szöveti háttérre vonatkoztatott arányát. A striátum-ot és a szöveti régiókat BrainCAD segítségével kontúroztuk a rekonstruált képek egy reprezentatív szeletén (8. ábra).

3.8.2.2. Dinamikus PET-vizsgálatoknál használható optimális expozíciós-idő meghatározása. A dinamikus mérések feldolgozásának időintervallum függését tumoros egérmodell segítségével vizsgáltuk. Tumoros egerekbe 4,9 MBq aktivitású ^{18}F -FDG radiofarmakont injektáltunk. Az adatgyűjtést a beadást követő 3. perctől az 53. percre végeztük. A lista módú tárolás lehetővé teszi, hogy a dinamikus vizsgálat képi időrendjét utólag tetszőlegesen változtassuk. Ennek megfelelően öt dinamikus sorozatot készítettünk 0,5; 1; 2; 5 és 10 perces expozíciósidők felhasználásával.



9. ábra. ^{18}F -FDG-vel injektált, tumoros egérmodell MiniPET-II felvételének axiális metszete. A kép jobb oldalán látható a kijelölt terület, melyet a dinamikus PET-vizsgálat során használtunk.

A numerikus képfeldolgozás során minden dinamikus sorozatnál ugyanazt a régiórendszert használtuk. A 10 perces expozíciós idejű képeket, mint legjobb statisztikájú képanyagot felhasználva axiális irányban két metszeten egy 2,68 mm vastagságú VOI-t jelöltünk ki a tumoros terület körberajzolásával (9. ábra). A VOI segítségével minden dinamikus sorozat minden egyes képére meghatároztuk az adott időponthoz tartozó SUV (Standard Uptake Value) paramétereket. A SUV számításához az alábbi képletet használtuk:

$$SUV = \frac{s * ROI_{mean}}{act / M * t_{acq}}$$

ahol ROI_{mean} a bomláskorrigált ROI átlag, s egy kalibrációs faktor, act az állatba injektált aktivitás, M az állat tömege, t_{acq} pedig a mérés időtartama. Az s faktor szerepe az, hogy a rekonstrukció után önkényes skálában kifejezett ROI_{mean} értéket [$Bq * sec$] dimenzióra konvertálja.

3.8.2.3. Demonstrációs állatkísérletek tumoros egér- és patkány modellek vizsgálatával. A MiniPET-II tomográf biológiai rendszerek vizsgálatára való alkalmazhatóságát több demonstrációs vizsgálattal is dokumentáltuk. Ezekhez a leképezésekhez az intézetben 2009 folyamán elérhető radiofarmakonokat, valamint patkány [Márián (2003), Trencsényi (2009)] és egér tumoros modellt alkalmaztunk. A PET-vizsgálatokat a tumor beültetését követően 1 - 3 hét között végeztük. A radiofarmakont intravénásan injektáltuk, majd az állatokat elaltattuk és az egyensúlyi állapot kialakulását követően a PET-felvételeket valamely statikus, dinamikus vagy egésztest protokoll szerint készítettük el.

A vizsgálatok során használt radiofarmakonok. A vizsgálatainkban használt PET-izotóppal jelölt radiofarmakonokat a DEOC Nukleáris Medicina Intézet Radio-kémiai Centrumában állítottuk elő.

- Az **^{18}F -FDG** ($2\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-dezoxi-}\beta\text{-D-glükóz}$), a fiziológias glükóz analógja, a legelterjedtebb PET-tracer. A tumorok fokozott glükóz-anyagcseréje intenzív ^{18}F -FDG akkumulációval párosul. A ^{18}F izotóp felezési ideje: 109,7 perc. A keletkező pozitron átlagos hatótávolsága 0.54 mm.
- A **^{11}C -metionin** az élő szervezet aminosav transzportjának és fehérjeszintézisének vizsgálatára alkalmas. A daganatos sejtekre, tumorokra megnövekedett aminosav felvétel és fehérjeszintézis jellemző. A ^{11}C izotóp felezési ideje: 20,38 perc. A keletkező pozitron átlagos hatótávolsága 0.92 mm. [Lacomte (2009)]
- A **^{18}F -MISO** (^{18}F -Fluoro-misonidazole) a tumorokban a hypoxia kimutatására használt PET-tracer. Oxigénszegény környezetben a molekula metabolizálódik, és a hipoxiás sejtekben felhalmozódik.
- Az **^{18}F -Fallypride** széleskörűen használt D2 dopamin receptor antagonist. A PET-izotóppal jelzett molekula nagy affinitással és specifikusan kötődik az agyi D2 dopamin receptorokhoz.

4. Eredmények

4.1. Virtuális PET-szoftverrendszer kifejlesztése

Az értekezés egy meghatározó részét képezi a Virtuális PET (VPET) szoftver rendszernek a kifejlesztése. A VPET kétféle módszert kínál egy tényleges PET leképezés során előálló primer mérési eredményekkel analóg adathalmaz mérések nélkül történő előállítására: egy GATE programra épülő szimulációs, valamint egy teljesen saját fejlesztésű analitikus módszert.

A PET adatgyűjtés fizikai folyamatainak, valamint a jelgenerálás során jelentkező holtidő és *pile up* jelenségek emulálására a GATE nevű, legelterjedtebb Monte-Carlo alapú PET szimulátort választottuk. Annak érdekében, hogy a kamera digitalizált jeleinek hálózat alapú továbbítását valósághűen modellezzük, egy speciális, esemény alapú szimulációs modult fejlesztettünk ki (**DAQS** – *DAQ Simulation Modul*) a GATE-tel előállított adatok további feldolgozásához. A DAQS emulálja a MiniPET projektben használt adattovábbító egységek (pufferek, FIFO-k, hálózati átviteli egységek, adatgyűjtő szerverek) esemény transzportjának időzítési karakterisztikáit.

A PET fejlesztés különböző fázisában szükség van a Monte-Carlo módszernél lényegesen gyorsabb, ún. analitikus szimulációra is, amihez egy **lr5sim**²³ nevű programot dolgoztunk ki (4. táblázat). Ez a szimuláció típus a PET adatgyűjtés fizikai folyamatait ugyan nem modellezi, azonban a zajjal terhelt vagy zaj-mentes, emulált leképezés eredményeként előállított adathalmaz felhasználható a rekonstrukciós algoritmusok tesztelésére.

Az egyedi programok fejlesztéséhez az M3I rendszer könyvtárait használtuk. Az egyes programokat egy csomagba szervezve Virtuális PET-nek (VPET) neveztük el. Ez a csomag egy komplex, Monte-Carlo- és analitikus szimulációs módszerek alkalmazását is lehetővé tevő programrendszer, amely szervesen illeszkedik az intézetben kifejlesztett multimodális orvosi képalkotó szoftverrendszerhez. Ezzel tudtuk biztosítani, hogy a szimulált adatokból előállított rekonstruált képek megjelenítésére és elemzésére ugyanazokat a programokat használjuk, amelyeket a PET képfeldolgozás során rutinszerűen alkalmazunk.

A VPET programjai *Linux* operációs rendszer alatt, számítógép-klaszteren futnak, működésüket a *SUN Grid Engine* feladatütemező vezérli. A GATE csomag jelenlegi verziója azonban nem alkalmas párhuzamos környezetben való futásra, így a teljes szimulációt azonos hosszúságú időszelletekre osztottuk fel. Az egyes processzorok a különböző időszelletekhez tartozó eseményeket emulálták, az ütemező által kontrolláltnak.

²³A VPET komponenseit részletesen bemutatja a 4. táblázat, a 10. ábra és a későbbi szöveges magyarázat.

program	funkció
lr5from	A GATE szimuláció kimenő koincidencia adatait dolgozza fel, és lista módú lr5 fájlt generál belőle.
sd5gen	Egy kamera geometriai- és technikai paramétereinek leírására és megfelelő (sd5 formátumú) fájlban való tárolására kidolgozott alkalmazás.
phgen	A digitális fantom előállítására kidolgozott segédprogram, amelynek segítségével különböző típusú elemi alakzatok (pont, vonal, korong, henger, gömb, téglatest) szuperpozíciójával tetszőleges radioaktivitás eloszlás állítható elő.
lr5sim	A rekonstrukciós szoftvercsomagban található program, ami egy digitális fantomból a kamera geometriai információit felhasználva egy 3D-LOR fájlt állít elő analitikus úton.
lr5gen	A lista formában tárolt koincidencia eseményeket 3D-LOR-ba konvertáló program, amely elvégzi az energia- és pozíció diszkriminációt, valamint a random- és uniformitás korrekciókat.

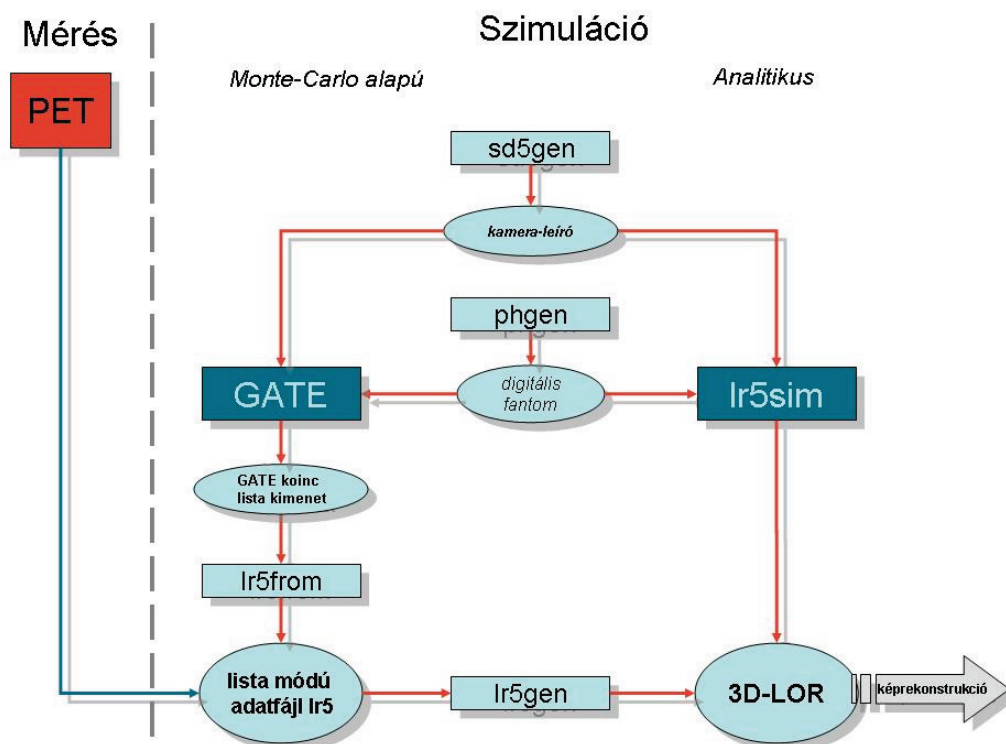
4. táblázat. A VPET csomag elemei (lásd még a 10. ábra és a leírás)

A VPET segítségével tetszőleges felépítésű PET-kamera adatgyűjtési folyamata modellezhető. A szimuláció az alábbiak szerint történik (lásd 10. ábra).

A szimuláció inputja minden esetben egy, a kamera és az adatgyűjtés paramétereit tartalmazó *definíciós* fájl és egy *digitális fantom*²⁴ (ezek előállítását lásd a 4.1 fejezet végén). Mind a kettő geometriai és technikai információt tartalmaz, amelyek összességének segítségével a Monte-Carlo alapú és az analitikus szimuláció elvégezhető. A GATE a PET mérés folyamatát az egyedi β^+ -bomlások nyomon követésével modellezi.

A *digitális fantom* egy 3D, stacionárius PET izotóp eloszlást reprezentál olyan módon, mintha ez az eloszlás a vizsgált kamera látóterében lenne elhelyezve. E fantom segítségével lehet meghatározni a látótér minden pontjában a β^+ -bomlások gyakoriságát. A szimuláció eredményeként keletkező adatfájlokat (lista módban tárolt koincidencia-események) az **lr5from** nevű program segítségével lehet a tényleges adatgyűjtés (mérés) során keletkező lr5 formátummal azonos formátumúra konvertálni. Ezzel egyidőben az általunk kifejlesztett *adatátvitel-vesztéseget modellező algoritmus* (DAQS) is használható. A GATE szimulációs folyamat eredménye ezután már egy lista módú esemény sorozat lesz, amelyet ugyanolyan formában tárolunk, mintha az egy valódi mérés eredménye lenne. A keletkezett lista módú fájlból az **lr5gen** programmal lehet 3D-LOR típusú, a képrekonstrukciós folyamatban bementként használt adatfájlt előállítani.

²⁴A leképezéshez használt fantom geometriáját és benne a radioaktivitás eloszlását leíró paramétereit magába foglaló adatok összessége.



10. ábra. A VPET működését bemutató folyamatábra. Az ovális alakzatok az egyes adatfájlokat, a téglalapok pedig a programokat szimbolizálják.

A VPET-ben lehetőség van az ún. *analitikus leképezés* emulálására is. Ebben az esetben a koincidenencia vonalak mentén detektált beütésszám becslött értékét nem Monte-Carlo módszerrel határozzuk meg, hanem a fantom által reprezentált térbeli eloszláson átmenő különböző irányú LOR-ok mentén a radioaktív eloszlás egyedi pontjaihoz tartozó koincidenencia események összegeként. Ez egy vonalintegrállal számolható az **Ir5sim** program segítségével. A folyamat eredményét már a képrekonstrukcióban közvetlenül felhasználható 3D-LOR formában tároljuk.

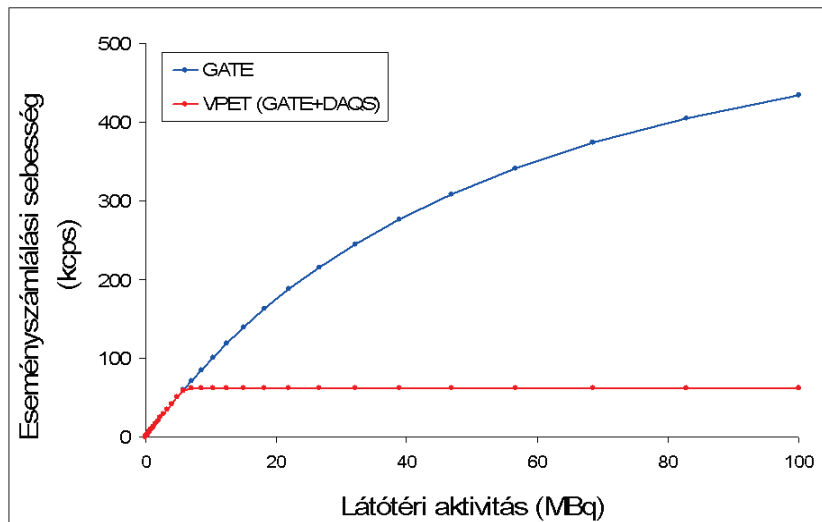
A csomag használhatóságát jelentős mértékben megkönnyítik azok a segédprogramok, amelyek a kamera-leíró definíciós fájlok és a digitális fantom előállítását segítik. Egy kamera-leíró, sd5 formátumú fájlt elő lehet állítani a megadott geometriai- és technikai adatokból az **sd5gen** program segítségével vagy egy GATE makrófájl segítségével. Ez utóbbi szintaxisát a GATE felhasználói kézikönyve ismerteti. A digitális fantom előállítására a felhasználónak két lehetősége van: vagy saját elképzelése szerint készít egy 3D képmatrixot a kívánt 3D radioaktivitás eloszlással vagy felhasználja az általunk kifejlesztett **phgen** programot. Ez utóbbi a kamera adatokat tartalmazó definíciós fájlban tárolt információ felhasználásával és néhány további paraméter megadásával elemi alakzatokból (henger, gömb, téglatest, vonal, pont) tud egyszerű vagy összetett fantomokat előállítani.

4.2. Virtuális PET alkalmazása: a MiniPET-I kamera modellezése

A Virtuális PET szoftverrendszert a MiniPET I kamera segítségével teszteltük: terheléssel, valamint idő- és energiafeloldással kapcsolatos méréseket szimuláltunk, majd a méréssel és a szimulációval kapott eredményeket összevetettük. A VPET Monte-Carlo alapú, GATE csomagra épülő üzemmódját használtuk, mellyel a valódi gyűjtés fizikai folyamatai és a MiniPET I kamera egyedi adattovábbítási protokollja is valósághűen modellezhető. A vizsgált működési paraméterek a következők voltak: eseményszámlálási sebesség, koincidenca eseménypárok időkülönbségeinek eloszlása, energiaspektrum és a koincidenca eseményszámlálási sebesség. A szimulált eseményszámlálási sebesség meghatározásával demonstráltuk a kidolgozott DAQS rendszer működését.

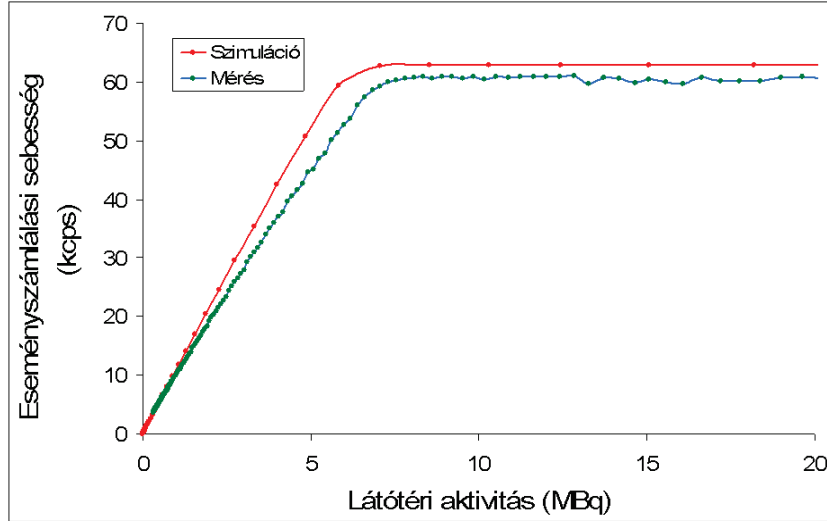
4.2.1. Eseményszámlálási sebesség szimulálása

A 11. ábra a *GATE*-tel és a *GATE+DAQS* kombinált szimulációval kapott eseményszámlálási sebesség értékeket ábrázolja a látótérbeli aktivitás függvényében (terhelési görbe). A *GATE* szimuláció önmagában nem eredményez telített görbét, ezt csak a különböző eredetű (holtidő, stb.) eseményveszteséget lekezelő DAQS csomaggal kiegészített szimulációval lehet elérni. Az így kapott görbe jó egyezést mutat a méréssel kapott adatokkal (12. ábra) is, ami a kombinált (*GATE-DAQS*) szimuláció megbízhatóságát és a kombináció szükségességét szemlélteti. A méréseket ^{18}F -FDG-vel töltött henger fantommal, a szimulációt pedig ennek megfelelően előállított digitális fantommal végeztük el.



11. ábra. A MiniPET-I kamera egyedi beütésszámának a látótéri aktivitástól való függése (*GATE* szimuláció a DAQS modullal, illetve a nélkül).

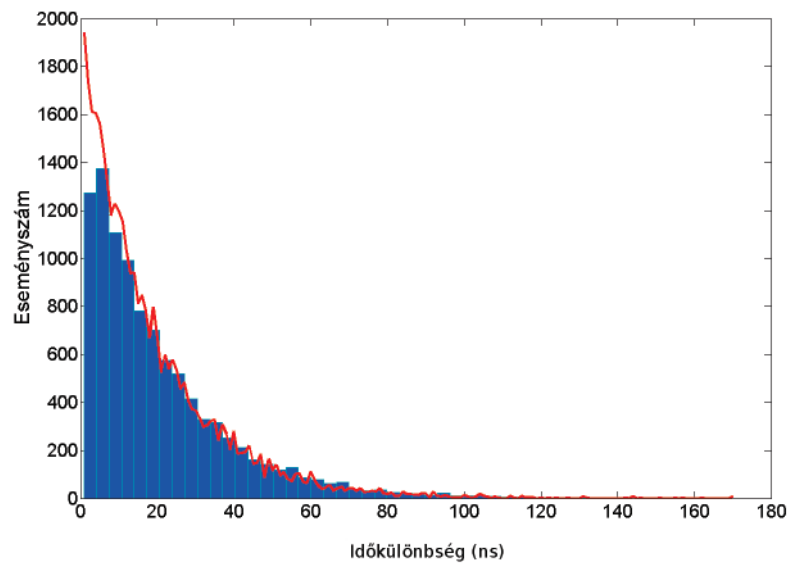
Az egyes detektormodulok a gyűjtött adatokat 100 digitalizált eseményt tartalmazó csomagok formájában, UDP/IP protokoll segítségével küldik a szerver felé. A FIFO tároló az adatátvitel ideje ($\sim 455 \mu\text{sec}$) alatt nem fogad eseményt. Ennek következtében fellépő adatvesztést a DAQS modul megfelelően szimulálja.



12. ábra. A MiniPET-I kamera valós és szimulált (GATE+DAQS) terhelési görbéi.

4.2.2. Koincidencia-eseménypárok időkülönbség eloszlásának szimulálása

A koincidencia eseménypárok időkülönbségeinek eloszlását a beütésszám tartomány lineáris részén (6 MBq forrásaktivitás mellett) a 13. ábra mutatja be. Látható, hogy a szimuláció útján nyert eloszlás jól illeszkedik a mérési eredményre.

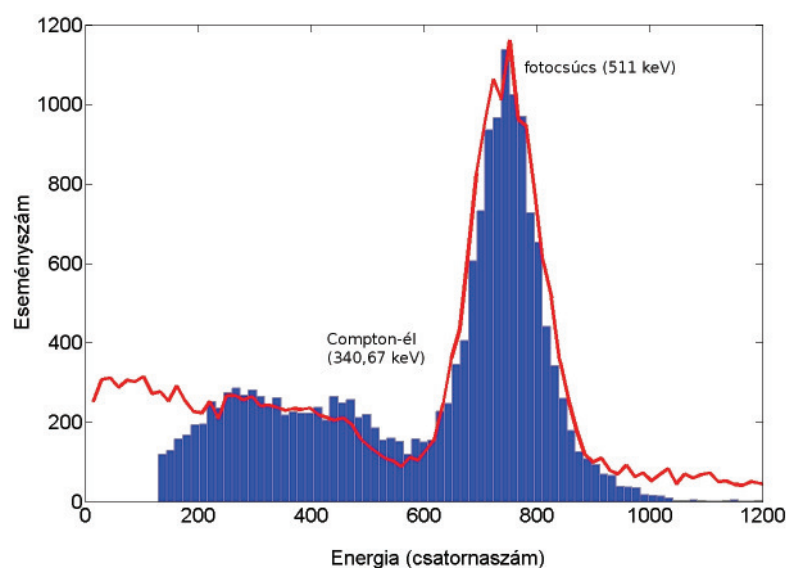


13. ábra. Időbéllyeg különbségek eloszlása a kamera lineáris mérési tartományában. A piros vonal a szimulált, a kék téglalapok a mért adatokat szimbolizálják.

