

Képrekonstrukció proton komputertomográfiában

Jólesz Zsófia

ELTE TTK Fizikus MSc

2024



ELTE

EÖTVÖS LORÁND
TUDOMÁNYEGYETEM

Témavezető: Bíró Gábor, PhD.

HUN-REN Wigner Fizikai Kutatóközpont, Részecske- és Magfizikai Intézet

Konzulens: Papp Gábor, PhD.

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Elméleti Fizikai Tanszék

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. A proton energialeadási folyamatai	8
2.1. Coulomb-szórás	8
2.2. Rugalmatlan szórás (p, d, p', n, γ)	11
2.3. Elektroncsere	11
3. Proton komputertomográfia	12
3.1. Proton CT működési elve és motivációja	13
3.2. A kezelés menete	13
3.3. A Bergen pCT Kollaboráció	14
3.4. Célkitűzések	15
4. Módszerek	16
4.1. A legvalószínűbb út számítása	16
4.2. Képrekonstrukciós eljárások	18
4.3. Numerikus megvalósítás és a modell optimalizálása	22
4.4. A rekonstruált képek kiértékelése	26
5. Eredmények	30
5.1. A rekonstruált képek különböző iterációk esetében	30
5.2. A térbeli felbontás vizsgálata Derenzo fantommal	31
5.3. A sűrűségbeli felbontás vizsgálata CTP404 fantommal	34
5.4. A referencia- és a rekonstruált képek különbségei az iterációk számának függvényében	40
5.5. Különbséget szemléltető metrikák értékei az iterációk számának függvényében	42
5.6. Realisztikus rekonstrukció	44
5.7. Futási idő	50
5.8. Eredmények összehasonlítása más algoritmus eredményeivel	50
6. Összefoglalás	52
7. Kitekintés	54
8. Köszönetnyilvánítás	55

Ábrák jegyzéke

1.	Nagyenergiás foton- (kék), proton- (zöld) és szénionnyaláb (piros) dózismélység-profilja vízben [1].	6
2.	A HIT Centre (Heidelberg) elrendezése [1].	6
3.	Gamma- és protonnyaláb dóziseloszlása [2]	7
4.	A proton leggyakoribb energiavesztési folyamatai [3].	8
5.	A proton kölcsönhatási mechanizmusai	9
6.	Különböző energiájú protonok energialeadási görbéje [4].	10
7.	A <i>beam hardening</i> jelensége [5].	12
8.	A kezelésekhez használt <i>gantry</i> [6], PROSCAN, PSI, Villigen, Svájc.	14
9.	Az <i>MLP</i> -számolás sematikus ábrája.	16
10.	A rekonstrukció lépései.	23
11.	A Derenzo fantom.	26
12.	A <i>PSF</i> és az <i>MTF</i> közötti kapcsolat [7].	27
13.	A térbeli felbontás [7].	27
14.	A CTP404 fantom.	28
15.	A Derenzo fantom rekonstruált képei különböző iterációkban.	30
16.	A CTP404 fantom rekonstruált képei különböző iterációkban.	31
17.	A Derenzo fantom különböző szektorai.	32
18.	Az <i>MTF</i> -görbék különböző méretű szektorok esetén, különböző iterációkban.	33
19.	Az átlagos $MTF_{10\%}$ értékek változása az iteráció függvényében.	34
20.	Az eredeti fantom <i>thresholdolt</i> képe.	35
21.	Az eredeti fantom kontúrozott képe, bejelölve a kontúrok középpontjai.	35
22.	CTP404 fantom RSP-értékei, 1. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás. 36	
23.	Az RSP-értékek és a „ <i>ground truth</i> ” értékekhez képesti relatív különbségek ábrázolása diagramon (1. szimuláció).	37
24.	CTP404 fantom RSP-értékei, 2. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás. 37	
25.	Az RSP-értékek és a „ <i>ground truth</i> ” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (2. szimuláció).	38
26.	CTP404 fantom RSP-értékei, 2. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás, teljes mátrixban 1-es értékek.	38
27.	Az RSP-értékek és a „ <i>ground truth</i> ” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (1. szimuláció, teljes mátrixban 1-es értékek).	39
28.	CTP404 fantom RSP-értékei, 1. szimuláció, 1 millió proton, 128×128 -as felbontás. 39	
29.	Az RSP-értékek és a „ <i>ground truth</i> ” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (1. szimuláció, 128×128 -as felbontás).	40
30.	Különbségképek az eredeti fantom, és különböző <i>batch</i> -ekben és iterációkban készült rekonstrukciói között (növekvő protonszám).	41
31.	Különbséget szemléltető metrikák ábrázolása az 1. szimuláció rekonstrukciós értékeire.	43