Ha az időbélyeget előállító elektronikai komponensnek nem lenne hibája, akkor ebben az eloszlásban csak egy érték szerepelne, amit az időkülönbség = úthosszkülönbség / fénysebesség képlettel lehetne meghatározni. Itt az úthosszkülönbség a felhasznált pontforrást tartalmazó koincidencia vonal azon két szakaszának a különbsége, amit a pontforrás mint osztópont definiál. Tehát nulla az időkülönbség, ha a pontforrás tökéletesen a látótér centrumában van. Az időbélyeg generálása azonban hibával terhelt, így a konkrét eloszlás Poisson-statisztikával írható le. Ennek félérték szélessége jól jellemzi az elektronikai komponensek hibáját. A mérés útján meghatározott félérték szélesség: 23.5 ns, míg a szimulált adatokból nyert 18.3 ns.

4.2.3. Energiaspektrum szimulálása

A készülék *energiafelbontását* a detektorjelek amplitúdó eloszlásában jelentkező fotocsúcs félérték szélességének és energiájának a hányadosaként definiáltuk. Ezt az adatot minden egyes tűkristályra meghatároztuk egy ^{18}F vizes oldatot tartalmazó hengerforrással végzett mérés segítségével.

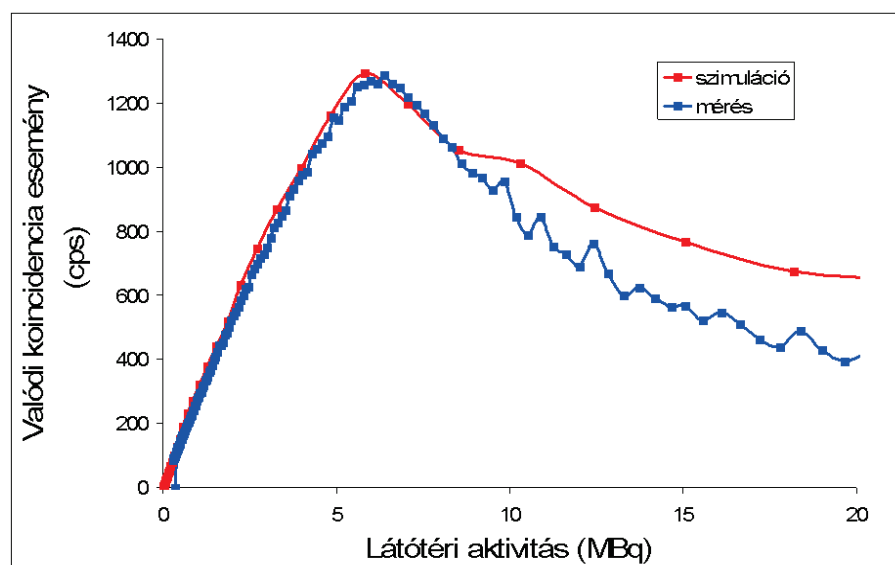


14. ábra. Szimulált (piros görbe) és mért (kék téglalapok) energiaspektrumok.

A tűkristályok átlagos energiafelbontása 19,1 % amivel jó egyezést mutat a szimuláció útján kapott 21,5 %. Egy tűkristály által detektált gamma-fotonok energiaeloszlását a 14. ábra mutatja be. Látható, hogy az alacsony energia tartományában, valamint a fotocsúcs feletti csatornáknál nagy az eltérés a mért és szimulált spektrum között. Ez a mérés közben alkalmazott energiadiszkrimináció következménye, mivel a szimuláció során nem alkalmaztunk energiaküszöböt.

4.2.4. Koincidencia-eseményszámlálási sebesség

A terhelési görbe méréséhez kis térfogatú (kb. 0,1 ml) ^{18}F forrást használtunk, melynek kezdeti aktivitása 30 MBq volt. A koincidencia időablak szélességét 5 ns-nak választottuk (50 ns-os véletlen koincidencia időablak eltolás mellett). A koincidencia esemény számlálási sebességének a látótérben lévő aktivitástól való függését a 15. ábra mutatja be.



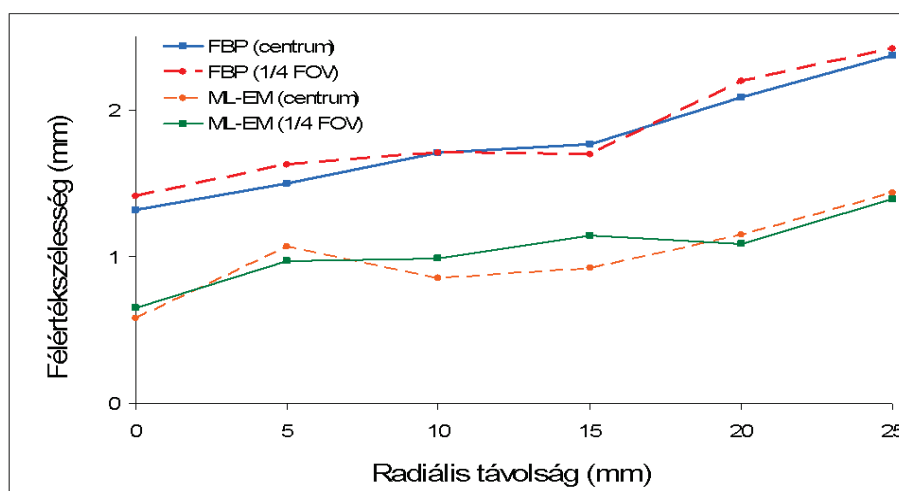
15. ábra. Szimulált és mérésekkel meghatározott valódi koincidencia-eseményszám különböző forrás aktivitás értékeknél.

A méréssel és a szimulációval kapott görbék maximumértékei jó egyezést mutatnak (1,28 és 1,3 kcps), megközelítőleg azonos aktivitás érték mellett (6 és 6,1 MBq). A maximumhelynél magasabb forrásaktivitás értékeknél megszűnik a görbék jó egyezése. Ennek feltételezhető oka, hogy a DAQS egység nem kompenzálja megfelelően a pile-up eseményeket. Ezt a hiányosságot azért nem pótoltuk, mert e modullal a kamera paramétereit csak a valós-, lineális mérési tartományban kívántuk meghatározni. A MiniPET-kamera érzékenysége a terhelési görbe lineáris szakaszának szimulációval nyert 305 ± 15 cps/MBq érték kismértékben eltér a kísérleti úton meghatározott 285 ± 19 cps/MBq érzékenységtől.

4.3. A MiniPET-II működési- és képalkotási paramétereinek meghatározása

4.3.1. Térbeli felbontás

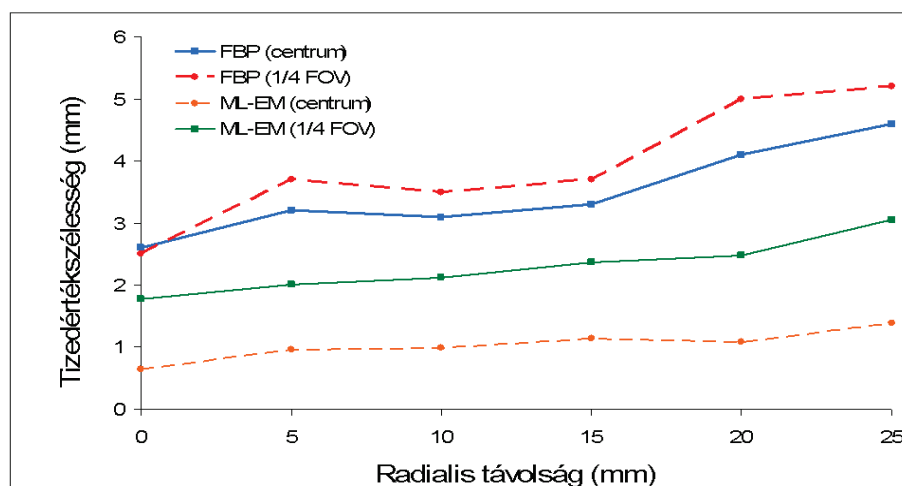
Meghatároztuk a pontforrás rekonstruált képének a profiljait három ortogonális irányban, amelyeket a rendszer pontszétterjedési válaszfüggvényeinek (*Point Spread Function*) nevezünk, valamint meghatároztuk e profilgörbék fél- illetve tizedértékszélességét (FWHM, FWTM).



16. ábra. A pontszétterjedési függvény félértékszélességének függése a radiális távolságtól. A különböző színek különböző axiális forráspozícióra és a különböző rekonstrukciós módszerekre utalnak.

A mérés- és feldolgozás menetét az Anyagok és Módszerek 3.7.1 pontja ismerteti. A 16. ábra bemutatja, hogyan változik a kamera felbontóképessége (a három irányban mért FWHM átlaga) a látótér axiális felezősíkjában és attól $\frac{1}{4}$ látómezőnyire, a látótér középpontjától radiálisan mért távolság függvényében. A 17. ábra hasonló adatokat mutat be a tizedértékszélesség radiális távolságtól való függésére. A kiértékelés során a pontforrás rekonstrukcióját a szabvány által előírt FBP módszerrel és ML-EM iteratív algoritmussal végeztük el.

A kamera FBP-módszerrel meghatározott térbeli felbontása (melyet a „Point Spread” válaszfüggvény félértékszélességeként definiáltunk) a látómező középpontjában 1,3 mm-nek adódott, amely a 16. ábra adatainak megfelelően növekszik a radiális távolsággal. Ez az értéke a kristály méretével (axiális- és transzaxiális élhossz: 1,35 mm) összemérhető, ugyanúgy, mint az irodalomban megtalálható, hasonló felépítésű kamerák esetén. Ha a pontforrás rekonstrukciójára nem a szabvány által előírt FBP eljárást használjuk, hanem a rutinszerűen alkalmazott iteratív ML-EM módszert, a centrális felbontóképesség 1 mm



17. ábra. A pontszétterjedési függvény tizedértékszélességének radiális távolságtól való függése.

alattinak adódik (16. ábra zöld és narancs színű görbéje). A látómező centrumában az analitikus úton meghatározott „Poin Spread” válaszgörbe Gauss-viszony száma 1,08; ami jelzi, hogy a görbe jól közelíthető Gauss-eloszlással. Azonban iteratív esetben ez a paraméter 1,62; ami arra utalhat, hogy az iteratív módon meghatározott eloszlás alakja lényegesebben eltér a Gauss-eloszlástól.

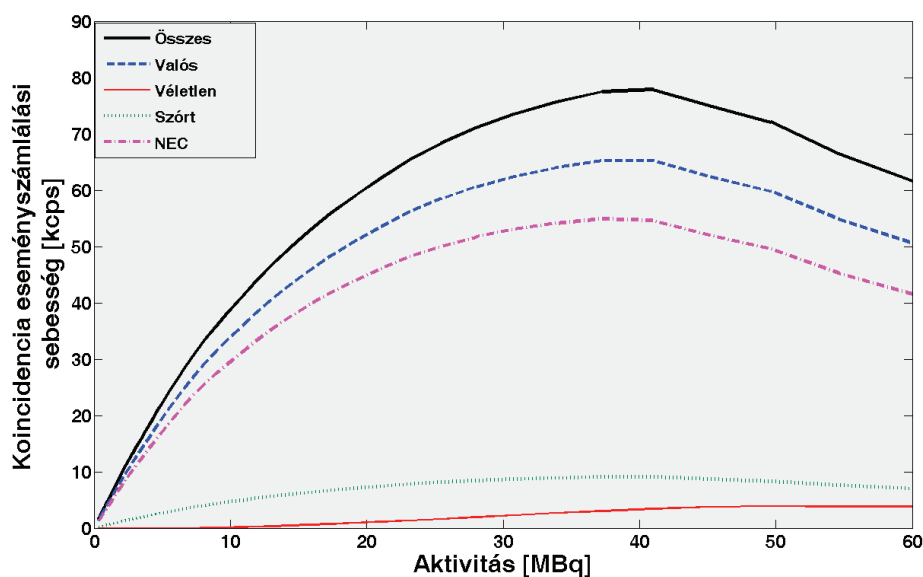
4.3.2. Terhelési görbék vizsgálata és az 511 keV-es fotonok szóródásából származó koincidenca-eseményhányad meghatározása

A mérés célja a PET-detektor rendszer szórt eseményekkel szembeni érzékenységének vizsgálata, valamint a terhelési görbék maximum helyeinek és maximum értékeinek meghatározása az Anyagok és Módszerek 3.7.2 pontjában leírt protokollok szerint.

4.3.2.1. Egérfantommal mért terhelési görbék vizsgálata. A fantommal mért és számított különböző típusú eseményszámlálási sebesség görbéket a 18. ábra mutatja be. A rendszer maximális valós eseményszámlálási sebessége 65,6 kcps, ami 39,4 MBq fantom aktivitás értékhez tartozik.

A NEC görbe némileg alacsonyabb aktivitás értéknél (38,8 MBq) éri el a (55,1 kcps) maximumát. Egér fantom mérés esetében a szóródásból származó koincidenca-esemény hányada 12,3 %-nak adódott. A görbék maximum helyeit a mért adatokra illesztett görbék segítségével határoztuk meg.

Az energia-diszkriminációt a mérés után, off-line módon hajtottuk végre a gyűjtött és lista módon tárolt adatokon, így lehetőség nyílt különböző energiavágási értékek mellett megvizsgálni a terhelési görbéket. Az 5. táblázatban a különböző energia-küszöbértékek



18. ábra. Egér fantommal mért terhelési görbék.

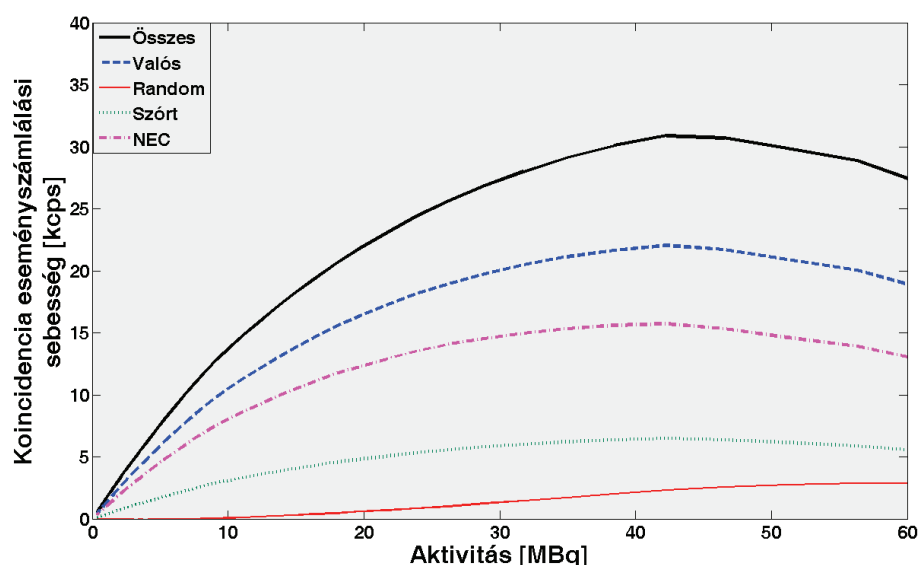
mellett meghatározott NEC és valós eseményszámlálási sebesség görbék maximális értékei és az azokhoz tartozó látótéri aktivitás értékek (maximum helyek) láthatók. A táblázat adatai jól dokumentálják, hogy szélesebb energiaablak mellett nagyobb a rendszer által mért események száma, de egyúttal a rekonstruált képek zaja is nő, ami a szórt koincidencia események növekvő számával kapcsolatos.

	NEC		Valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség		
<i>Energiaavágás</i>	maximális érték	a maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás	maximális érték	a maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás	szórt hányad
250keV–650keV	64,9 kcps	38,8 MBq	83,5 kcps	39,4 MBq	20 %
350keV–650keV	55,1 kcps	38,8 MBq	65,6 kcps	39,4 MBq	12,3 %
450keV–650keV	44,2 kcps	38,6 MBq	50,kcps	39,2 MBq	7,4 %

5. táblázat. Különböző energiaablakokhoz tartozó, egér fantommal meghatározott NEC és valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség maximumok.

4.3.2.2. Patkányfantommal mért terhelési görbék vizsgálata. Az egérfantommal végzett mérésekkel analóg méréseket végeztünk patkányfantommal is a terhelési görbék meghatározása céljából (19. ábra). E mérések szerint energia-diszkrimináció nélkül a rendszer valós eseményszámlálási sebességének maximális értéke 22 kcps, amihez 42,6 MBq látótérbeli aktivitás szükséges. Ezzel szinte azonos fantom aktivitás (41,8 MBq) mellett éri el a NEC görbe a maximális (15,8 kcps) értékét. A kamera

szórt esemény hányada a patkány-fantom használata mellett 16,2 %. A pontos maximum helyeket itt is a mért adatokhoz illesztett görbék segítségével határoztuk meg.



19. ábra. Patkányfantommal mért terhelési görbék.

A teljes eseményszámlálási sebesség, valamint az ebből számított valós eseményszámlálási sebesség és NEC görbék hasonló helyeken veszik fel a maximális értékeiket mindkét fantom esetében (~ 40 MBq). A maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás felett a detektálható események száma csökken a rendszer fokozatos lebénulását okozó jelfeldolgozási holtidők (szcintillátor kristály lecsengési ideje, az analóg-digitális átalakító, jelfeldolgozó elektronika holtideje) miatt.

Energiaavágás	NEC		Valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség		szórt hányad
	maximális érték	a maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás	maximális érték	a maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás	
250keV–650keV	17,7 kcps	41,5 MBq	28,3 kcps	42,6 MBq	32 %
350keV–650keV	15,8 kcps	41,8 MBq	22,0 kcps	42,6 MBq	22,8 %
450keV-650keV	13,3 kcps	41,7 MBq	16,8 kcps	42,4 MBq	14 %

6. táblázat. A patkány-fantommal meghatározott NEC és valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség maximumai és maximum helyei különböző energiaablakok alkalmazása mellett.

A szélesebb (alacsonyabb alsó) energiaablakkal mért NEC (és valós beütés-) értékek, az egérfantomhoz hasonlóan patkány-fantomot használva is nőnek, de ezzel egyidejűleg a szórt hányad is egyre nagyobb értékeket ér el: 14 %, 22 % és 32 %, rendre 450 keV, 350 keV és 250 keV-es alsó energiaavágási szintek mellett.

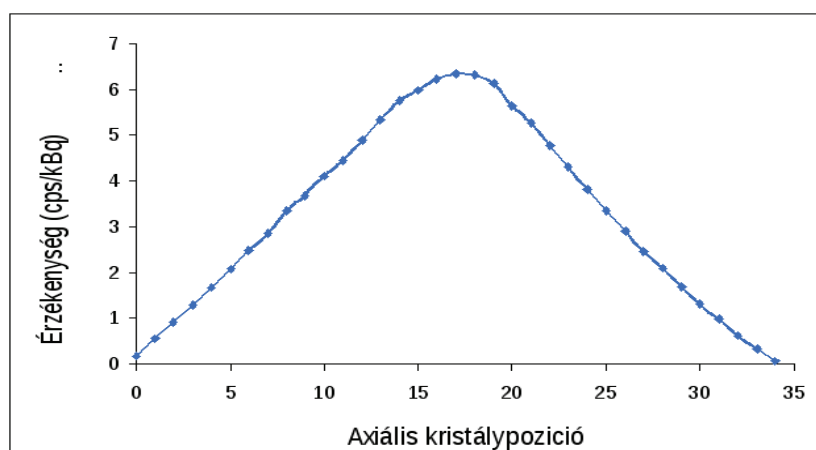
	NEC		Valós koincidencia-eseményszámlálási sebesség		
	maximális érték	a maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás	maximális érték	a maximális értékhez tartozó látótéri aktivitás	szórt hányad
Egér-fantom	55,1 kcps	38,8 MBq	65,6 kcps	39,4 MBq	12,3 %
Patkány-fantom	15,8 kcps	41,8 MBq	22,0 kcps	42,6 MBq	22,8 %

7. táblázat. A MiniPET-II kamera fantom mérésekkel meghatározott terhelési görbéinek paraméterei 350 keV – 650 keV energiaablakkal.

A 6. táblázat adatai alapján jó kompromisszumnak tűnik a 350 keV - 650 keV energiaablak használata. A 7. táblázat standard energiavágási értékek (350 keV - 650 keV) mellett foglalja össze a két fantommal meghatározott NEC és valós beütésszám maximumokat és maximum helyeket.

4.3.3. A MiniPET-II kamera érzékenység meghatározása

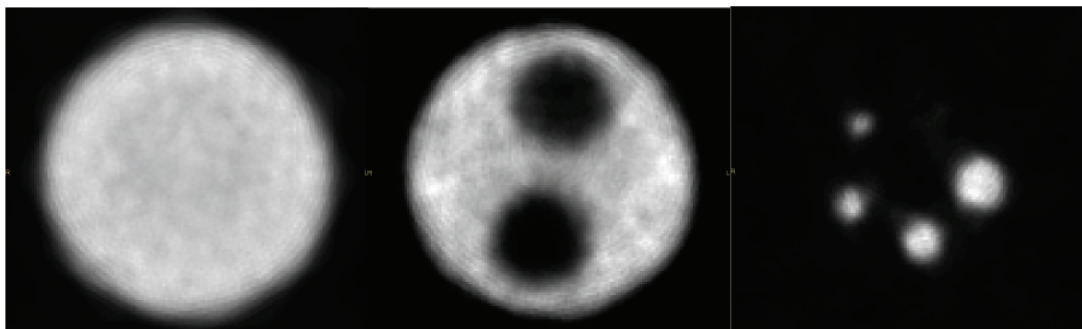
Egy PET-kamera érzékenységén a kamera által érzékelt koincidencia-eseményszámnak és a látótérbe helyezett bomlás/másodperc egységben kifejezett aktivitásnak a százalékos viszonyát értjük. A méréseket és a mérési adatok feldolgozását pontforrással, az Anyagok és Módszerek 3.7.3. pontjában leírtaknak megfelelően végeztük. A 20. ábra a kamera axiális érzékenységi profilját mutatja be. A látómező centrális pozíciójában 6,3 cps/kBq -nek (0,63 %-nak) adódott az egy kristálygyűrűhöz tartozó érzékenység, míg a szabványban rögzített módon meghatározott teljes rendszerérzékenység 11,4 %.