32.	Az MTF-görbék különböző méretű szektorok esetén, különböző iterációkban, realiztikus eset.	45
33.	Az átlagos $MTF_{10\%}$ értékek változása az iteráció függvényében, realiztikus eset.	46
34.	CTP404 fantom RSP-értékei, 1. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás, realiztikus rekonstrukció.	47
35.	Az RSP-értékek és a „ <i>ground truth</i> ” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (1. szimuláció, realiztikus rekonstrukció).	47
36.	Különbségképek az eredeti fantom, és különböző batchekben és iterációkban készült rekonstrukciói között, realiztikus rekonstrukció (növekvő protonszám). .	48
37.	Különbséget szemléltető metrikák ábrázolása az 1. szimuláció rekonstrukciós értékeire, realiztikus rekonstrukció.	49

Absztrakt

A rákgyógyításban az egyik legeredményesebben alkalmazott kezelés a protonterápia, amelynek kulcsfontosságú eleme a besugárzástervezés. Ehhez általában foton CT-t használnak, mely azonban nem ad megfelelően pontos információt a proton hatótávolságáról, ezért a besugárzástervezéshez kedvezőbb a proton CT-vel történő képalkotás. A protonok Coulomb-szórása miatt fontos feladat a Relative Stopping Power voxel szintű kiszámítása (így a trajektóriák megfelelő kezelése is), amelyre több algoritmus is született. Kutatásom célja a Bergen proton-CT Kollaborációban fejlesztett Richardson-Lucy algoritmust használó programcsomag tesztelése, továbbfejlesztése és optimalizálása.

A kutatáshoz szükséges szimulációkat a Geant4 és Gate szoftver segítségével készítettem. A Richardson-Lucy algoritmust használó keretrendszert a megfelelő módszerekkel optimalizáltam a gyorsabb és hatékonyabb működés érdekében. Az algoritmus működését és a képrekonstrukciót különböző energiákon, illetve orvosi képalkotó rendszerek teljesítményének a mérésére kifejlesztett fantomokon ellenőriztem.

Munkám során sikerült optimalizálnom az algoritmust, a futási idő szignifikánsan rövidebb lett. A fantomok rekonstrukciójának kiértékelése alapján azt találtam, hogy az algoritmus a megkívánt pontossággal működik.

Hosszútávú céljaim között van a további optimalizálás, illetve a klinikai szempontból való használhatóság megvalósítása (amely magában foglalja a futási idő további lerövidítését).

1. Bevezetés

Napjainkban a gyors technológiai fejlődés ellenére is világszerte vezető halálokat jelentenek a daganatos megbetegedések. A WHO 2020-ban 20 millióra becsülte a világszerte előforduló összes új daganatos megbetegedés számát [8]. A rák az életminőséget és élettartamot drasztikusan csökkentő, súlyos betegség, melynek kezelése és megelőzése kiemelkedő fontosságú, így a kezelésére használt módszerek és eszközök kutatása és fejlesztése prioritást élvez a tudományban és az egészségügyben egyaránt.

A daganatos betegségek kezelésében jelentős fejlődést értünk el az elmúlt évtizedek során, köszönhetően a különböző kezelési módszerek fejlesztéseinek (ilyen kezelési módszerek a műtéti kezelés, kemoterápia, sugárterápia, immunterápia, stb.). A daganat típusától függően, személyre szabottan más-más kezelési módszereket alkalmaznak a gyógyításhoz. A leggyakoribb kezelési módszerek a műtét, kemoterápia, illetve sugárterápia. Az eltérő gyógymódok mindegyikének elsődleges célja a rákos sejtek elpusztítása és a daganat terjedésének megakadályozása.

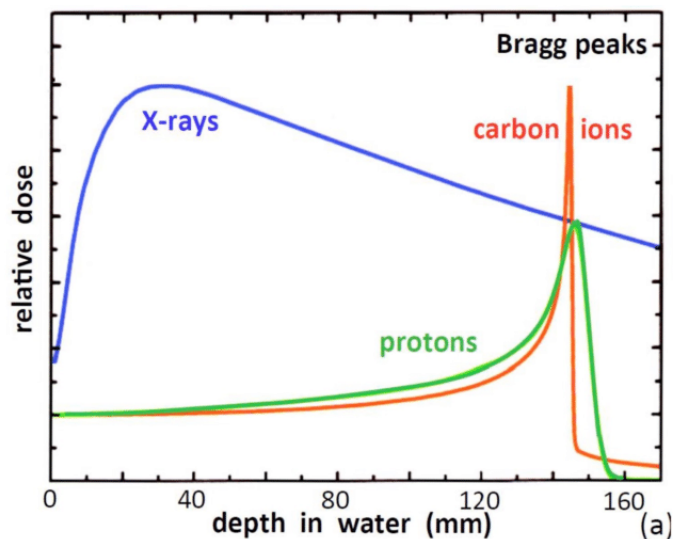
A sugárterápia a különböző ionizáló sugárzásokat használja a rákos sejtek elpusztításához. A sugárterápia alkalmazható kuratív céllal, amennyiben a tumor jól lokalizált, és műtétilag nem elérhető helyen van. Ilyenkor a sugárkezelés az elsődleges kezelés, azaz a rákos sejtek elpusztítása elsődlegesen sugárterápia segítségével valósul meg. A sugárterápia alkalmazható kiegészítő kezelésként egyéb kezelés mellett (pl. kemoterápia), vagy palliatív kezelésként, amikor nem lehetséges meggyógyítani a beteget, így az elsődleges szempont a tünetek enyhítése.