20. ábra. A MiniPET-II kamera axiális tengely mentén mért érzékenységi profilja. A méréseket a kamera axiális tengelye mentén, a kristálygyűrűk felezősíkjaiiba helyezett pontforrás pozíciók mellett végeztük. A kristálypozíció a detektorrendszer egyik végétől számított gyűrű-sorszámra utal.

4.3.4. Képmínőség vizsgálat

Az Anyagok és Módszerek 3.7.4 fejezetében leírt protokoll szerint végzett mérés után SSRB rebinnelessel, majd 20 iterációs ML-EM képrekonstrukcióval állítottuk elő a képmínőség fantom rekonstruált képsorozatát (21. ábra). A numerikus paramétereket a szabvány által leírt lépések szerint egy célprogram segítségével határoztuk meg, az eredményeket a 8-10. táblázatokban összegezzük.



21. ábra. A képmínőség fantom reprezentatív axiális szeletei. Az ábra bal oldalán a fantom homogén részének, középen az „átszóródó hányad” meghatározásához használt részének, míg a jobb oldalán a különböző átmérőjű, „forró rudak” rekonstruált képei láthatók.

	Átlag	Maximum	Minimum	STD (%)
Uniformitás	0,12	0,15	0,1	7,8

8. táblázat. Az uniformitás teszt eredményei.

Rúdátmérő	1 mm	2 mm	3 mm	4 mm	5 mm
RC	0,11	0,48	0,64	0,82	0,96
STD (%)	3	5	4,3	9	5

9. táblázat. A különböző átmérőjű „forró rudak” segítségével meghatározott „recovery” (RC) együtthatók.

Terület	SOR (%)	STD (%)
Vízzel töltött henger	24	15
Levegővel töltött henger	13	18,7

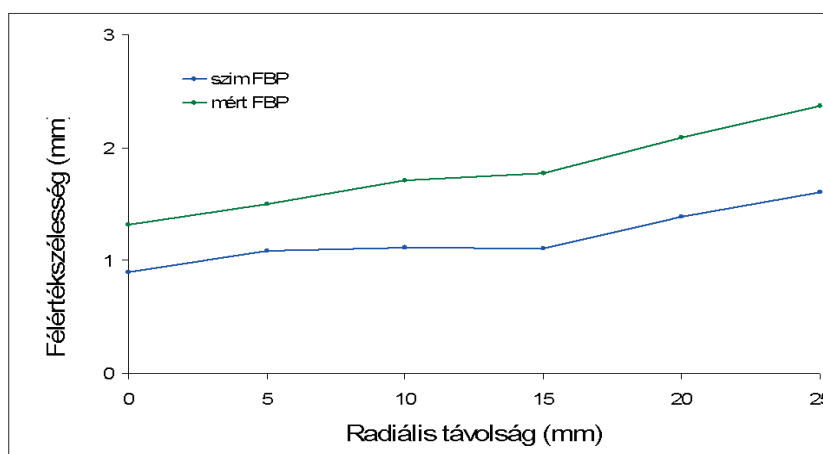
10. táblázat. A kamera korrekciójának jóságáról tanúskodó SOR paraméterek és azok szórásai.

4.4. A MiniPET-II térbeli felbontásának és uniformitásának szimulációs úton történő elemzése

A Virtuális PET segítségével szimulációs úton is meghatároztuk a MiniPET-II kamera térbeli felbontóképességét és vizsgáltuk a képminőségfantommal meghatározható paramétereket. A szimuláció során a szabvány által meghatározott gyűjtési időt és látótéri aktivitásokat alkalmaztunk.

4.4.1. Térbeli felbontás összevetése a szimulációs eredményekkel

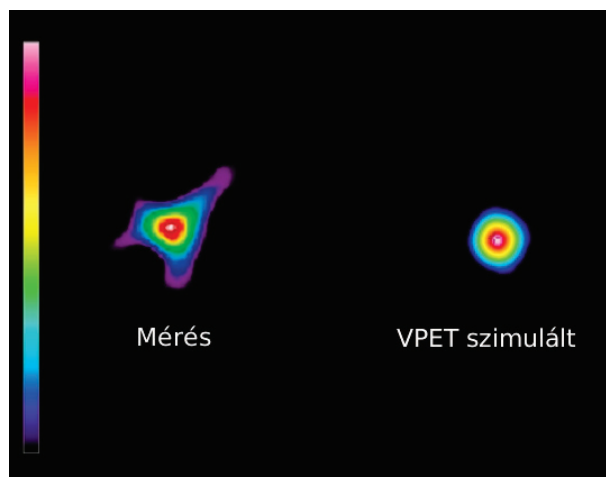
A 22. ábra és a 24. ábra a pontforrás FBP és ML-EM módszerrel rekonstruált képének pontszétterjedési válaszfüggvény félértékszélességeit ábrázolja a forrás radiális távolságának függvényében. A szimulációhoz nem a NEMA MSZ-ben előírt ^{22}Na pontforrást, hanem a valós mérésekkel megegyező módon üveg pipettába helyezett ^{18}F -FDG folyadékcseppet, illetve annak digitális modelljét használtuk. A digitális képminőség fantom és a benne található aktivitáskoncentráció megegyezett a mérések során alkalmazott valódi fantom paramétereivel. A szimulált adatokat a Virtuális PET csomag segítségével adtuk át az M3I rendszer rekonstrukciós láncának. A kép előállításához a valódi adatok esetében használt rekonstrukciós paraméterrendszert alkalmaztuk.



22. ábra. A GATE szimulált és a MiniPET-II kamerával végzett méréssel meghatározott pontszétterjedési függvény félértékszélességének függése a radiális távolságtól. A pontforrás képeit FBP eljárással állítottuk elő, mindkét esetben azonos rekonstrukciós paraméterrendszert használva. Az ábrán a három ortogonális irányban meghatározott félértékszélességek átlaga látható. Kék színnel a Monte-Carlo szimulált, zölddel pedig a valós gyűjtés útján nyert adatok vannak ábrázolva.

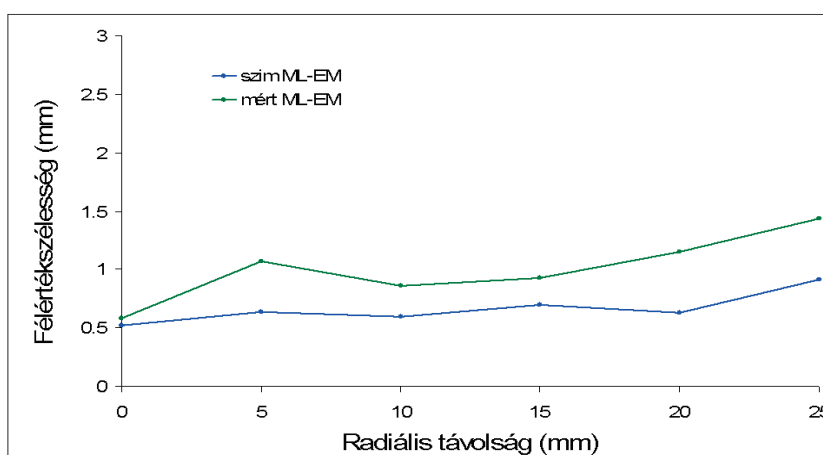
Az 22. ábra és a 24. ábra bemutatja, hogy a MiniPET-II kamera Monte-Carlo szimuláció útján nyert felbontóképessége jobb mint a valódi mérésből meghatározott minden radiális pontban. Ennek feltételezett oka a kristálytűk érzékenységének egyenetlenségét

kompenzáló uniformitás korrekció hiánya. A GATE szoftver ezt a különbséget nem veszi figyelembe, így tökéletesen azonos fizikai jellemzőkkel szimulálja az egyes kristályelemek viselkedését.



23. ábra. A pontforrás FBP rekonstruált képei. A bal oldali képet valós mérés útján nyert, míg a jobb oldalt GATE szimulációval előállított adatok rekonstrukciójával hoztuk létre. Jól látható, hogy az uniformizálatlanság deformálja a rekonstruált képet, mivel egyes coincidencia-vonalak felülreprezentáltak. Az uniformizáció során a coincidencia-vonalakat, a rájuk jellemző, előzetesen megállapított faktorkok felhasználásával súlyozhatjuk. Így előállítható az ábra jobb oldalán látható ideális kép.

A MiniPET-II kamera Monte-Carlo szimulált, NEMA NU 4-2008 MSZ alapján meghatározott felbontóképessége a látótér centrumában 0,95 mm (22. ábra), attól radiálisan 5 mm-re pedig 1,1 mm. Ettől a kamera valódi felbontása elmarad, azonban megfelelő uniformitás korrekciós algoritmusokat használva a paraméter közeledését várjuk a szimulált értékekhez.



24. ábra. ML-EM, iteratív eljárással rekonstruált pontforrás pontszétterjedési függvény félértékszélességének függése a radiális távolságtól. Zölddel a MiniPET-II kamerás méréssel kapott, késsel pedig a GATE szimulációval nyert adatok láthatók.

Az ML-EM iteratív eljárással előállított pontforrás képek elemzése hasonló eredményt mutat. A GATE szimulációval kapott pontszétterjedési függvény félértékszélességek a valós mérés útján nyert értékek alatt maradnak a radiális látótér minden mérési pontjában (24. ábra)

4.4.2. Kísérleti úton meghatározott és GATE szimulált képminőség paraméterek összehasonlítása

A képminőség fantomról GATE szimulációval leképzési adatokat állítottunk elő. A képrekonstrukciót az Eredmények 4.3.4 fejezetében ismertetett eljárásokkal és paraméterek mellett hajtottuk végre. A képminőség paraméterek meghatározását a mért adatokhoz hasonlóan a NEMA NU 4-2008 MSZ-ban foglaltak szerint számítottuk ki.



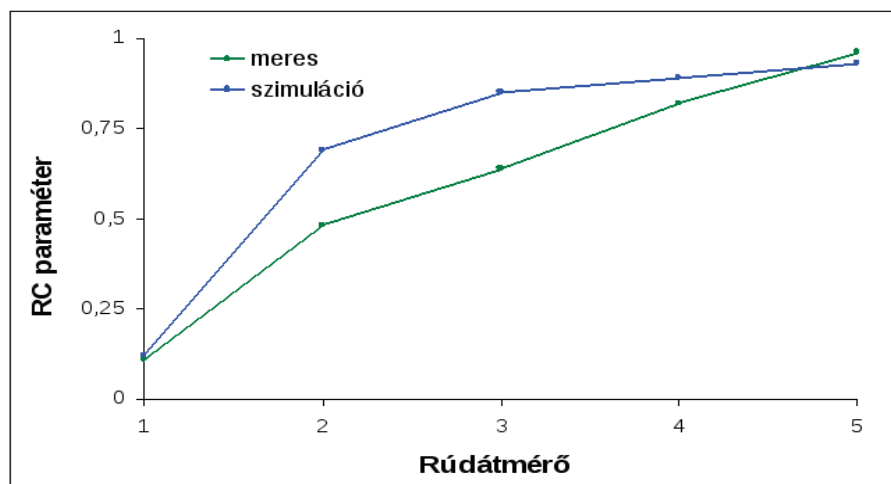
25. ábra. A képminőség fantom Monte-Carlo szimulált felvételének reprezentatív axiális szeletei.

	mért	szimulált
Uniformitás (%)	7,8	5,6

11. táblázat. A képminőség fantom MiniPET-II kamerával végzett és GATE szoftverrel szimulált leképzéshez rendelhető uniformitás paraméterek.

A kamera uniformitása, azaz a fantom homogén radioaktív eloszlást tartalmazó részében mért beütésszámok szórása a szimulált esetben kisebb, aminek oka szintén a koincidenca-vonalak normalizálatlansága. A MiniPET-II kamerával mért adatokon és a szimulált adatokon sem alkalmaztunk gyengítés korrekciót. A 26. ábra a kamera az ún. résztérfogat hatás és a korrekciók jóságát jellemző „Recovery Coefficient” (RC) paramétereket mutatja be, a különböző átmérőjű „forró rudak” átmérőjének függvényében. Annál jobb ez a paraméter, minél közelebb van az 1-hez, illetve, ha ezt minél kisebb átmérőnél közelíti meg. A szimulált adatokból mért RC paraméter értékek általában jobbak (közelebb esnek az 1-értékhez), mint a mért adatokból számított értékek, aminek a valószínű oka a szimulációval nyert képalkotás jobb felbontóképessége.

A GATE által szimulált és a mért SOR paraméterek között nem tapasztalunk eltérést.



26. ábra. A MiniPET-II kamera mért és szimulált RC paramétereit.

A GATE által szimulált és a mért SOR paraméterek között nem tapasztalunk eltérést.

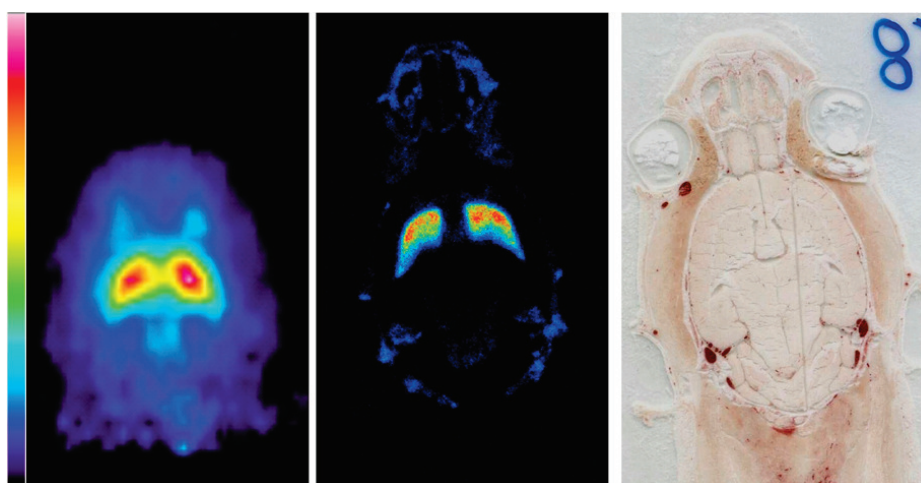
	mért (%)	szimulált (%)
SOR _{Vízzel töltött henger}	24	23
SOR _{Levegővel töltött henger}	13	13

12. táblázat. A szimulált és mért SOR paraméterek összehasonlítása.

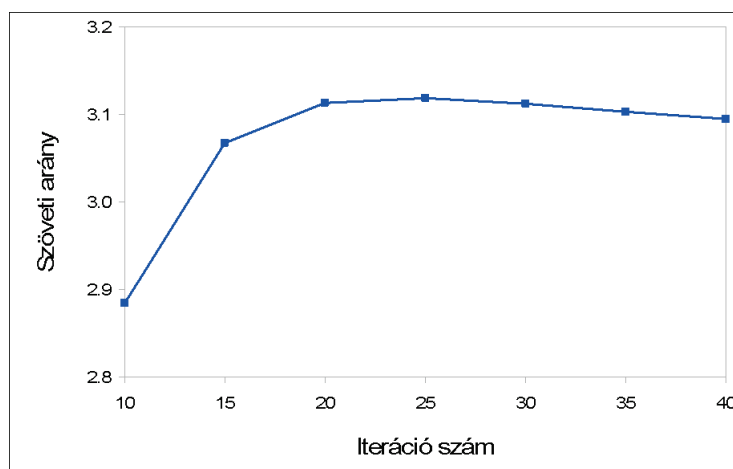
4.5. Biológiai mérések

4.5.1. PET-leképezéssel kapott képek és autoradiográfias vizsgálatok képanyagának összehasonlítása.

A 27. ábra ^{18}F -Fallypride-dal injektált patkány agyáról készített, azonos elhelyezkedésű metszetképeket mutat be. A bal oldalon MiniPET-II adatgyűjtésből származó, középen autoradiográfias, jobb oldalon pedig az autoradiográfias kiértékeléshez felhasznált metszettel szomszédos metszet optikai felvétele látható. Az ábra jól szemlélteti, hogy a ^{18}F -Fallypride-ot halmozó *striátum* az autoradiográfias felvételhez hasonlóan a PET képen is jól kirajzolódik.

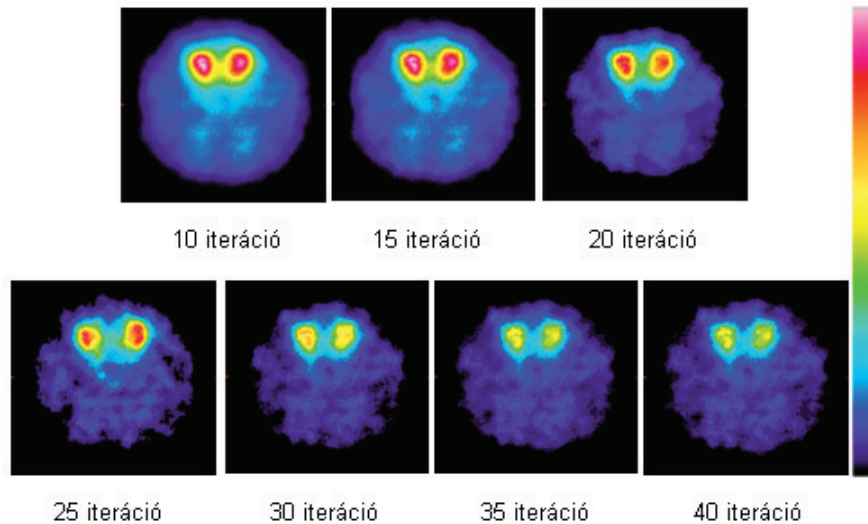


27. ábra. ^{18}F -Fallypride-dal vizsgált patkányagy különböző modalitású, anatómiaiailag azonos koronális metszetei. A bal oldalon MiniPET-II, középen autoradiográfias, a jobb oldalon pedig optikai felvétel látható.



28. ábra. A striátum/háttérszövet ^{18}F -Fallypride halmozási arány változása az iterációs ciklusok számának függvényében.

Az PET-mérési adatok kiértékelése során a *striátumban* *akkumulálódott jelzőanyag*nak a *szöveti háttérhez viszonyított* arányát a rutinszerűen használt ML-EM képrekonstrukciós eljárás iterációs ciklus számának függvényében vizsgáltuk. A szöveti arányt a *striátumra* rajzolt ROI-ban mért átlagos aktivitáskoncentráció és a szöveti háttérre reprezentáló ROI átlagos aktivitáskoncentrációjának arányaként definiáltuk. E paraméter értékének a növekedése jobb minőségű leképzést jelent, hiszen csökkenő háttér vagy növekvő *striátum* halmozás mellett ez az arány nő.



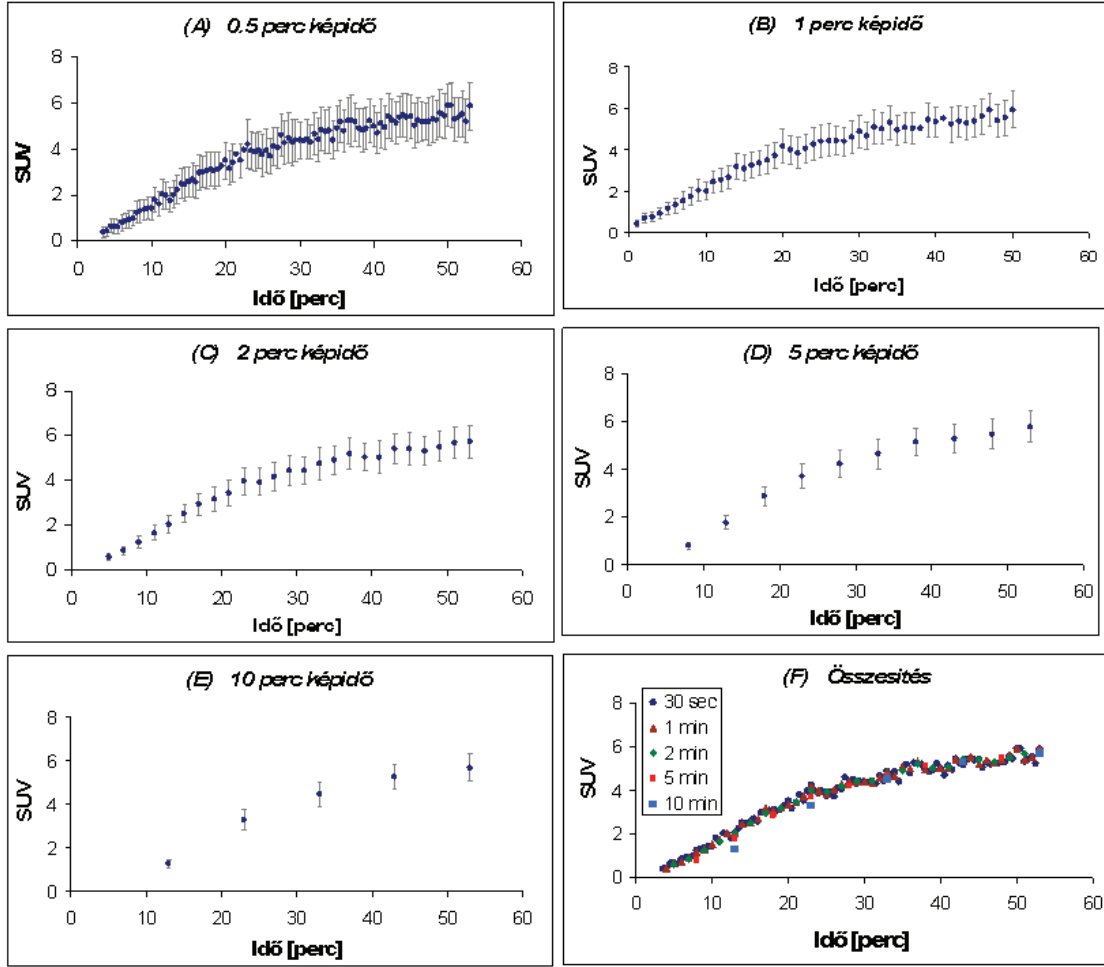
29. ábra. ^{18}F -Fallypride-dal vizsgált patkányagy PET-felvételének különböző iterációszámmal előállított, a striátumot tartalmazó axiális metszetei.

Az eredményeket a 28. ábra foglalja össze. A különböző számú iterációval rekonstruált képek összehasonlító vizsgálata ugyanazt a tendenciát mutatja (29. ábra). Látható hogy az iterációs szám növelésével a *striátum* halmozási aránya növekszik, majd elér egy maximum értéket a 20. iterációs lépésnél, ezt követően pedig kissé csökken.

4.5.2. Dinamikus PET-vizsgálatok időkarakterisztikájának meghatározása

Anyagok és Módszerek 3.8.2.2 pontjában leírt protokollal végzett dinamikus vizsgálat segítségével tanulmányoztuk, hogy a dinamikus vizsgálat időrendje hogyan befolyásolja az időfüggő szöveti akkumulációs görbét. A lista módban rögzített mérési adatok lehetővé teszik, hogy az adatgyűjtési időintervallumokat utólag tetszőlegesen változtassuk. Ennek megfelelően 0,5; 1; 2; 5 és 10 perces expozíciós időket alkalmazva ugyanazon mérésből öt különböző dinamikus PET-képsorozatot állítottunk elő.

A 10 perces adatgyűjtéssel nyert képen felrajzolt ROI felhasználásával meghatároztuk a különböző expozíciós idővel meghatározott szöveti akkumulációs görbéket (30. ábra). Megállapítottuk, hogy a MiniPET-II kamerával 30 másodperces képidőket felhasználva

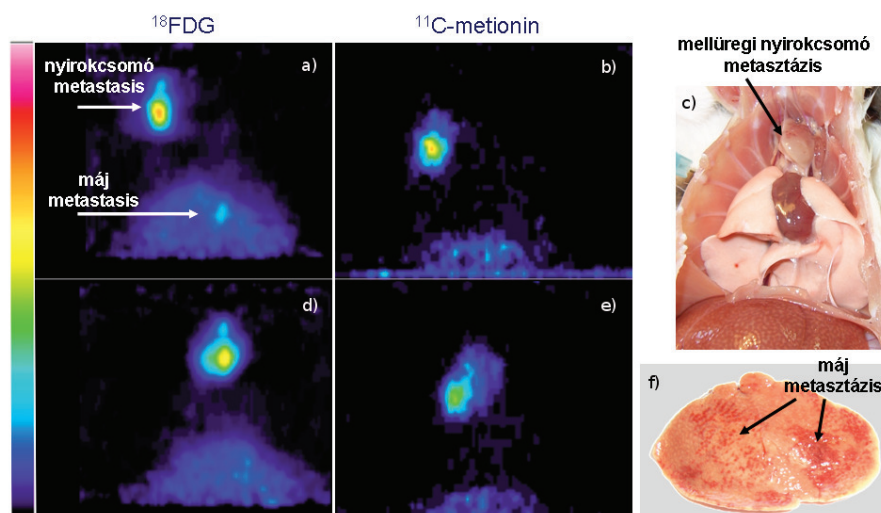


30. ábra. A ^{18}F -Fallypride-dal injektált patkány striátum halmozásának dinamikus vizsgálata. A-E panelek: a lista módú adatokból a különböző expozíciós időkkel előállított dinamikus képsorozat analízisével nyert szöveti görbék, F panel: az öt görbe egyidejű ábrázolása ugyanazon koordináta rendszerben.

is lehet dinamikus vizsgálatot készíteni, hiszen az így kapott görbe jól illeszkedik a jó statisztikájú leképezésnek tekintett 5 - 10 perces expozíciós időkkel nyert görbékre. Ez az eredmény azt mutatja, hogy gyors farmakokinetikai folyamatokat 1 percnél rövidebb expozíciós idő mellett is tudunk dinamikus vizsgálattal tanulmányozni.

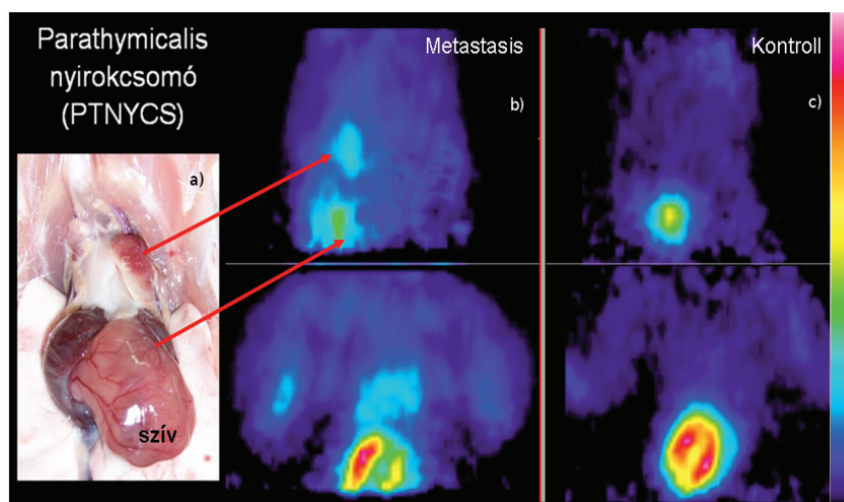
4.5.3. Demonstrációs állatkísérletek tumoros egér és patkány modelleken

Az előzőekben megmutattuk, hogy az általunk kifejlesztett szimulációs szoftverrel tervezett/optimalizált MiniPET-II berendezésnek mérésekkel meghatározott műszaki jellemzői jó egyezésben vannak a szimulációs adatokkal. A megépített kamerával végzett kisállat vizsgálatok alábbiakban bemutatott eredményeivel pedig azt dokumentáljuk, hogy a MiniPET-II érzékenysége és felbontóképessége lehetővé teszi a laboratóriumi kisállatokban lejárásodó szöveti biokémiai folyamatok in-vivo tanulmányozását.



31. ábra. Leukémiás, ^{18}F -FDG (a, d), valamint ^{11}C -metionin (b, e) tracerekkel vizsgált patkány MiniPET-II felvétele (az „a” és „b” panelek szagittális, a „d” és „e” panelek koronális metszetek). A jobb oldalon („c”, „f”) ugyanazon állat boncolási képei láthatók.

^{18}F -FDG, valamint ^{11}C -metionin tracerekkel vizsgált leukémiás patkányok1 MiniPET-II szkennerrel végzett mérésének eredményét mutatja be a 31. ábra. A radiofarmakon halmozások lehetővé teszik a boncolással feltárt szöveti elváltozások in-vivo azonosítását, valamint a primér és metasztatikus léziók numerikus jellemzését.



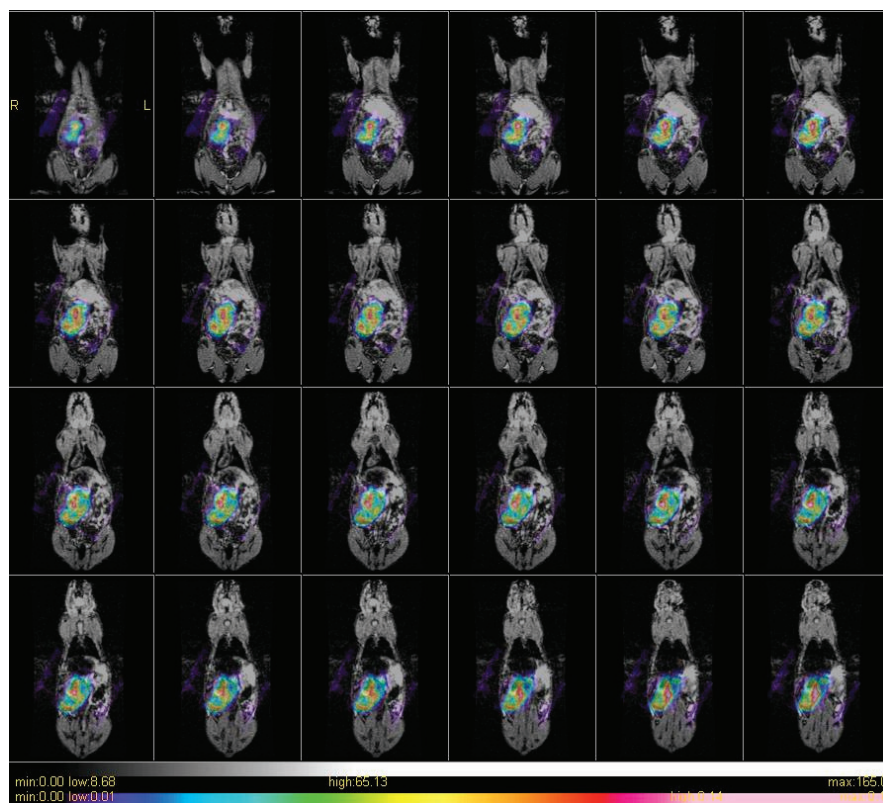
32. ábra. Tumoros1 (középső panel) és kontroll (jobb oldali panel) patkányról készített ^{18}F -FDG akkumulációs képek (a b és c panelek felső szegmensei szagittális, az alsó szegmensek koronális metszeti képek). A metasztatikus parathymicalis nyirokcsomó ~ 0.8 mm átmérőjű, ami jól ábrázolódik a MiniPET-II felvételen.

Hasonló vizsgálatokat végeztünk más típusú daganatot hordozó kísérleti állatokon is. A 32. ábrán jól rajzolódik ki a szívizomzat és a primer hepatocelluláris cacrcinoma metasztázisa a mellüregi parathymicalis nyirokcsomóban. A rekonstruált PET-képeken

megjelenő ^{18}F -FDG halmozások jól megfeleltethetők a boncolási képeken (32. ábra) ábrázolódó elváltozásoknak. Az ábrán a daganatos szövetek halmozása mellett szembetűnő a szív ^{18}F -FDG (cukoranalóg) felvétele, ami egyértelműen arra utal, hogy a MiniPET-II tomográffal a miokardium szénhidrát anyagcsere rendellenességeit is tanulmányozni lehet.

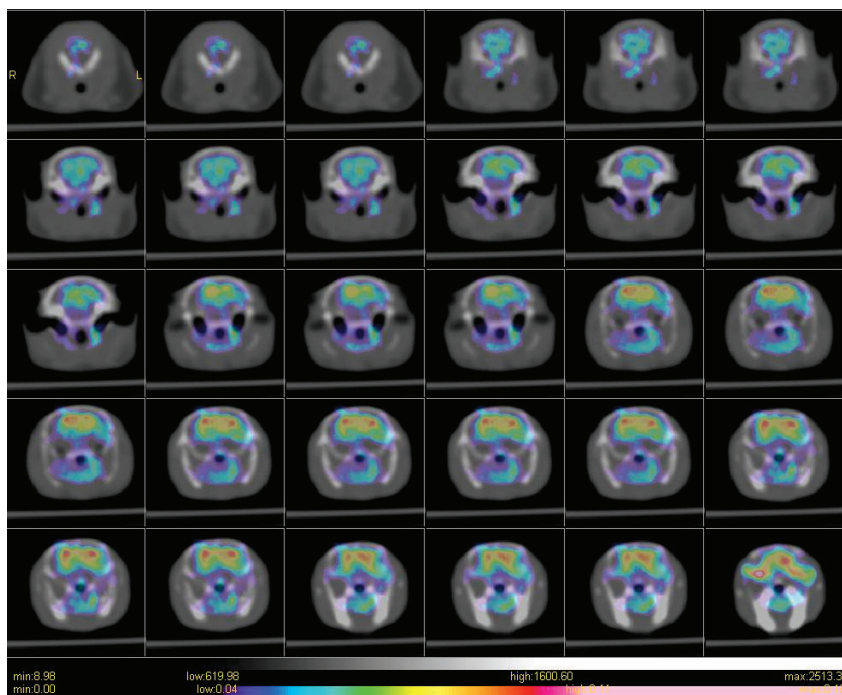
A 31. ábra és 32. ábra kétségkívül dokumentálják, hogy a módszer alkalmas a funkcionális sajátosságok tanulmányozására. Ezzel együtt meg kell azonban jegyezni, hogy ezeken a rekonstruált PET-képeken igen kevés az anatómiai struktúrára utaló információ, ezért a funkcionális eltérések meghatározott struktúrákhoz való rendelése egyedül a PET-képek alapján nem vagy csak megközelítőleg lehetséges. Ezen a hiányosságon segít, ha a PET-leképezéssel azonos geometria mellett MRI (33. ábra) vagy CT (34. ábra) felvételeket is készítünk és a PET-képeket valamelyik anatómiai képalkotó eljárás megfelelő képeivel azonos állásba hozva a funkcionális és a strukturális információt tartalmazó képeket együtt jelenítjük meg.

A 33. ábra ^{18}F -FDG kép és MRI felvétel illesztett transzaxiális metszetsorozatát mutatja be. A MiniPET-II kamerával a hepatocelluláris karcinómát hordozó patkányról leképezett felvételek kiválóan alkalmasak az ugyanarról a kísérleti állatról, azonos pozícióban készült MRI képekkel történő fuzionálásra.



33. ábra. Máj karcinómás patkány ^{18}F -FDG és MRI felvételének képfúziója.

Egészséges patkány koponyájáról ^{18}F -FDG PET- és CT-felvétel fuzionált axiális metszetsorozatát mutatja be a 34. ábra. A MiniPET-II kamera által előállított PET-felvételek, az előző felvételen bemutatott PET-MRI fúzióhoz hasonlóan, CT-vel történő illesztésre is ideálisan alkalmasak.



34. ábra. CT felvétellel fuzionált ^{18}F -FDG patkány felvételek axiális metszetei.

5. Megbeszélés

A debreceni MiniPET-projekt célja egy orvosbiológiai vizsgálatok számára is alkalmas kisállat PET-kamera kifejlesztése volt. E projekthez kapcsolódó PhD munka keretében célul tűztük ki egy komplex PET-szimulációs rendszer kifejlesztését, valamint a megépített MiniPET-II kamera működési paramétereinek és leképezési tulajdonságainak NEMA NU 4-2008 szabvány szerint rögzített módon történő meghatározását és ezen adatoknak a megfelelő szimulált adatokkal való összehasonlításait. Célként foglalmaztuk meg a biológiai kísérletek számára fontos mérés technikai és képrekonstrukciós protokollok kidolgozását is.

A program végrehajtása során megalkottunk egy Virtuális PET-szoftvercsomagot, amely analitikus- és Monte-Carlo szimulációs módszereket is magában foglal. Ennek a programnak a helyes működését a MiniPET-I kamera segítségével igazoltuk. és sikeresen használtuk a MiniPET-II komplex szoftverrendszerének kidolgozása során.

A széleskörűen alkalmazott GATE szimulációs szoftverrendszerrel megállapítottuk, hogy az nem alkalmazható a MiniPET-projekt, hálózati alapú adatgyűjtésének modellezésére, mert a GATE-ben nincs megoldva az adatátviteli puffereles és késleltetés emulációja. Ennek a hiányosságnak a kiküszöbölésére kidolgoztunk egy DAQS nevű programmodult, amely a GATE-tel előállított eseménycsomagok további feldolgozásával modellezni képes a hálózati adatgyűjtés okozta eseményvesztéseket (Eredmények 11. ábra).

A módosított GATE+DAQS rendszerrel készített szimuláció jól közelíti a méréssel meghatározott eseményszámlálási terhelési görbéket (Eredmények 12. ábra), azonban a két görbe eltérése igen nagy (a biológiai vizsgálatok során ténylegesen alkalmazott látótéri aktivitásokat számottevően meghaladó) látótéri aktivitások mellett fokozatosan nő. Ezt az eltérést a detektormodulok részét képező FPGA rendszer és PIC mikrokontroller közötti adatátviteli sebesség terheléstől (feldolgozandó eseményszámtól) való kismértékű függésével magyarázzuk.

A szimulált és mért adatok csak az egyedi eseményszámlálási sebesség esetében térnek el egymástól, az időbélyeg-különbség eloszlás (Eredmények 13. ábra) és az energiaspektrum jellemzőire nyert szimulációs és mérési eredmények jól egyeznek (Eredmények 14. ábra). A szimuláció, ennek megfelelően, a valós mérési tartományon belül jól modellezi a koincidencia-eseményszámlálási sebesség látótéri aktivitástól való függését (Eredmények 15. ábra).

A NEMA NU 4-2008 szabvány előírásainak megfelelően meghatároztuk a MiniPET-II kamera működési paramétereit. Megállapítottuk, hogy a kifejlesztett kamera a piacon elérhető, hasonló felépítésű rendszerekkel közel azonos technikai jellemzőkkel rendelkezik. A különböző kisállat PET-készülékek adatainak könnyebb összehasonlítása céljából

az Anyagok és Módszerek 2. táblázatát megismételjük.

	MiniPET-I	MiniPET-II	microPET Focus 120	Explore Vista DR	Inveon DPET
<i>gyűrűk</i>	1	1	4	2	4
<i>gyűrű átmérő(mm)</i>	84	211	147	118	161
<i>axiális látótér (mm)</i>	17	47	76	48	127
<i>detektor/gyűrű</i>	4	12	24	18	16
<i>kristály/detektor</i>	8 x 8	35 x 35	12 x 12	13 x 13	20 x 20
<i>kristályelem méret (mm³)</i>	2 x 2 x 10	1,27 x 1,27 x 12	1,52 x 1,52 x 10	1,55 x 1,55 x 15	1,51 x 1,51 x 10
<i>kristály anyag</i>	LSO	LYSO	LSO	LSO+GSO	LYSO
<i>egyesített minőségi paraméter</i>	N/A	48,5	26,5	32,9	117,5
<i>centrális felbontás</i>	2	1,4	1,3	1,4	1,3
<i>érzékenység</i>	0,03 %	11,4 %	3,4 %	4 %	6.85 %
<i>uniformitás</i>	N/A	7,99 %	6-9 %	4 %	5,29 %
<i>NEC csúcs max. érték max. helye</i>	1,1 kcps (6 MBq)	55 kcps (39 MBq)	809 kcps (88 MBq)	127 kcps 37 MBq	1670 kcps 130 MBq
<i>szórt hányad (egér fantom)</i>	N/A	12,27 %	12,3 %	26,6 %	8 %

13. táblázat. A MiniPET-kamerák és a kereskedelmi forgalomban elérhető kis állat PET-kamerák technikai- és működési paramétereit.

A táblázatban szereplő működési paraméterek némelyikét (*uniformitás, a NEC maximum* valamint a *szórt/valós koincidencia-események aránya*) a kamera geometriai adatai nem befolyásolják közvetlenül. E paraméterek numerikus értéke meghatározó módon a detektorblokk alapelemeinek tulajdonságától (kristály anyaga, optikai csatolás, PMT terhelhetősége), illetve a jelfeldolgozó elektronika és/vagy a rekonstrukciós algoritmusok minőségétől függ. Az uniformitás ezeken kívül érzékenyen tükrözi a korrekciós algoritmusok esetleges tökéletlenségeit, hibáit is.

Látható, hogy a MiniPET-II és a microPET Focus uniformitása összemérhető. A szórt/valós események arányát tekintve a piacon elérhető kamerák közül csupán az Inveon kamera múlja felül a MiniPET-II kamerát. A NEC görbe maximuma (NEC_{max}) és az ahhoz rendelt látótéri aktivitás szempontjából az a kedvező, ha minél magasabb aktivitás mellett, minél nagyobb maximális beütésszám mérhető. Ezt alapul véve a MiniPET-II kamera a terhelhetőség szempontból csak a negyedik a fenti táblázatban szereplő készülékek között. Ennek oka a digitalizált PMT sarokjelek elsődleges feldol-

gozását végző Xilinx Virtex-4 FX12 FPGA chip viszonylag kis sebessége. Azonban a valós kisállat vizsgálatokat jellemző eseményszámlálási sebességek néhányszor kisebbek, mint a MiniPET-II kamera NECmax görbéjének maximum helye (18. ábra és 19. ábra, $\sim 40\text{MBq}$). Ennek megfelelően a kamera terhelhetősége a kísérleti munka során nem korlátozza a vizsgálatok kivitelezhetőségét. Ezt a tényt a dinamikus vizsgálatok időablakának meghatározásával az Eredmények 4.5.2 fejezetében be is mutattuk. A felbontás és az érzékenység direkt kapcsolatban vannak a szcintillációs kristálmátrix geometriájával. A PET által gyűjtött és a korrigált adatokból rekonstruált kép térbeli felbontása (*spatial resolution*: SR) számos faktortól függ [Moses (1993)]:

$$SR = 1.25 * \sqrt{(p_r^2 + ss^2) + (0.0022 * d)^2 + (\frac{cw^2}{2}) + (be)^2}$$

A fenti képletben a p_r tényező írja le a pozitronbomló izotópok esetén a pozitronoknak a szövetben mért átlagos hatótávolságát, ss (sample size) a leképezendő gömbszerű forrás átmérőjét jelenti, a $0.0022 * d$ (d a detektorgyűrű átmérője) tag az annihiláció nonkollinearitási hibáját ($180^\circ \pm 0,25^\circ$) veszi figyelembe, a cw a túrkristály szélességét jelöli, a be jelű utolsó tag (block effect) pedig a detektorblokkban a túrkristály pozíció meghatározás hibáját definiálja. A térbeli felbontás kísérleti meghatározása során a felhasznált ^{18}F -FDG pontforrás adatainak ($p_r=0,6$ mm, $ss=0,3\text{mm}$) ismeretében, és felhasználva az egyes kamerák geometriai adatait a képlet használatával meg lehet becsülni a be -t, a pozíció meghatározás hibáját. A MiniPET-II, a microPET Focus, az Explore Vista DR és az Inveon DPET kamerákra a következő értékek adódnak sorrendben: 0,43; 0,17; 0,37 és 0,33 mm. Látható, hogy a még fejlesztési fázisban lévő MiniPET-II kamera pozíciókódoló algoritmus rendelkezik a legnagyobb hibával. (Ennek valószínűleg oka a kisebb méretű kristályok rosszabb energiafelbontása, illetve a PMT és a kristálytömb nem optimális illesztése.) Ezt ellensúlyozza, hogy a kristálméret ebben az esetben a legkisebb, így a centrális térbeli felbontás értéke közel megegyezik a másik három kameráéval. A térbeli felbontás kapcsán meg kell említeni azt is, hogy a táblázatban közölt térbeli feloldási értékek a szabvány által előírt FBP rekonstrukciós módszerrel készített képek feldolgozásával nyert adatok. A rutin kisállat vizsgálatok során használt ML-EM iteratív eljárással ez az érték a MiniPET-II kamera esetén 1 mm alattinak adódott, amit a 16. ábra mutat be. A térbeli feloldás radiális irányú romlását csak újabb korrekciós eljárások (ún. *resolution recovery*) segítségével lehet csökkenteni, amelyek implementálása a dolgozat készítésekor még folyamatban van.

A táblázatban foglalt paraméterek összehasonlítása során figyelembe kell venni, hogy azok meghatározása nem teljesen egységes módon történt. A felsorolt eszközök közül csak a MiniPET-II kamera és az Inveon paraméterei, valamint a microPET Focus uniformitásának a meghatározása történt a NEMA NU 4-2008 szabványban foglaltak szerint.

Egy-egy jellemző különböző protokollokkal történő meghatározása során a legnagyobb eltérések az érzékenység adatok között lehetnek, mert ennek a paraméternek a meghatározását célzó protokollok különböznek a legnagyobb mértékben. Erre a paraméterre a legutóbbi szabvány szerint megállapított numerikus érték mindenképpen nagyobb lesz, mint a korábbi, „hagyományos” mérési eljárással meghatározott érték. Valószínűleg ez magyarázza, hogy a MiniPET-II kamerának a táblázatban megadott érzékenysége látszólag meghaladja az összes felsorolt eszköz érzékenységét. Ez ellentmond annak a ténynek, hogy a másik három kamera esetében a közel hasonló kristályvastagság mellett a geometriai hatások nagyobbak.

Végül a kamerák működési paramétereiből képeztünk egy egyesített minőségi számot, az alábbi képlet felhasználásával:

$$PET_{quality} = \frac{\text{érzékenység}(\%)*\text{axiális.felbontás}(mm)}{\text{uniformitás}(\%)*\text{centrális.felbontás}(mm)}$$

Ez alapján a MiniPET-II kamera a második a feltüntetett kamerák összehasonlításában.

A képminőség-fantommal végzett mérés rekonstruált képeinek feldolgozása szerint a kamera paraméterei (Eredmények 8-10 táblázatok) laboratóriumi kisállat vizsgálatok kivitelezésére alkalmassá teszik a berendezést. Az uniformitás, az RC és SOR értékek javítása a képrekonstrukció folyamat további fejlesztésével megoldható.

^{18}F -Fallypride-al végzett in-vivo és autoradiográfiás mérések képanyagának kvalitatív összehasonlításával bizonyítottuk, hogy a berendezés hatékony eszköz az orvosbiológiai mérések céljára (Eredmények 27. ábra). Ugyanezen mérés segítségével demonstráltuk, hogy a kidolgozott képrekonstrukciós protokoll kielégíti a biológiai méréseknek a felbontóképességgel és a leképezések alacsony zaj tartalmával kapcsolatos igényeit (Eredmények 28. ábra és 29. ábra).

Tumoros patkány dinamikus PET-vizsgálatával elemeztük, hogy a kamera érzékenysége hogyan befolyásolja a dinamikus vizsgálatok időrendjét. Ennek ismerete ugyanis jelentősen befolyásolja a kamera használhatóságát, hiszen a jó leképezést biztosító statikus vizsgálatok mellett szükség van a kinetikai változások jó minőségű leképezésére is. Megállapítottuk, hogy a MiniPET-II segítségével 30 másodperces expozíciós idővel is lehet olyan mérést végezni, amely hűen mutatja a tracer-akkumuláció időbeli változását (Eredmények 30. ábra).

Az intézetünkben elérhető több különböző radiofarmakkal is végeztünk kisállat PET-méréseket, néhány esetben ezeket autoradiográfiás illetve CT- és MRI vizsgálat is kiegészítette. Az így összeállított demonstrációs anyag segítségével bemutattuk, hogy a MiniPET-II kamera, a PET-technikához kapcsolódó K+F projektek mellett az orvosbiológiai vizsgálatssorozatok számára általánosan használható berendezés.

Az Eredmények 4.5.3 szakaszában demonstrációs céllal bemutattunk több olyan mérést, amely a MiniPET-II alkalmazhatóságát bizonyítja. Ezek az eredmények egyben rávilágítanak arra a tényre is, hogy a PET-leképezések mellől nagyon hiányzik az egyidejű kisállat CT felvétel. Ezt a hiányt a humán diagnosztikában használt CT és MRI tomográfokkal készített leképezés bizonyos mértékig pótolhatja, de ez többlet költséget, nagyobb volumenű kísérleti munkát és összetettebb szervezést igényel.

5.1. Saját eredmények kiemelése

A Ph.D. kutató munkám során önállóan végeztem a Virtuális PET keretrendszer kidolgozását, ezen belül a DAQS szoftvermodul tervezését, implementálását és tesztelését. A MiniPET-I működési paraméterrendszerének meghatározása és összevetése a szimulált adatokkal teljes mértékben a saját munkám volt. A MiniPET-II NEMA szabvány által előírt mérések kivitelezésében és az adatok feldolgozásában 50%-os volt a részesedésem. A MiniPET-II térbeli feloldásának és képminőségi paraméterének szimulációval történő meghatározása és a mérési eredményekkel való összevetése teljes egészében a saját munkám. A kamera üzembe helyezése óta szinte minden biológiai mérésben részt veszek, felügyelem az adatgyűjtési és képrekonstrukciós folyamatot. A szöveti kontrasztarány optimális iterációs szám meghatározását, valamint a dinamikus PET-vizsgálatokkal nyert szöveti görbe karakterisztikájának képidőtől való függését önállóan határoztam meg.

6. Összefoglalás

A debreceni MiniPET-projekt célja egy orvosbiológiai vizsgálatok számára is alkalmas kisállat PET-kamera kifejlesztése volt. E projekthez kapcsolódó Ph.D munka keretében egy komplex PET-szimulációs rendszer kifejlesztését tűztük ki célul, valamint a MiniPET-II kamera működési paramétereinek szabványok szerint rögzített módon történő meghatározását, végül a biológiai kísérletek számára fontos mérés technikai és képrekonstrukciós protokollok kidolgozását.

A program végrehajtása során megalkottuk az analitikus és a Monte-Carlo szimulációs módszereket is magába foglaló Virtuális PET szoftvercsomagot. Ezt a szoftvert a MiniPET-I kamera segítségével hitelesítettük, majd a MiniPET-II komplex szoftverrendszerének kidolgozása során sikeresen alkalmaztuk.

A NEMA NU 4-2008 szabvány előírásainak megfelelően meghatároztuk a MiniPET-II kamera működési- és leképezési paramétereit. Megállapítottuk, hogy a kifejlesztett kamera a piacon elérhető, hasonló felépítésű rendszerekkel közel azonos tulajdonságokkal rendelkezik.

A MiniPET-II kamerával végzett kisállat mérések segítségével igazoltuk, hogy a fantommérésekkel meghatározott optimális képrekonstrukciós protokoll a valós mérések során is megfelelő képminőséget biztosít. Dinamikus PET-vizsgálatok felhasználásával bemutattuk, hogy a MiniPET-II a kinetikai változások követésére alkalmas időfeloldással rendelkezik.

Több, intézetünkben elérhető radiofarmakkal végeztünk kisállat PET-méréseket, néhány esetben ezeket autoradiográfiás kísérlet illetve CT- és MRI vizsgálat is követte. Az így összeállított demonstrációs anyag segítségével bemutattuk, hogy a MiniPET-II kamera, a PET-technikához kapcsolódó K+F projektek mellett az orvosbiológiai vizsgálat sorozatok számára is előnyösen használható berendezés.

7. Summary

One of the aims of the Debrecen MiniPET project is to develop a small animal PET instrument, appropriate for medical and biological experiments. In this PhD work related to this project we have aimed at the development of a complex PET-simulation system; the evaluation of performance parameters of the MiniPET-II instrument according to the appropriate standards; the development of measuring and image processing protocols for biological experiments.

During the work the VirtualPET software had been developed, comprising analytical and Monte-Carlo methods for simulation PET data. The software was validated using the MiniPET-I camera and later it was successfully used in developing the software system of MiniPET-II.

The quality parameters of the MiniPET-II instrument we have been determined according to the NEMA NU 4-2008 standard. We can state that the performance parameters of the developed instrument are very close to those of the available other systems with similar structure.

Having performed small laboratory animal experiments have confirmed that the image reconstruction protocol, determined using phantom measurements, assures high quality image reconstruction in real measurements, as well. We have used dynamic PET-studies to demonstrate the appropriateness of MiniPET-II's time resolution to follow pharmacokinetic processes.

Several small animal measurements have been made with various radiopharmaceuticals available in our institute, in some cases followed by autoradiographical, CT or MRI experiments. The demonstrational materials based on these measurements proved that the MiniPET-II camera satisfies the requirements of R+D projects and biological experiments involving PET imaging techniques.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Dr. Galuska Lászlónak a Nukleáris Medicina Intézet igazgatójának a munkámban nyújtott támogatását.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Trón Lajosnak és Dr. Emri Miklós tudományos főmunkatársnak, akik irányították a munkámat, segítséget nyújtottak az eredmények értelmezésében és a Ph.D. értekezésem megírásában.

Köszönettel tartozom Dr. Balkay László tudományos főmunkatársnak az eredmények értelmezésében és az értekezésem megírásában nyújtott segítségéért, valamint Dr. Opposits Gábor és Lajtos Imre kollegáimnak a mérések tervezésében és azok kivitelezésében való közreműködésükért.

Köszönet illeti Dr. Márián Teréz tudományos főmunkatársat és kutató csoportjának tagjait, Trencsényi Györgyöt, Nagy Tamást és Szabó Juditot a biológiai mérésekben és azok eredményének értelmezésében nyújtott segítségükért.

Továbbá köszönöm Nukleáris Medicina Intézet, Radiokémiai Munkacsoport tagjainak és az MTA Atommag Kutató Intézet, Elektronikai Osztályán dolgozó kollégáknak a munkámban nyújtott segítségüket.

9. Internetes hivatkozások jegyzéke

- [http 1] M3I rendszer honlapja: www.petdisk.atomki.hu/m3i
- [http 2] HDF5 formátum honlapja: <http://www.hdfgroup.org/HDF5/>
- [http 3] OpenGL könyvtár honlapja: <http://www.opengl.org>
- [http 4] Qt honlapja: <http://qt.nokia.com>
- [http 5] Geant4 rendszer honlapja: <http://www.geant4.org/geant4>
- [http 6] GATE rendszer honlapja: <http://www.opengatecollaboration.org/>
- [http 7] SGE ütemező honlapja: <http://www.sun.com/software/sge/>
- [http 8] Monotone verző követő rendszer honlapja: <http://www.monotone.ca/>
- [http 9] Savane verzió követő rendszer honlapja: <https://gna.org/projects/savane>
- [http 10] LUMIRROR fényszigetelő fólia honlapja:
<http://www.torayusa.com/tpa/products/lumirror.htm>
- [http 11] Hamamatsu cég R8520-C12 erősítő csövének honlapja:
<http://sales.hamamatsu.com/en/products/electron-tube-division/detectors/photomultiplier-tubes/part-r8520-00-c12.php>
- [http 12] Visilix szilikon zsír honlapja: Visilox V-788,
<http://www.precisionconverting.com/optical.htm>
- [http 13] Nallatech cég AD9433 digitalizáló kártyájának honlapja:
<http://www.analog.com/en/analog-to-digital-converters/ad-converters/ad9433/products/product.html>
- [http 14] Xilinx cég honlapja: <http://www.xilinx.com/>
- [http 15] Microchip cég PIC18F452 mikrokontrollerének honlapja :
<http://www.microchip.com/wwwproducts/Devices.aspx?dDocName=en010296>
- [http 16] NanoSPECT kisállat SPECT kamera honlapja:
<http://www.bioscan.com/molecular-imaging/nanospect-ct>
- [http 17] BrainCAD honlapja: <http://www.pet.dote.hu/braincad/>
- [http 18] Hamamatsu cég H9500 erősítő csövének honlapja:
http://jp.hamamatsu.com/products/sensor-etd/pd002/pd394/H9500/index_en.html

- [http 19] Xilinx cég Virtex-4 FX12 FPGA moduljának honlapja:
http://www.xilinx.com/products/boards_kits/virtex4.htm

10. Az értekezéshez felhasznált saját közlemények jegyzéke

- Kis SA, Emri M, Opposits G, Tron L, Balkay L. (2007) Comparison of Monte Carlo simulated and measured performance parameters of miniPET scanner. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A.; 571: 449-452 IF: **1.220 (2007)**
- Hegyesi G, Imrek J, Kalinka G, Molnar J, Vegh J, Balkay L, Emri M, Kis SA., Tron L, Kerek A. (2006) Ethernet based distribution data acquisition system for a Small Animal PET. IEEE Transaction on Nuclear Science; 53: 2112-2117 IF: **1.497 (2006)**

10.1. Az értekezéshez felhasznált posztterek jegyzéke

- Hegyesi G, Imrek J, Kalinka G, Molnár J, Novák D, Végh J, Balkay L, Emri M, Kis SA, Molnár G, Trón L, Valastyán I, Bagaméry I, Bükki T, Rózsa S, Szabó Z, Kerek A. (2005) Performance characteristics of the miniPET scanner dedicated to small animal imaging. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference; Puerto Rico, USA, Október. 23– 29.
- Kis SA, Balkay L, Emri M, Opposits G, Trón L. (2006) Extending the GATE software for simulation the performance characteristics of the miniPET scanner. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference; San Diego, USA, Októbert 29. – November 04.
- Emri M, Opposits G, Kis SA, Tron L, Veres P, Panyik A, Balkay L. (2006) Software development framework supporting multimodal tomographic imaging. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference; San Diego, USA, Október 29. - November 04.
- Kis SA, Lajtos I, Emri M, Opposits G, Bukki T, Hegyesi G, Imrek J, Valastyán I, Molnar J, Novak D, Balkay L. (2009) Performance Test of the MiniPET-II Small Animal Scanner According to the NEMA NU-4 Standards. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference; Orlando, USA, Október 26. - November 1.
- Kis SA, Emri M, Lajtos I, Trón L, Opposits G, Imrek J, Valastyán I, Kalinka G, Novák D, Molnár J, Hegyesi Gy, Balkay L. (2009) MiniPET-II kisállat PET kamera működési paramétereinek meghatározása a NEMA NU-4 szabványnak megfelelően. Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XVI Kongresszusa; Debrecen, Július 2 - 4.

11. Tárgyszavak

11.1. Tárgyszavak magyar nyelven

- PET
- Kisállat PET
- MiniPET
- Monte-Carlo alapú szimuláció
- GATE
- NEMA NU 4-2008
- Működési paraméterek
- Minőség biztosítás

11.2. Tárgyszavak angol nyelven

- PET
- Small animal PET
- MiniPET
- Monte-Carlo based simulation
- GATE
- NEMA NU 4-2008
- Performance parameters
- Quality control

12. Rövidítések és fogalmak jegyzéke

12.1. Informatikai rövidítések és fogalmak

DAQ	<i>Data Acquisition Library</i> PET adatgyűjtés céljára kidolgozott szoftverkönyvtár
DICOM	Orvosi, képtárolására szolgáló fájlformátum
FBP	<i>Filtered Back Projection</i> Analitikus képrekonstrukciós eljárás, mely a tomografikus gyűjtés során nyert adatokat visszavetíti a képtérbe.
FPGA	<i>Field-Programmable Gate Array</i> Programozható, logikai kapukat tartalmazó integrált áramkör.
GPU	<i>Graphics Processing Unit</i> A grafikus vezérlőkártya központi egysége, amely az összetett grafikus műveletek elvégzéséért felelős
HDF5	<i>Hierarchical Data Format</i> Nagy mennyiségű adatok hierarchikus tárolására kidolgozott fájlformátum
Klaszter	Egymással nagy sebességű kapcsolatban lévő számítógépek hálózata.
lr5	Primer és feldolgozott tomografikus mérési adatok tárolására kidolgozott fájlformátum
M3I	<i>Multi Medical Imaging</i> Multi modalitású orvosi képalkotó szoftver keretrendszer
MFF	<i>Medical File Formats</i> File formátumokat definiáló szoftverkönyvtár
MINC	Orvosi, képtárolására szolgáló fájlformátum
ML-EM	<i>Maximum Likelihood – Expected Maximization</i> Iteratív, tomografikus képrekonstrukciós eljárás, mely során egy kiindulási képből iteratív paraméterbecslések útján jutunk el a valódi aktivitás eloszlás képig.
PIC kontroller	<i>Programmable Interface Controller</i> Programozható mikrokontroller.
rebinnelés	ld. 2D rebinnelés
REC	<i>Reconstruction Library</i> Tomografikus képrekonstrukciós szoftverkönyvtár
sd5	PET-kamera adatai tárolására kidolgozott fájlformátum

SSRB	<i>Single Slice Rebinning</i> 3D-s koincidenca-vonal tér leképzése, transzaxiális irányban elhelyezkedő 2D-s altereire leképző algoritmus.
VPET	Virtuális PET
VPP	<i>C++ Based Volumetric Library</i> Volumetrikus szoftverkönyvtár

12.2. Orvosbiológiai és PET-technikával kapcsolatos rövidítések és fogalmak

2D projekció A 3D projekcióhoz hasonló transzformáció, de itt a transzaxiális szeletekben lévő (már rebinnelt) 2D koincidenca vonalakat rendezzük irányok szerint. E transzformáció eredményeképpen minden kiválasztott irányhoz egy arra merőleges egymásra vetített 1D beütésszám eloszlás áll elő.

2D rebinnelés Ennek a transzformációnak a során a 3D-s LOR sokaság minden egyes eleméhez hozzárendelünk egy olyan koincidenca vonalat, amely valamelyik transzaxiális síkra illeszkedik. Ez a hozzárendelés különböző algoritmusok szerint történhet. Egy 2D koincidenca vonalhoz rendelt koincidenca eseményszám a kiválasztott 2D LOR-hoz rendelt (több) 3D koincidenca-vonal mentén észlelt eseményszámok összege.

3D projekció Ez az összerendezés a leképezett rendszer (kisállat vagy fantom) radioaktivitás eloszlásához tartozó, nagyszámú 2D-s vetületi kép generálását jelenti. Az akkumuláció 2D vetületi képen egy-egy ponthoz rendelt beütésszám azonos, maximális vetítési irány mentén leszámolt koincidenca-események számával. A különböző irányú 2D vetületek száma megegyezik azon detektor párok által meghatározott, különböző térbeli irányok számával, amelyek mentén elhelyezkedő tűkristály pár (elvileg) koincidenca-eseményeket jelezhet. Ebben a megnevezésben a 3D annak a struktúrának a dimenziószámára utal, amelynek különböző projekcióit állítottuk elő.

APD *Avalanche Photodiode* Nagy érzékenységu félvezető elektronikai eszköz, amely fotoelektromos kölcsönhatás útján, belső erősítéssel a fényimpulzust elektromos jellé konvertálja.

DOI-hatás $\sim$ nak vagy koincidenca-vonal parallaxis leképzési hibának nevezzük azt a jelenséget, amelyben a gamma-foton az energiáját nem annak a kristály elemnek adja át, amelybe becsapódott, hanem egy közvetlen, esetleg távolabbi szomszédjának. Így az esemény nem a megfelelő koincidenca-vonalban lesz regisztrálva. Ennek következtében a PET kamera látóterének közepétől

távolodva a térbeli felbontás nagyon erősen romlik, adott esetben 2-3-szor rosszabb a felbontás a széleken, mint a centrális pozícióban.

FIFO Olyan adatszerkezet, amelyből az elemek tárolási sorrendben olvashatók ki.

Gauss-viszonyszám $A \sim$ megmutatja, hogy adott eloszlás mennyire „jól” közelíthető Gauss-eloszlással, az alábbi képlet alapján:

$$G = \frac{G_{mért}}{G_0} = \frac{\left(\frac{FWTM}{FWHM}\right)_{mért}}{1,8226}$$

ahol FWTM és FWHM a mérés útján meghatározott eloszlás tized- és félértékszélessége. Az 1-hez közeli érték az eloszlás Gauss-eloszlással való jó közelíthetőségére utal.

LOR Koincidenca-vonal. Az egymással koincidenca-vonalban lévő detektorok tűkristályait összekötő képzeletbeli szakaszok.

MSZ Mérési Szabvány. A PET-kamerák működési paramétereinek és képalkotási tulajdonságainak meghatározására kidolgozott mérési szabvány.

NEC Noise Equivalent Count Rate A kamera különböző típusú számlálási sebességeiből képzett paraméter, mely a kamera által mért koincidenca-események jel per zaj viszonyáról ad tájékoztatást. A NEMA NU 4-2008 szabvány a valós eseményszámok négyzetének a teljes beütésszámmal képzett hányadosaként definiálja.

NEMA *National Electrical Manufacturers Association*

PET Pozitron Emissziós Tomográf

Post-mortem Halál utáni

PS-PMT Position Sensitive Photo Multiplier Tube Pozíció információt dekódolni képes fotoelektron-sokszorozó cső

ROI *Region of Interest*

SUV *Standard Uptake Value*

Transzgenikus állat Gén technika felhasználásával módosított génállományú állat

VOI *Volume of Interest*

13. Irodalomjegyzék

Hivatkozások

- [Agostinelli, 2003] Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, Asai M, Axen D, Banerjee S, Barrand G, Behner F, Bellagamba L, Boudreau J, Broglia L, Brunengo A, Burkhardt H, Chauvie S, Chuma J, Chytrcek R, Cooperman G, Cosmo G, Degtyarenko P, Dell’Acqua A, Depaola G, Dietrich D, Enami R, Feliciello A, Ferguson C, Fesefeldt H, Folger G, Foppiano F, Forti A, Garelli S, Giani S, Giannitrapani R, Gibin D, Gómez Cadenasm JJ, González I, Gracia Abril G, Greeniaus G, Greiner W, Grichine V, Grossheim A, Guatelli S, Gumplinger P, Hamatsu R, Hashimoto K, Hasui H, Heikkinen A, Howard A, Ivanchenko V, Johnson A, Jones FW, Kallenbach J, Kanaya N, Kawabata M, Kawabata Y, Kawaguti M, Kelner S, Kent P, Kimura A, Kodama T, Kokoulin R, Kossov M, Kurashige H, Lamanna E, Lampén T, Lara V, Lefebure V, Lei F, Liendl M., Lockman W, Longo F, Magni S, Maire M, Medernach E, Minamimoto K, Mor de Freitas P, Morita Y, Murakami K, Nagamatu M, Nartallo R, Nieminen P, Nishimura T, Ohtsubo K, Okamura M, O’Neale S, Oohata Y, Paech K, Perl J, Pfeiffer A, Pia MG, Ranjard F, Rybin A, Sadilov S, Di Salvo E, Santin G, Sasaki T, Savvas N, Sawada Y, Scherer S, Sei S, Sirotenko V, Smith D, Starkov N, Stoecker H, Sulkimo J, Takahata M, Tanaka S, Tcherniaev E, Safai Tehrani E, Tropeano M, Truscott P, Uno H, Urban L, Urban P, Verderi M, Walkden A, Wander W, Weber H, Wellisch JP, Wenaus T, Williams DC, Wright D, Yamada T, Yoshida H, Zschesche D. (2003) Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*; 506: 250–303
- [Bao, 2009] Bao Q, Newport D, Chen M, Stout DB, Chatziioannou AF. (2009) Performance evaluation of the Inveon Dedicated PET Preclinical Tomograph based on the NEMA NU-4 Standards. *The Journal of Nuclear Medicine*; 50: 401–408
- [Bar-Shalom, 2003] Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kutten A, Altman H, Keidar Z, Israel O (2003) Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: Additional value for diagnostic Imaging and patient management. *Journal of Nuclear Medicine*; 44(8): 1200-1209

- [Bentourka, 2007] Bentourkia M, Zaidi H (2007) Tracer Kinetic Modeling in PET. PET Clinics; 2(2): 267-277
- [Berthot, 2001] Berthot J, Breton V, Brette P, Crespin S, Giokarid N, Lazaro D, Maublant J, Meritet L (2001) Monte-Carlo simulation of gamma-cameras using GEANT. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 3: 110-113
- [Blasberg, 2002] Blasberg R. (2002) PET imaging of gene expression. European Journal of Cancer; 38(16) 2137–2146
- [Bevilacqua, 1997] Bevilacqua A, Bollini D, Del Guerra A, Di Domenico G, Galli M, Scandola M, Zavattini G. (1997) A 3-D Monte Carlo simulation of a small animal positron emission tomograph with millimeter spatial resolution,. IEEE Nuclear Science Symposium; 2 (9): 1702–1705
- [Bloomfield, 1995] Bloomfield PM, Rajeswaran S, Spinks TJ, Hume SP, Myers R, Ashworth S, Clifford KM, Jones WF, Byars LG, Young J, Andreaco M, Williams CW, Lammertsma AA, Jones T. (1995) The design and physical characteristics of a small animal positron emission tomograph. Physics in Medicine and Biology; 40:1105-1126
- [Buck, 2003] Buck AK, Halter G, Schirmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, Mattfeldt T, Neumaier B, Reske SN, Hetzel M. (2003) Imaging proliferation in lung tumors with PET: F-18-FLT versus F-18-FDG. Journal of Nuclear Medicine; 44(9): 1426-1431
- [Burns, 1999] Burns HD, Hamill TG, Eng W, Francis B, Fioravanti C, Gibson RE. (1999) Positron emission tomography neuroreceptor imaging as a tool in drug discovery, research and development. Opinion in Chemical Biology; 3(4): 388-394
- [Buvat, 2002] Buvat I, Castiglioni I. (2002) Monte Carlo simulations in SPET and PET. The Quarterly journal of nuclear medicine; 46: 48–61
- [Carroll, 1980] Carroll LR, Hendry GO, Currin JD. (1980) Design criteria for multi-slice positron mission-computed tomography detector systems. IEEE Transactions on Nuclear Science; 27: 485-488
- [Chatziioannou, 2002] Chatziioannou AF. (2002) Molecular imaging of small animals with dedicated PET Tomographs. European Journal of Nuclear Medicine; 29(1) 98-114

- [Cherry, 1996] Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, Meadors K, Siegel S, Chatziioannou AF, Young JW, Jones W, Moyers JC, Newport D, Boutefnouchet A, Farquhar TH, Andreaco M, Paulus MJ, Binkley DM, Nutt R, Phelps ME. (1996) MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals. IEEE Nuclear Science Symposium; 44(3):1161 - 1166
- [Clowes, 2006] Clowes P, McCallum S, Welch A (2006) Development of a Monte Carlo simulation for APD-based PET detectors using a continuous scintillating crystal. IEEE Transactions on Nuclear Science; 53(5): 2563-2569
- [Dalley, 2009] Dalley JW, Fryer TD, Aigbirhio FI, Brichard L, Richards HK, Hong YT, Baron J-C, Everitt BJ, Robbins TW. (2009) Modelling human drug abuse and addiction with dedicated small animal positron emission tomography. Neuropharmacology; 56(1): 9-17
- [de la Fuente, 2008] de la Fuente R, de Celis B, del Canto V, Lumbreras JM, de Celis Alonso B, Martín-Martín A, Gutierrez-Villanueva JL, de Celis B, del Canto V, Lumbreras JM, de Celis Alonso B, Martin-Martin A, Gutierrez-Villanueva JL. (2008) Low level radioactivity measurements with phosphor detectors using coincident techniques and digital pulse processing analysis. Journal of Environmental Radioactivity; 99(10): 1553-1557
- [Del Guerra, 2006] Del Guerra A, Bartoli A, Belcari N, Herbert D, Motta A, Vaiano A, Di Domenico G, Sabba N, Moretti E, Zavattini G, Lazzarotti M, Sensi L, Larobina M, Uccelli L. (2006) Performance evaluation of the fully engineered YAP-(S)PET scanner for small animal imaging. IEEE Transaction on Nuclear Science; 53(3): 1078 – 1083
- [Derenzo, 1975] Derenzo SE, Zaklad H, Budinger TF. (1975) Analytical study of a high-resolution positron ring detector system for transaxial reconstruction tomography. The Journal of Nuclear Medicine; 16(12): 1166-1173.
- [Di Domenico, 2001] Di Domenico G, Zavattini G, Moretti E, Piffanelli A, Giganti M, Motta A, Sabba N, Uccelli L, Benini E, Duatti A, Bolzati C, Boschi A, Del Guerra A. (2001) Quantitative YAP-(S)PET small animal scanner: preliminary results. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 3: 1577-1579
- [Espana, 2006] Espana E, Herraiz JL, Vicente E, Vaquero JJ, Desco M, Udias JM. (2006) PeneloPET, a Monte Carlo PET simulation toolkit based on PENLOPE: Features and Validation. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 4: 2597 – 2601

- [Espana, 207] Espana S, Herraiz JL, Vicente E, Herranz E, Vaquero JJ, Desco M, Udias JM. (2007). Validation of PeneloPET against two small animal PET scanners. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 5: 3640 – 3643
- [Espana, 2009] Espana S, Fraile LM, Herraiz JL, Udías JM, Desco M, Vaquero JJ. (2009) Performance evaluation of SiPM photodetectors for PET imaging in the presence of magnetic fields. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment; 613(2) 308-316
- [Fischman. 1993] Fischman AJ, Alpert NM, Livni E, Ray S, Sinclair I, Callahan RJ. (1993) Pharmacokinetics of 18F-labeled fluconazole in healthy human subjects by positron emission tomography. Antimicrobial Agents Chemotherapy; 37: 1270-1277
- [Gambhir, 2000] Gambhir SS, Herschman HR, Cherry SR, Barrio JR, Satyamurthy N, Toyokuni T, Phelps ME, Larson SM, Balatoni J, Finn R, Sadelain M, Tjuvajev J, Blasberg R. (2000) Neoplasia; 2(1-2):118-138
- [Heinrichs, 2003] Heinrichs U, Pietrzyk U, Ziemons K (2003) Design optimization of the PMT-ClearPET prototypes based on simulation studies with GEANT3. IEEE Transactions on Nuclear Science; 50(5): 1428-1432
- [Herschman, 2004] Herschman HR. (2004) PET reporter genes for noninvasive imaging of gene therapy, cell tracking and transgenic analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology; 51(3): 191–204
- [Hoffman, 1976] Hoffman EJ, Phelps ME (1976) An analysis of some of the physical aspects of positron transaxial tomography; Computers in Biology and Medicine; 6(4): 345-360
- [Huisman, 2007] Huisman MC, Reder S, Weber AW, Ziegler SI, Schwaiger M. (2007) Performance evaluation of the Philips MOSAIC small animal PET scanner. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 34(4):532-40
- [Imrek, 2006] Imrek J, Novák D, Hegyesi Gy, Kalinka G, Molnár J, Végh J, Balkay L, Emri M, Molnár G, Trón L, Bagaméry I, Bükki T, Rózsa S, Szabó Zs, Kerek A. (2006) Development of an FPGA-based data acquisition module for small animal PET. IEEE Transactions on Nuclear Science 53(3): 2698-2703

- [Jakoby, 2009] Jakoby BW, Bercier Y, Watson CC, Bendriem B, Townsend DW. (2009) Performance Characteristics of a New LSO PET/CT Scanner With Extended Axial Field-of-View and PSF Reconstruction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*; 56(3): 633-639
- [Heinrichs, 2003] Jung JH, Yong C, Yong H, Devroede O, Krieguer M, Bruyndonckx P, Tavernier S. (2007) Optimization of LSO/LuYAP phoswich detector for small animal PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*; 571(3): 669-675
- [Knoess, 2003] Knoess C, Siegel S, Smith A, Newport D, Richerzhagen N, Winkeler A, Jacobs A, Goble RN, Graf R, Wienhard K, Heiss WD. (2003) Performance evaluation of the microPET R4 PET scanner for rodents. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2003) 30(5):737-747
- [Kudo, 1999] Kudo T, Annala AJ, Dahlborn M, Allada V, Cherry SR, Phelps ME, Schelbert HR. (1999) Noninvasive repeat measurements of regional myocardial blood flow in rats with N-13 ammonia and a small animal high resolution PET system. *Circulation*; 100(18): 89-94
- [Lacomte, 2003] Lacomte R. (2009) Novel detector technology for clinical PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2003) 36(1):69-85
- [Laforest, 2004] Laforest R, Longford D, Siegel S, Newport DF, Yap J. (2004) Performance evaluation of the microPET—FOCUS-F120. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 5: 2965-2969
- [Larobina, 2006] Larobina M, Brunetti A, Salvatore M. (2006) Small Animal PET: A review of commercially available imaging systems. *Current Medical Imaging Reviews*; 2: 187-192
- [Lechner, 2007] Lechner A, Pia MG, Sudhakar M. (2007) Validation of Geant4 low energy physics models against electron energy deposition and backscattering data. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 3: 2001 - 2007
- [Lucas, 2006] Lucas AJ, Hawkes RC, Guerra P, Ansorge RE, Nutt RE, Clark JC, Fryer TD, Carpenter TA. (2006) Development of a combined microPEY-MR system. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 4: 2345-2348

- [Lupton, 1983] Lupton LR, Keller NA. (1983) Performance study of single-slice positron emission tomography scanners by Monte Carlo Techniques. *IEEE Transaction on Medical Imaging*; 2(4):154-68
- [Masdeu, 2006] Masdeu JC, Arbizu J, Toledo J, Valero M. (2006) SPECT and PET in neurology. *Neurologia*; 21(5): 219-225
- [Márián, 1999] Márián T, Boros I, Lengyel Z, Balkay L, Horvath G, Emri M, Sarkadi E, Szentmiklosi J, Fekete I, Tron L. (1999) Preparation and primary evaluation of $[^{11}\text{C}]\text{CSC}$ as a possible tracer for mapping adenosine A_{2A} receptors by PET. *Applied Radiation and Isotopes*; 50(5): 887-893
- Márián T, Szabó G, Goda K, Nagy H, Szincsák N, Juhász I, Galuska L, Balkay L, Mikecz P, Trón L, Krasznai Z. (2003) In vivo and in vitro multitracers analyses of P-glycoprotein expression related multidrug resistance. (2003) *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 30(8): 1147-1154
- [Melega, 2000] Melega WP, Lacan G, Desalles AAF, Phelps ME. (2000) Long-term methamphetamine-induced decreases of $[\text{C-11}]\text{WIN 35,428}$ binding in striatum are reduced by GDNF: PET studies in the vervet monkey. *Synapse*; 35(4): 243-249
- [Moses, 1993] Moses WW, Derenzo SE. (1993) Empirical observation for spatial resolution degradation in positron emission tomographs using block detectors. *The Journal of Nuclear Medicine*; 34: 101-107
- [Nelson, 1985] Nelson WR, Namitot Y. (1985) The EGS4 Code System: Solution of Gamma-ray and electron transport problems. SLAC-PUB-5193.
- [Pichler, 1997] Pichler BJ, Boning G, Lorenz E, Mirzoyan R, Pimpl W, Schwaiger M, Ziegler SI. (1997) Studies with a prototype high resolution PET scanner based on LSO-APD modules. *IEEE Nuclear Science Symposium*; 2: 1649-1653
- [Pichler, 2006] Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, Walton JH, Kneilling M, Nutt RE, Siegel SB, Claussen CD, Cherry SR. (2006) Performance Test of an LSO-APD Detector in a 7-T MRI Scanner for Simultaneous PET/MRI. *Journal of Nuclear Medicine*; 47(4): 639-647
- [Popescu, 2004] Popescu LM, Lewitt RM. (2004) A versatile approach for Monte Carlo simulation of tomographic systems. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 4: 2785- 2788

- [Riemann, 2008] Riemann B, Schäfers KP, Schober O, Schäfers M. (2008) Small animal PET in preclinical studies: opportunities and challenges. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 52(3):215-21.
- [Rogers, 1999] Rogers BE, McLean SF, Kirkman RL, Della Manna D, Bright SJ, Olsen CC, Myracle AD, Mayo MS, Curiel DT, Buchsbaum DJ. (1999) In vivo localization of [(111)In]-DTPA-D-Phe1-octreotide to human ovarian tumor xenografts induced to express the somatostatin receptor subtype 2 using an adenoviral vector. *Clinical Cancer Research*; 383–393.
- [Roldan, 2007] Roldan PS, Cañadas M, Dietzel O, Pautrot C, Sarasola I, Wagner A. (2007) Performance evaluation of raytest ClearPET, a PET scanner for small and medium size animals. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 4: 2859-2864
- [Rothfuss, 2004] Rothfuss H, Casey M, Conti M, Doshi N, Eriksson L, Schmand M (2004) Monte Carlo simulation study of LSO crystals. *IEEE Transactions on Nuclear Science*; 51(3): 770-774
- [Santin, 2002] Santin G, Strul D, Lazaro D, Simon L, Krieguer M, Vieira Martins M, Breton V, Morel C. (2002) GATE, a Geant4-based simulation platform for PET integrating movement and time management. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 2: 1325-1329.
- [Schafers, 2005] Schafers KP, Dawood M, Lang N, Buther F, Schafers M, Schober O. (2005) Motion correction in PET/CT. *Nuklearmedizin-Nuclear Medicine*; 44(1): 46-50
- [Schnockel, 2008] Schnockel U, Reuters S, Stegger L, Schlatter E, Schafers KP, Hermann S, Schober O, Gabriels G, Schafers M. (2008) Dynamic F-18-fluoride small animal PET to noninvasively assess renal function in rats. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 35(12): 2267-2274
- [Strother, 1990] Strother SC, Casey ME, Hoffman EJ. (1990) Measuring PET scanner sensitivity – relating countrates to image signal-to-noise ratios using noise equivalent counts. *IEEE Transaction on Nuclear Science*; 37(2): 783-788
- [Surti, 2005] Surti S, Karp JS, Perkins AE, Cardi CA, Daube-Witherspoon ME, Kuhn A, Muehllehner G. (2005) Imaging performance of a-PET: a small animal PET camera. *IEEE Transaction on Medical Imaging*; 24(7):844–852

- [Tai, 2005] Tai Y-C, Ruangma A, Rowland D, Siegel S, Newport DF, Chow PL, Laforest R. (2005) Performance Evaluation of the microPET Focus: A Third-Generation microPET scanner dedicated to animal imaging. *Journal of Nuclear Medicine*; 46(3): 455-463
- [Takalkar, 2005] Takalkar A, Mavi A, Alavi A, Araujo L (2005) PET in cardiology. *Radiologic Clinics Of North America*; 43(1): 107-119
- [Tanaka, 1982] Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Endo M. (1982) Analytical study of the performance of a multilayer positron computed tomography scanner. *Journal of Computer Assisted Tomography*; 6(2): 350-364
- [Trencsényi, 2009] Trencsényi G, Kertai P, Bako F, Hunyadi J, Marian T, Hargitai Z, Pocsi I, Muranyi E, Hornyak L, Banfalvi G. (2009) Renal capsule-parathyroid lymph node complex: a new in vivo metastatic model in rats. *Anticancer Research*; 29(6): 2121-2126
- [Truscott, 2000] Truscott P, Lei F, Dyer C, Ferguson C, Gurriaran R, Nieminen P, Daly E, Apostolakis J, Giani S, Pia MG, Urban L, Maire M. (2000) Geant4 - a new Monte Carlo toolkit for simulating space radiation shielding and effects. *IEEE Radiation Effects Data Workshop*; 147-152
- [Slates, 1999] Slates R, Cherry S, Boutefnouchet A, Shao Y, Dahlborn M, Farahani K. (1999) Design of a small animal MR compatible PET scanner. *IEEE Transaction on Nuclear Science*; 46(3):565–570
- [Ziemons, 2004] Ziemons K, Achten R, Auffray E, Bauer A, Brandenburg G, Bruynndonckx P, Choi Y, Daemen J, Dehnhardt M, Devroede O, Fleischer M, Fuss L, Heinrichs U, Hollendung A, Holschbach M, Khodaverdi M, Kirchner P, Kleines H, Krieguer M, Larue H, Lecoq P, Leyendecker M. (2004) The ClearPET Neuro scanner: A dedicated LSO/LuYAP phosphor small animal PET scanner. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 4: 2430- 2433
- [Zhang, 2009] Zhang H, Douraghy A, Bao Q, Rannou FR, Silverman RW, Taschereau R, Stout DB, Behrenbruch CP, Phelps ME, Chatziioannou AF. (2009) PET-box: A benchtop high throughput preclinical PET system. *The Journal of Nuclear Medicine*; 50(2): 298 Vidal FP, Gabriela H. (2008) Geant4 validation on mammography applications. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 3497-3498

- [Vidal, 2008] Vidal FP, Gabriela H. (2008) Geant4 validation on mammography applications. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 3497-3498
- [Wang, 2006] Wang Y, Seidel J, Tsui BMW, Vaquero JJ, Pomper MG (2006) Performance evaluation of the GE Healthcare eXplore VISTA dual-ring small-animal PET scanner. The Journal of Nuclear Medicine; 47:1891–1900

14. Függelék



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 571 (2007) 449–452

**NUCLEAR
INSTRUMENTS
& METHODS
IN PHYSICS
RESEARCH**

Section A

www.elsevier.com/locate/nima

Comparison of Monte Carlo simulated and measured performance parameters of miniPET scanner

S.A. Kis^{a,*}, M. Emri^a, G. Opposits^a, T. Bükki^c, I. Valastyán^b, Gy. Hegyesi^b, J. Imrek^b,
G. Kalinka^b, J. Molnár^b, D. Novák^b, J. Végh^b, A. Kerek^d, L. Trón^a, L. Balkay^a

^a*Institute of Nuclear Medicine at Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen, Hungary*

^b*Institute of Nuclear Research of the Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, Hungary*

^c*MEDISO Ltd, Budapest, Hungary*

^d*Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden*

Available online 13 November 2006

Abstract

In vivo imaging of small laboratory animals is a valuable tool in the development of new drugs. For this purpose, miniPET, an easy to scale modular small animal PET camera has been developed at our institutes. The system has four modules, which makes it possible to rotate the whole detector system around the axis of the field of view. Data collection and image reconstruction are performed using a data acquisition (DAQ) module with Ethernet communication facility and a computer cluster of commercial PCs. Performance tests were carried out to determine system parameters, such as energy resolution, sensitivity and noise equivalent count rate. A modified GEANT4-based GATE Monte Carlo software package was used to simulate PET data analogous to those of the performance measurements. GATE was run on a Linux cluster of 10 processors (64 bit, Xeon with 3.0 GHz) and controlled by a SUN grid engine. The application of this special computer cluster reduced the time necessary for the simulations by an order of magnitude. The simulated energy spectra, maximum rate of true coincidences and sensitivity of the camera were in good agreement with the measured parameters.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

PACS: 87.58.Fg; 87.64.Aa

Keywords: Small animal PET; Performance parameters; Monte Carlo simulation

1. Introduction

In vivo imaging of small laboratory animals is a valuable tool in the development of new drugs. For this purpose, a modular PET camera, the miniPET has been developed at our institutes. In this current work, we have worked out a Monte Carlo-based simulation tool to predict the performance parameters of the scanner. The GATE [1] simulator was chosen to emulate the involved physical processes, detector signal generation including dead time and pile-up effects. In order to emulate our network-based data transfer protocol of the digitalized single events, a special event-based simulation module was developed to further process the GATE output data.

2. miniPET hardware and software

The design philosophy of the miniPET scanner comprised modular hardware and flexibility in defining detector system geometry on a wide scale. The basic elements of the hardware are the detector modules [2]. Data collection is achieved by a computer cluster of commercial personal computers, which can perform reconstruction as well. Accordingly, no hardware coincidence circuits are used, as coincidence events along the different lines of responses are generated off-line using list mode stored data. As a consequence, the count rate is not limited by coincidence dead time effects.

The data acquisition system of the miniPET is arranged in network topology. The current set-up consists of five clients (the four detector modules and a PC controlling the gantry), a server accepting data from the clients and a

*Corresponding author. Tel.: +36 52 431 958; fax: +36 52 431 958.

E-mail address: sakis@pet.dote.hu (S.A. Kis).

master PC supervising the entire data acquisition. The miniPET software package contains applications for data acquisition (DAQ), manipulation of the list-mode data files and tools for image reconstruction and image processing. The collected events are stored in list mode (LM) data files in HDF5 format. Image reconstruction is supported by a platform-independent tomographic library.

3. Simulation

The digitalized event flow is generated by the GATE, a widely used Monte Carlo simulator providing the input for the DAQ simulation module (DAQS). The DAQS emulates event transfer to the data acquisition server (Fig. 1), involving multiple buffering, such as FIFO pipe buffer on the digital event processing module and UDP package sending via Ethernet to server node.

The GATE and DAQS applications run on a Linux cluster comprising 10 processors (3.0 GHz, 64 bit Xeon) and the whole simulation process is controlled by the SUN Grid Engine [3]. The current version of GATE does not run in a parallel environment, thus, we use individual processors to simulate data belonging to different segments of the acquisition time. The DAQS reads all the GATE-simulated single events and emulates data lost during the data transfer process and stores the result of this simulation in LM files.

4. Results

Known parameters of our hardware (FIFO buffer depth and read out frequency, UDP packet size, transfer time, etc.) allow for the successful simulation of a number of miniPET performance data. The simulated issues include total single rate, time difference sequence (timestamp difference of successive events), energy spectra and coincidence rate [4].

4.1. Single-event simulation

Fig. 2 shows the simulated single-event count rates of GATE simulation (gray line) and GATE + DAQS combined simulation (black line). It demonstrates that GATE simulation alone does not produce a saturated single count rate curve. The GATE + DAQS simulated single count rate activity curve fits reasonably well to the experimental one (Fig. 3) indicating the reliability of the combined simulation.

4.2. Analysis of time difference between successive events

The data transfer and communication modules (Fig. 1) of each detector unit send the acquired data to the server using standard UDP/IP protocol. Each UDP package contains 100 digitalized events and the FIFO does not accept any data during the time of the package transfer (approximately $455 \mu\text{s}$) to the server. This consequent data loss is emulated by the DAQS module. Fig. 4 proves that the dead phases of the UDP packet transfer are due after each 100th event.

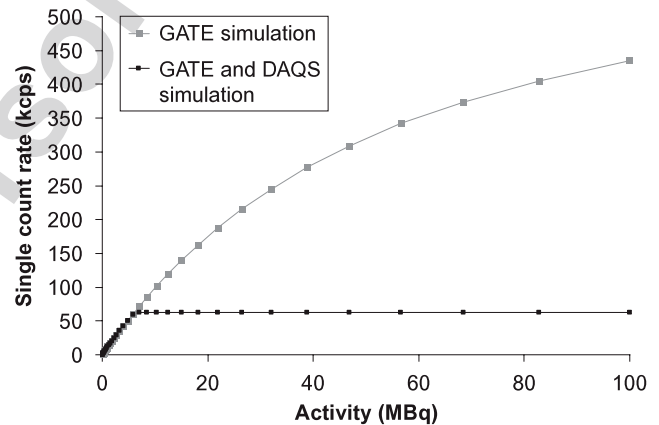


Fig. 2. Simulated single count rate for various activities of a detector module with and without DAQS.

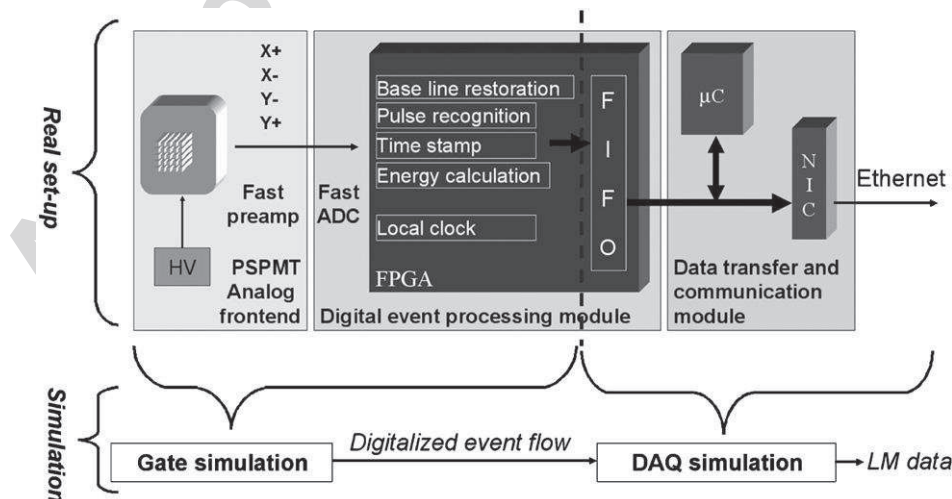


Fig. 1. Schematic diagram of the detector module, and the related GATE and DAQS simulation modules.

Fig. 5 shows the distribution of time intervals between successive events at the linear part of the activity range (until 6 MBq of source activity). The simulated histogram (black line) fits well to the acquired data (gray bars).

Over the linear part of the single count rate curve (over 6 MBq), there is a change in the time difference distribution (Fig. 6), and the close correlation between the measured (gray bars) and the simulated data (black bars) vanishes. However, the mean of either distribution is 11 μ s, which refers to the real read out time of the FIFO buffer.

4.3. Energy resolution

The energy resolution of photo-peak was calculated as FWHM/E and measured for each crystal using a cylindrical phantom filled with ^{18}F . Across the detector modules,

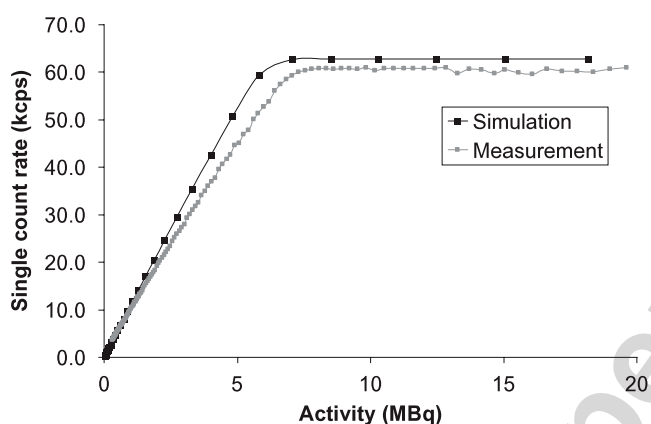


Fig. 3. Activity dependence of the real and simulated (GATE+DAQS) single count rate of a detector module without energy discrimination.

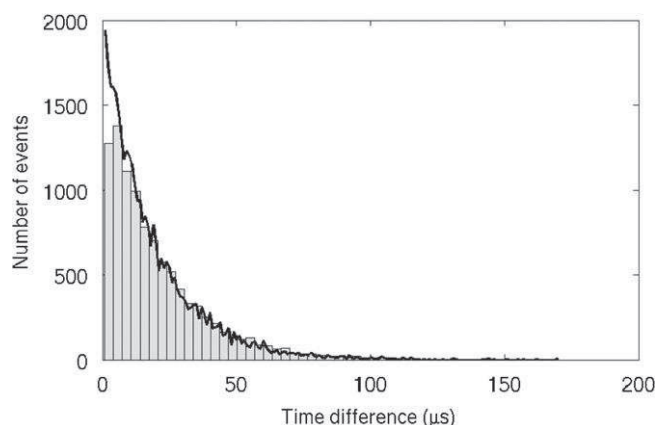


Fig. 5. Histogram of simulated (black line) and measured (gray bars) time intervals between successive events at the linear part of the single count rate curve (at 4 MBq of source activity).

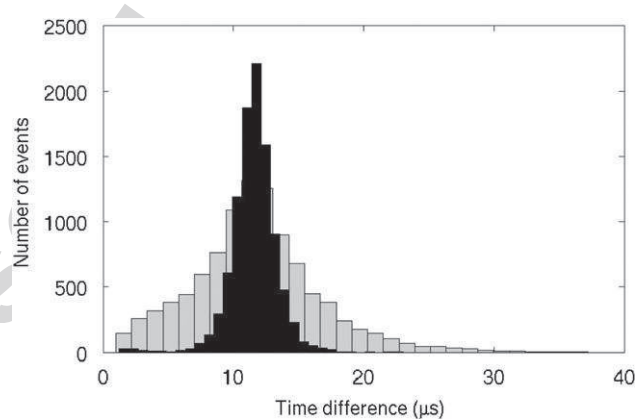


Fig. 6. Histogram of simulated (black bars) and measured (gray bars) time intervals between successive events on saturated part of the single count rate curve (at 20 MBq of source activity).

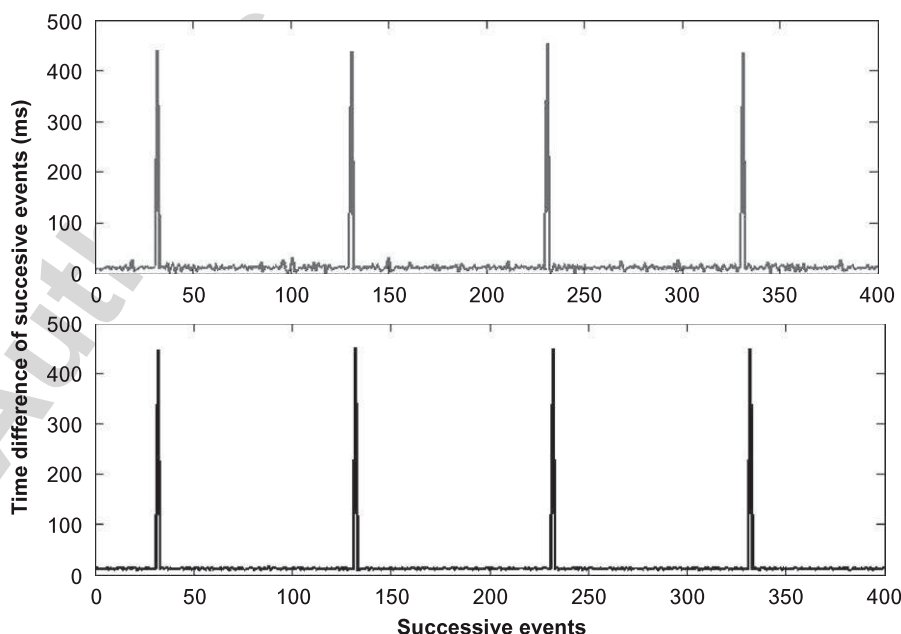


Fig. 4. Time difference of successive single events. The upper graph (gray) refers to the measured, whereas the lower one (black) refers to the simulated data.

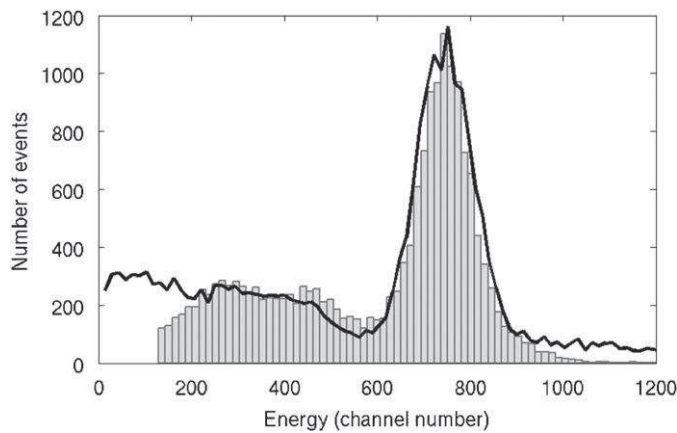


Fig. 7. Histogram of simulated (black curve) and measured (gray bars) energy spectra.

the distribution of this parameter is characterized by an average of 19.1% with 0.7% standard deviation. These values are in good correlation with those of the simulated data ($21.5 \pm 0.2\%$). The relatively large difference between experimental and simulated data at low energies is attributed to energy discrimination of measurement (Fig. 7).

4.4. Sensitivity and count rate performance

The count rate performance of the system was studied using a small amount of ^{18}F (approximately 0.1 ml) with an initial activity of 30 MBq. The coincidence time window was set to 5 ns. The dependence of the true coincidence count rates on the total activity is shown in Fig. 8. The maximum value of the measured and simulated curve was very much the same (1.28 and 1.3 kcps), at nearly the same activity (at 6 and 6.1 MBq, respectively). The good fit of the curves disappeared above the maximum value for an unknown reason. Sensitivity of the miniPET camera (i.e. the slope of the linear part of the count rate curve) calculated from simulated data was $305 \pm 15 \text{ cps/MBq}$, slightly differing from the experimental $285 \pm 19 \text{ cps/MBq}$.

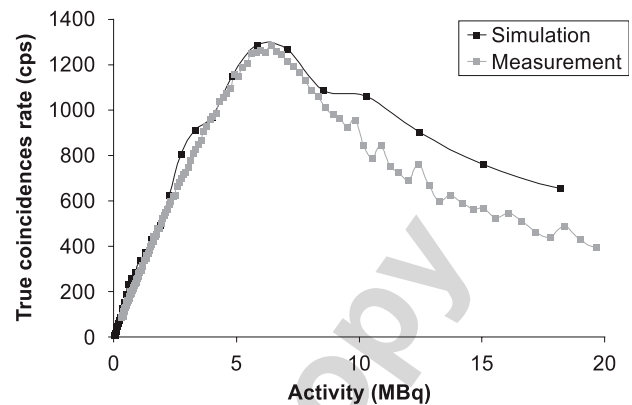


Fig. 8. Simulated (black) and measured (gray) true coincidence count rates at different activity values.

5. Conclusion

Performance parameters of the miniPET small animal PET scanner were measured and simulated using GATE software. The simulated data were found to be in good agreement with the experimental ones. GATE along with the DAQS software package proved to be a valuable tool to simulate measurement data of the miniPET scanner.

Acknowledgement

This work was supported by the grants of NKFP-A1-2006-0017 (National Research and Development Programmes).

References

- [1] <www-lhpe.epfl.ch/~PET/research/gate/>
- [2] Gy. Hegyesi et al., Development of an FPGA-based data acquisition module for small animal PET, NSS Conference Record, IEEE vol. 5, 2004, p. 2957.
- [3] gridengine.sunsource.net
- [4] Knoess et al., Performance evaluation of the microPET scanner for rodents. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. (2003) 30 (5).

Ethernet Based Distributed Data Acquisition System for a Small Animal PET

G. Hegyesi, J. Imrek, *Student Member, IEEE*, G. Kalinka, J. Molnár, D. Novák, J. Végh, L. Balkay, M. Emri, S. A. Kis, G. Molnár, L. Trón, I. Valastyán, I. Bagaméry, T. Bükki, S. Rózsa, Z. Szabó, and A. Kerek, *Member, IEEE*

Abstract—We report on the design of a small animal PET scanner being developed at our institutes. The existing setup is the first version of the miniPET machine consisting of four detector modules. Each detector module consists of an 8×8 LSO scintillator crystal block, a position sensitive photomultiplier, a digitizer including a digital signal processing board and an Ethernet interface board. There is no hardware coincidence detection implemented in the system and coincidence is determined based on a time stamp attached to every event by a digital CFD algorithm. The algorithm is implemented in the digital signal processing board and generates a time stamp with a coincidence resolution of less than 2 ns. The data acquisition system is based on Ethernet network and is highly scalable in size and performance.

Index Terms—Ethernet-based data acquisition, FPGA, free running pulse sampling, LSO, positron emission tomography.

I. INTRODUCTION

THE PET technique is widely used in clinical disease studies aimed at measuring the effectiveness of therapy. The recent developments of PET image resolution have made this technique suitable for small animal studies. Such machines are important tools in the testing of newly developed radiopharmaceuticals and in characterization of new PET radiotracers in vivo [1], [2]. Several PET systems have been built for studying small animals [3]–[7].

A major difference between human and small animal PET cameras lies in their resolution, since the latter must be able to resolve much smaller organs. Different detector types are used in the various small animal PET cameras to achieve the higher resolution, such as multi-wire proportional chamber [6] or scintillator and avalanche photodiode, but the most common type is a segmented scintillator crystal block coupled to a position sensitive photomultiplier (PSPMT) [3], [4].

Manuscript received June 19, 2005; revised May 23, 2006. This work was supported in part by the NKFP (Hungarian National Fund for Research and Development) under Project NKFP-1A/0010/2002 and the Hungarian National Research Fund (OTKA) under Contract T034910.

G. Hegyesi, J. Imrek, G. Kalinka, J. Molnár, D. Novák, and J. Végh are with the Institute of Nuclear Research, Debrecen, H-4001 Hungary (e-mail: dinovak@atomki.hu).

L. Balkay, M. Emri, S. A. Kis, G. Molnár, L. Trón, and I. Valastyán are with the Positron Emission Tomograph Center, University of Debrecen, Debrecen, H-4012 Hungary.

I. Bagaméry, T. Bükki, and S. Rózsa are with Mediso Ltd., Budapest, H-1022 Hungary.

Z. Szabó is with the Institute of Experimental Physics, University of Debrecen, Debrecen, H-4026 Hungary.

A. Kerek is with the Royal Institute of Technology, Stockholm, SE-106 91 Sweden.

Digital Object Identifier 10.1109/TNS.2006.878128

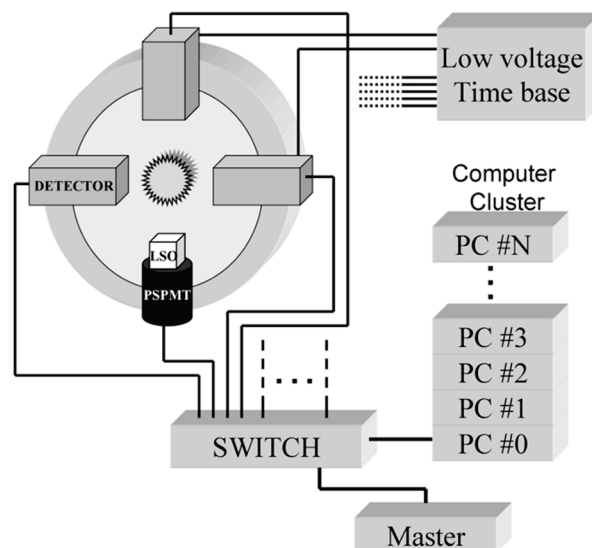


Fig. 1. The functional diagram of the small animal PET system. A number of detectors (four detectors used in the present setup) are connected via an Ethernet switch to the data acquisition computers (PC#0—PC#N). A central computer, the master, controls the data acquisition process. Only the low voltage and the time base have to be distributed to all the detectors.

The size of the animal being investigated in the PET camera determines the size of the required field of view (FOV). This in turn determines the number of detectors needed, and thus the required computing power. Our goal was to design a system that is scalable and enables the flexible modification of the setup. Using our system different number of detectors and different computing power can be assembled based on the requirements and available resources using the basic building blocks, such as the detector module and commercial personal computers. The flexibility enables the upgrade of one part (i.e., increasing the number of detectors or the number of data processing computers) without the modification of the rest of the system.

A common approach in the data acquisition architecture of some small animal PET systems is to transmit the data from a group of the detectors [8] or from all of the detectors [9] through a high-speed digital serial link to the data processing computers. In our case this high-speed serial link is an Ethernet network.

II. HARDWARE ARCHITECTURE

The major building blocks of the system are the detector modules, the gantry, the data acquisition network, and the computer cluster. The block diagram of the design can be seen in Fig. 1.

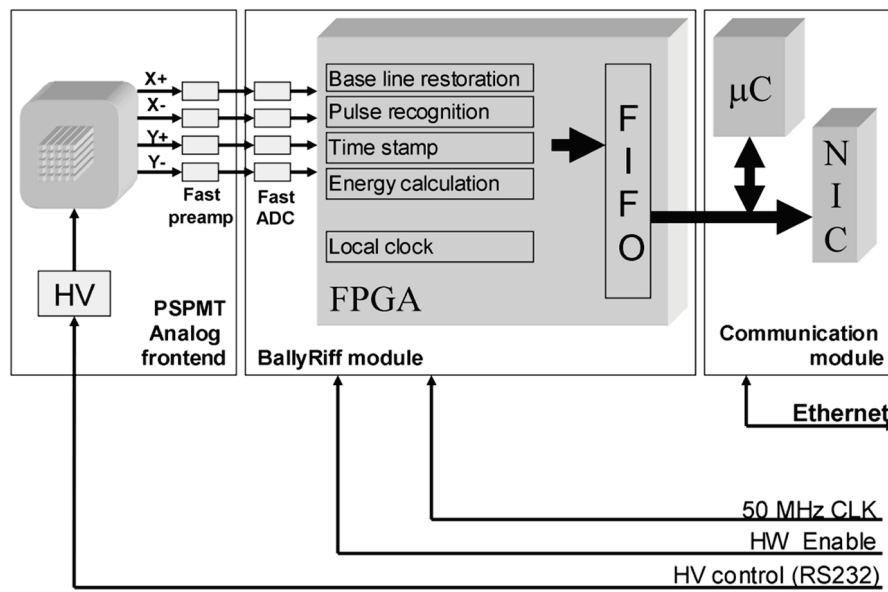


Fig. 2. The block scheme of one detector module. The three main building blocks are the position sensitive detector, the digital signal processing board and the communication module.

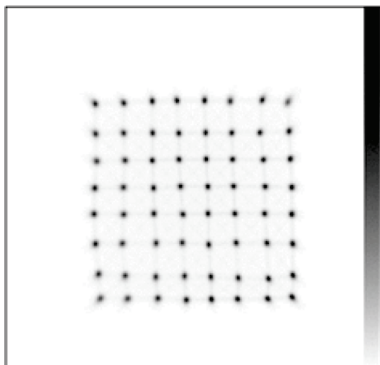


Fig. 3. A typical flood-field image obtained with the detector module. A ^{18}F source with initial activity of 1.3 mCi was placed in the middle of the FOV. The total single event count is ~ 170 Mevents in this image. The position of the 8×8 individual crystals can easily be separated from each other and they are arranged in a regular grid pattern.

A. The Detector Modules

To achieve the design goals, only a limited number of signals are distributed to all the detectors. These signals-besides the low voltage-are a 50 MHz signal for the global clock and an other signal (HW_Enable) for time synchronization. The modules send the collected data through a twisted pair Ethernet link. The block diagram of the detector module is presented in Fig. 2.

In the detector module the photons are detected by a block of 8×8 individual LSO scintillator crystals, each with a size of $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$. All surfaces of the crystals are mechanically polished [10] and a reflective so-called Lumirror film [11] is placed between them for optical isolation and increased light collection. The light emitted by the scintillator block is detected by an R8520-00-C12 Hamamatsu PSPMT [12]. A grayscale flood-field image, produced from the data collected with a detector module, is shown in Fig. 3.

A BallyRiff digital signal processing board is mounted on each detector module (manufactured by Nallatech [13]). This board contains four fast ADCs and an XCV1000E-6 Xilinx field programmable gate array (FPGA) [14]. The board digitizes the analog signals of the PSPMT and performs various signal processing tasks, like event detection, energy and position determination and energy discrimination. Another very important task of this board is to attach an exact time stamp to every incoming event. These signal processing algorithms are implemented in VHDL.

An Ethernet communication module is also part of the detector block. Commands from the controlling computer are received, and the measured data are sent to the data collecting computers through the Ethernet link. The communication module consists of a PIC18F452 microcontroller (μC) [15] and a RTL8019AS Network Interface Controller (NIC) [16]. The capabilities of these two components currently limit the available communication bandwidth to $\sim 720 \text{ kbyte/s/detector}$, which corresponds to $\sim 90 \text{ kevents/s/detector}$ when using the medium sized event format (see Section III-B on available event formats). A new version of the communication module is under development at our institutes, in which 100BaseT is being used instead of 10BaseT as Ethernet medium, and the functionality of the microcontroller is realized in FPGA. With this new version the anticipated $500 \text{ kevents/s/detector}$ bandwidth can easily be achieved.

The detectors are fixed on a gantry which can be rotated to cover the dead volume between the detectors. A precise angle detector [17] built into the gantry determines the actual position of the detectors. A slow control network sets the different parameters of the modules, such as the value of the high voltage (HV control). A more detailed description of the detector module can be found in [18].



Fig. 4. The miniPET with four detector modules. The diameter of the gantry is about 60 cm and the distance between the crystals of the opposite detectors is 9.3 cm.

B. The Data Acquisition Network

An Ethernet network consisting of off-the-shelf components connects the detector modules with the data collecting computers. The data acquisition software runs on a 12-node cluster. The detectors, the gantry controller node and the cluster are connected via a 3Com Ethernet switch, which has 24×100 Mbit and 2×1 Gbit ports. The links from the detectors do not put a high demand on the switch but the links to the data taking computers have to be capable of maintaining the aggregate traffic from all the detectors. The communication between the cluster nodes is based on TCP, while UDP is used for the detector-cluster communication. The present setup with four detector modules can be seen in Fig. 4.

III. EVENT DESCRIPTION

A. Time Stamp

To make the system scalable and easily reconfigurable, we chose not to implement hardware coincidence detection between the modules. A precise time stamp is assigned to all single gamma events, and all events are recorded in list mode. The coincidences are determined by the data processing computers (see below) based on the time stamps. This method increases the amount of data that need to be transferred, but it makes the modification of the setup easy and decreases the complexity of the digital hardware and the number of fast signals to be transmitted between the modules.

The time stamp is 64 bits long, and is made up of three parts (Fig. 5). The least significant 5 bits (bit[4:0]) are provided by the digital Constant Fraction Discrimination (dCFD) algorithm. This part divides the 50 MHz global clock cycle into 32 parts, giving a 625 ps resolution. The middle part (bit[31:5], 27 bits) comes from a counter, which is incremented once in every cycle

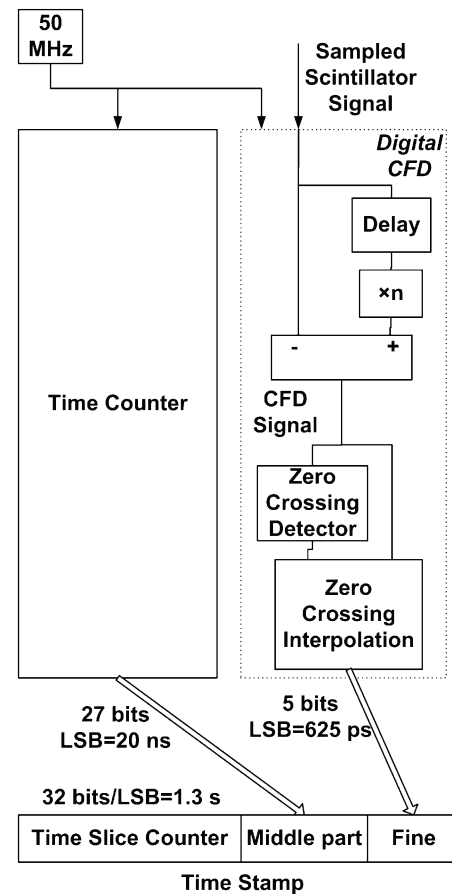


Fig. 5. For every event the fine part of the time stamp is calculated using the dCFD algorithm. The dCFD algorithm is a digital implementation of the analog CFD. The middle part of the time stamp comes from a counter. The highly redundant upper 32 bits are not transferred with every event.

of the global clock, thus giving a resolution of 20 ns for this part. The upper 4 bytes (32 bits) are called the *time slice counter*. This is an extension of the middle part, but since it is highly redundant, it is transferred only once in every UDP packet. The time slice counter is incremented with every toggle (not overflow) of the highest bit of the middle part (bit [31]), thus the resolution of this part is ~ 1.3 seconds (therefore we effectively use only the lower 26 bits of the middle part of the time stamp).

The coarse time that has the resolution of the global clock signal (20 ns) is not good enough for coincidence determination, therefore, the fine part of the time stamp is also attached to the events. The dCFD algorithm implemented in the FPGA in VHDL language is used for calculating this fine time stamp (Fig. 5). A similar approach is described in [19] where digital processing of the PMT signals determines the starting timing of the events. Our dCFD works like the analog CFD but on digital signals. The incoming, shaped and digitized detector signal is subtracted from its *delayed* and multiplied ($\times n$) copy. The zero crossing of the digital bipolar CFD signal gives a good time reference with amplitude independence. The *zero crossing* of this signal is determined by a linear interpolation between the last negative and first positive data point. The coincidence time resolution of the implemented digital CFD algorithm with two LSO crystal blocks is below 2 ns FWHM [18].

16 bits		16 bits		16 bits		16 bits		16 bits		16 bits	
X+		X-		Y+		Y-		Time stamp			
X	Y	Energy		Time stamp							
Nr.		Time stamp									

Fig. 6. The three available event formats. All of them contain the time stamp. The largest event format contains the four corner signals of the event (X+, X-, Y+, Y-). The middle-sized format contains all the information (X and Y position, Energy) in a compressed format. The smallest event format contains only the position number (Nr.) of the crystal being hit.

B. Event Format

Different event formats can be used to transfer the parameters of one event to the data taking computers (see Fig. 6). The largest format contains all raw information on the event: the four digitized corner signals of the PSPMT (X+, X-, Y+, Y-, 16 bits each) and the lower and middle part of the time stamp (32 bits). When the X and Y coordinates that characterize the event are calculated from the corner signals in the FPGA the event size can be reduced: 16 bits are used for the spatial coordinates (X and Y), 16 bits for the energy of the incoming photon and 32 bits for the time stamp, thus giving a total of 64 bits. With crystal lookup and crystal dependent energy filtering implemented in the FPGA the event can be further reduced to 40 bits: crystal position (8 bits) and time stamp (32 bits). Reducing the event size increases the effective bandwidth of the communication module and also reduces the computation time needed to process one event by the computers. The largest and the medium sized event formats are used during development and calibration, while the smallest event format contains all necessary information for image reconstruction.

C. Online and Offline Event Processing

The events from the detectors are evaluated in several steps. First the crystal index evaluation and crystal level energy discrimination has to be performed if it is not done in the FPGA. The coincidence and single event sorting uses 2–20 ns time-window and topological information (Line of Response, LOR, definitions). After the evaluation of random coincidence ratio by the delayed time window method the LOR level random correction and LOR-uniformity correction is performed. The final tasks are the image reconstruction and the attenuation correction. The event evaluation can be performed in real time LOR generation mode. In this mode some of the processes described above run in parallel with the data acquisition on the data collecting nodes and only the random-corrected LOR counts are stored using a custom file format. In full-mode acquisition the events are stored in list-mode files and all the event evaluation algorithms run off-line, making comparison of different algorithms or different settings possible using the same dataset.

IV. LOGICAL ARCHITECTURE

A. Ethernet and UDP Usage

For communication media we have chosen twisted pair Ethernet, on top of which we use a User Datagram Protocol (UDP) based proprietary protocol. The advantages of Ethernet and IP technologies are numerous: they are mature and well tested,

many applications (hardware and software) are available for development and debugging, they are scalable and cost efficient. The reasons for choosing UDP as the communication protocol between the detectors and the data collecting computers instead of TCP were its moderate hardware requirements and its simpler implementation. The advantage that TCP would bring (reliable delivery) is not important in our application: occasional packet loss, duplication or reordering concerns only small chunks of data, and does not significantly influence the result of the measurement. UDP also behaves better at the beginning of the measurements when the radioactive tracer is injected and the count rate is very high. While UDP simply drops the data that cannot be delivered using the available bandwidth, TCP would congest the Ethernet link with the retransmitted packets.

To increase the available bandwidth we are using a special hardware setup. The FPGA, which is providing the collected data, the NIC, which is sending the data, and the microcontroller are connected to the same bus. The bus is a simple parallel bus with a few additional control lines driven by the microcontroller. This design makes it possible to stream the data from the FPGA directly into the NIC in a DMA-like fashion. To reduce the overhead caused by the management of UDP packets the MAC, IP and UDP headers of packets used for data transmission are pre-assembled at the beginning of each measurement and cached in memory for each server the PIC is about to send data to. When a new packet is started, the appropriate header (with updated IP checksum) is streamed from the microcontroller's memory into the NIC's buffer, bypassing the communication stack. Thus the relatively slow software stack is used only for communication concerning control packets.

B. Master/Client/Server Model

The data acquisition system has three main components: clients (detectors), servers and masters all interconnected by an Ethernet network. There must be at least one instance of each component in a system, and there is no upper limit on the number of instances. Clients (described above) are the actual detector modules collecting the data (described above). Servers are regular personal computers (PCs) which process the collected data. Masters configure clients and servers and coordinate their operation; these are regular PCs, too. The runtime detection and configuration of the components provide the design with scalability and fault tolerance which is advantageous in many aspects. The spatial coverage of the system can be increased by extending the system with additional clients. The computing power of the system—needed for sophisticated online analysis of the collected data—can be increased by adding more servers. The system can be partitioned to make independent measurements simultaneously. If some of the components fail, the system can be dynamically reconfigured even during data collection and the measurement can continue with reduced capability.

C. Dyndisc Protocol

The dynamic discovery of components (clients, masters and servers) is a key feature of the data acquisition system design. For this purpose we implemented a custom protocol, which is

similar to Dynamic Host Configuration Protocol (DHCP). The entities use this protocol to set up various communication channels between each other.

The *command* channel is set up between a master and a client or between a master and a server. This channel is used by the master computer to configure the connected entity (client or server). The parameters that can be set are the event size, the number and ID of the servers to which the client should send the collected data or various timeout values of the communication. The starting and stopping of data acquisition, the querying of the status, and the resetting of the entities are also performed via this channel. After power on or reset the *command* channel is the first one to be set up between the master and clients or servers. There is exactly one *command* channel for each client and server but a master can control many clients and servers (one-to-many relation). The *data* channel is set up between a client and a server or between two servers. This channel is used to transfer data between entities. In principle any client or server can connect to any server (many-to-many relation), in practice usually one client is connected to many servers to distribute the collected data among them, and for simple data collection there are no data channels between servers. The *log* channel is optional, and used to stream logging information between entities.

There are four steps needed to set up a communication channel. First the entity initiating the channel sends out *Discovery* broadcasts messages describing itself and the channel it wants to set up. The description is done using attribute/value pairs, where the attribute is a unique number identifying the feature, and value is a numeric value. Typical attribute/value pairs describing the entity are its manufacturer, model number, firmware version and unique ID. Typical attribute/value pairs describing the communication channels are its type, preferred port number and protocol used for the communication. In the second step, entities willing to set up a connection described by the *Discovery* packets answer to the request with an *Offer* packet. In the *Offer* packet they describe their properties and their preferences on the properties of the communication channel. Many or no entity might answer to a *Discovery* packet. In the third step, the initiating entity selects one of the entities sending *Offer* packet, and sends a *Request* packet to it. The attribute/value pairs in the *Request* packet describe the final properties of the channel being set up. Finally, if the entity whose *Offer* packet was answered accepts the properties, it sends an *Acknowledge* packet to the requesting host, and the channel set up is completed.

V. TEST MEASUREMENTS

To evaluate the Ethernet throughput, a source which was smaller than the FOV was placed into the geometric center of the camera. The activity was placed in a syringe with an inner diameter of 8 mm and the height of the volume containing the activity was 5 mm. During the measurement the ^{18}F decayed with its half-life of 110 minutes. Two facing detectors recorded the single gamma events for about 4.5 hours using the middle-sized event format. In Fig. 7 the rate of single events collected from the detectors is plotted as a function of time since the start of the measurement. The difference in the curves for the two detectors reveals a displacement of the source from

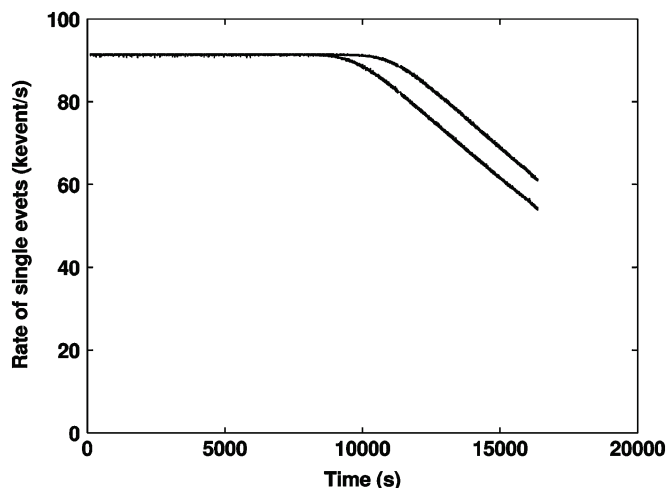


Fig. 7. The rate of single events acquired by two facing modules during a study. This image was created using the same dataset that was used for Fig. 3. The data were collected using the middle-sized event format.

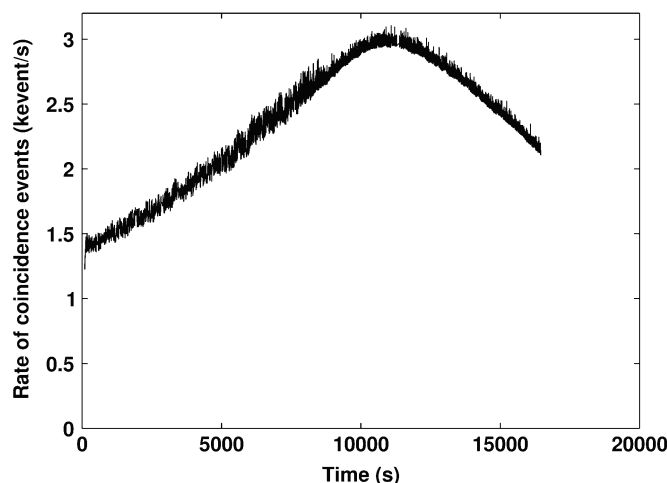


Fig. 8. The rate of collected coincidence events. This image was created using the same dataset that was used for Fig. 3. For about the first 10,000 seconds the coincidence rate was reduced because of the dead time of the system, after that the event rate decreases due to radioactive decay.

the middle of the FOV. At the beginning the communication module was not capable of transmitting all events and some of the events were dropped.

The rate of total coincidence events from the described measurement is plotted in Fig. 8. In the region where the network is unable to transmit all recorded events the rate of coincidence events is not constant, but is affected by the amount of dropped single events, as a coincidence event is lost if either one or both of the corresponding single events are lost.

To demonstrate the overall operation of the miniPET scanner a sample image is shown in Fig. 9. A syringe with 800 μCi of ^{18}F was placed in the center of the FOV. The volume containing the activity had a dimension of 8 mm in diameter and 20 mm in height. A tomographic acquisition was performed at eight positions by rotating the four detector modules over 180° . The acquisition time was 5 minutes at each point. The FOV of the camera covered only 15 mm of the total height of the volume in the reconstructed image. The syringe's internal surface can

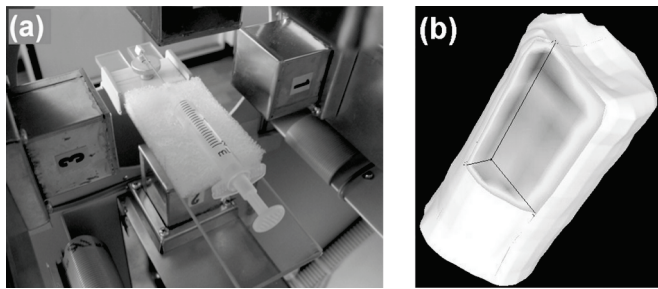


Fig. 9. (a) A syringe filled with ^{18}F used as a cylindrical phantom. (b) The reconstructed image of this phantom. The image is reconstructed in a matrix of $210 \times 210 \times 210$ voxels of $0.1 \text{ mm} \times 0.1 \text{ mm} \times 0.1 \text{ mm}$. There are 96 million events in the reconstructed image. The texture on the surface of the reconstructed volume is an effect of the image rendering.

be seen as an indenture at the end of the reconstructed volume. A more detailed performance test of the miniPET scanner and a description of the reconstruction algorithm can be found in [20].

VI. CONCLUSION

We have described the development of the data acquisition system of a PET scanner dedicated to small animal studies. The described data acquisition system is based on an Ethernet network without hardware coincidence detection. The coincidence sorting is based on a time stamp attached to every event. We developed a time stamping method based on a digital CFD algorithm with less than 2 ns coincidence time resolution. The described read-out system makes flexible configuration and automatic detection of the components in the system possible. The next generation of our small animal PET camera, the miniPET-II, with better sensitivity, larger FOV, and increased bandwidth, but using the presented data acquisition scheme, is under construction at our institutes.

REFERENCES

- [1] R. Myers and S. Hume, "Small animal PET," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 12, pp. 545–555, Dec. 2002.
- [2] K. C. Schmidt and C. B. Smith, "Resolution, sensitivity and precision with autoradiography and small animal positron emission tomography: Implications for functional brain imaging in animal research," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 32, pp. 719–725, Oct. 2005.
- [3] K. Ziemons, "The clearpet project: Development of a 2nd generation high-performance small animal PET scanner," *Nucl. Instr. Meth. A*, vol. 537, pp. 307–311, 2005.
- [4] Y. C. Tai, A. Ruangma, D. Rowland, S. Siegel, D. F. Newport, P. L. Chow, and R. Laforest, "Performance evaluation of the microPET focus: A third-generation microPET scanner dedicated to animal imaging," *J. Nucl. Med.*, vol. 46, pp. 455–463, Mar. 2005.
- [5] T. K. Lewellen, C. M. Laymon, R. S. Miyaoka, M. Janes, B. Park, K. Lee, and P. E. Kinaha, "Development of a data acquisition system for the mice small animal pet scanner," in *Proc. Nuclear Science Symp. Medical Imaging Conf.*, Norfolk, 2002.
- [6] J. Missimer, Z. Madi, M. Honer, C. Keller, A. Schubiger, and S. M. Ametamey, "Performance evaluation of the 16-module quad-HIDAC small animal PET camera," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, pp. 2069–2081, May 2004.
- [7] M. L. Purschke, V. Dzordzhadze, R. Fontaine, S. Junnakar, A. Kandasamy, A. Kriplani, S. Krishnamoorthy, R. Lecomte, P. O'Connor, J.-F. Pratte, V. Radeka, D. Schlyer, S. Shokouhi, S. Southekal, S. Stoll, P. Vaska, A. Villanueva, and C. Woody, "The ratCAP conscious small animal PET tomograph," in *Proc. 14th IEEE-NPSS Real Time Conf.*, Stockholm, Sweden, 2005.
- [8] M. Streun, G. Brandenburg, H. Larue, C. Parl, and K. Ziemons, "The data acquisition system of ClearPET™ neuro—A small animal PET scanner," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 53, no. 3, pp. 700–703, June 2006.
- [9] T. Lewellen, M. Janes, R. Miyaoka, B. Park, S. Gillispie, and G. Herrmannsfeldt, "A firewire based data acquisition system for small volume positron emission tomographs," in *Proc. 14th IEEE-NPSS Real Time Conf.*, Stockholm, Sweden, 2005.
- [10] OPTILAB Ltd. H-1031. Budapest, Hungary, Sulyok u. 2.
- [11] Toray Industries, Ehime, Japan [Online]. Available: <http://www.toray.com/>
- [12] Electron Tube Center, Hamamatsu Photonics K.K. [Online]. Available: <http://www.hamamatsu.com>
- [13] 12 bit analogue capture DIME™ module, Nallatech. BallyRiff: 4 channel, 125 MSPS. [Online]. Available: <http://www.nallatech.com/solutions/products/embeddedsystems/dime/modules/ballyriff/>
- [14] Virtex™ -E 1.8 V Field Programmable Gate Arrays, Data Sheet [Online]. Available: <http://www.xilinx.com/>
- [15] PIC18F452 Microcontroller, Data sheet [Online]. Available: <http://www.microchip.com/>
- [16] RTL8019AS, ISA Full-Duplex Ethernet Controller [Online]. Available: <http://www.realtek.com.tw/>
- [17] Megatron MOB 2000 5 BZ-N Position Encoder [Online]. Available: http://www.megatron.de/Impuls1/Inkremental_O_25mm/inkremental_o_25mm.html
- [18] G. Hegyesi, J. Imrek, G. Kalinka, J. Molnár, D. Novák, J. Végh, L. Balkay, M. Emri, G. Molnár, L. Trón, I. Bagaméry, T. Bükki, S. Rózsa, Z. Szabó, and A. Kerek, "Development of an FPGA-based data acquisition module for small animal PET," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, to be published.
- [19] M. Streun, G. Brandenburg, H. Larue, K. Ziemons, E. Zimmermann, and H. Halling, "Coincidence detection by digital processing of free-running sampled pulses," *Nucl. Instr. Meth. A*, vol. 487, pp. 530–534, 2002.
- [20] S. A. Kis, I. Valastyán, G. Hegyesi, J. Imrek, G. Kalinka, J. Molnár, D. Novák, J. Végh, L. Balkay, M. Emri, G. Molnár, I. Bagaméry, T. Bükki, S. Rózsa, Z. Szabó, A. Kerek, and L. Trón, "Performance characteristics of a minipet scanner dedicated to small animal imaging," in *Proc. Nuclear Science Symp. Medical Imaging Conf.*, Puerto Rico, 2005.