A sugárterápia típusa szerint lehet külsődleges sugárkezelés (teleterápia) vagy belső sugárkezelés (brachyterápia). Teleterápia során a sugárforrás a betegen kívül helyezkedik el, ez általában egy lineáris gyorsító. Brachyterápia során a sugárforrás ideiglenesen vagy véglegesen a daganatba vagy annak közelébe kerül. Sugárkezelés során elengedhetetlen az elnyelt dózis pontos meghatározása, mivel viszonylag meredek szigmoidális dózis-válaszgörbét kapunk [9]. Néhány százaléknyi különbség választhatja el a rákos sejtek komplikációmentes elpusztítását az alul-, vagy a túldozírozástól. Aluldozírozás során a tumor nem kapja meg a szükséges dózist, az egészséges szövetek viszont közelebb kerülnek dóziskorlátjuk eléréséhez; a túldozírozás pedig súlyosan károsíthatja az egészséges szöveteket.

Sugárterápia hatásossága jelentősen függ a részecske típusától, amellyel az adott kezelés történik. Külső besugárzás során a legelterjedtebb az elektromágneses besugárzás, amely során fotonnyalábbal sugározzák be a beteget [10]. A technika előnye, hogy könnyen és viszonylag olcsón megvalósítható, azonban a fotonnyaláb karakterisztikájából adódóan nem alkalmas pontos besugárzásra, és egy mélyebben elhelyezkedő tumor esetében a dózis növelése az egészséges szövetek károsodását eredményezné.

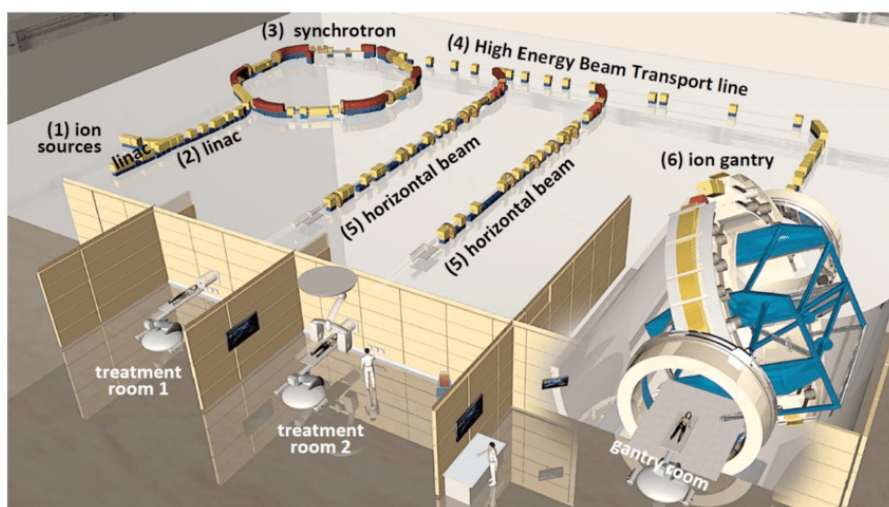
A protonterápia alkalmazásának kezdete Robert Wilson nevéhez köthető, aki egy 1946-os publikációjában javasolta a mélyen elhelyezkedő daganatok protonnyalábbal való kezelését [11]. Az első kezelés 1954-ben történt meg, és ezt követően a protonterápia egy széles körben alkalmazott és kutatott kezelési módszerré vált, amely fejlődés a fizika és az orvostudomány egyéb területein való fejlődésnek (gyorsítók, képző rendszerek, stb.) volt köszönhető [12]. A

fotonnal szemben a protonok vagy nehézionok energialeadási görbéjén látszik, hogy kezdeti energiától függően a közegen belül más-más mélységben adják le a legnagyobb fajlagos energiát: ezt a csúcsot Bragg-csúcsnak nevezzük (1. ábra). Ezen karakterisztikának köszönhetően a



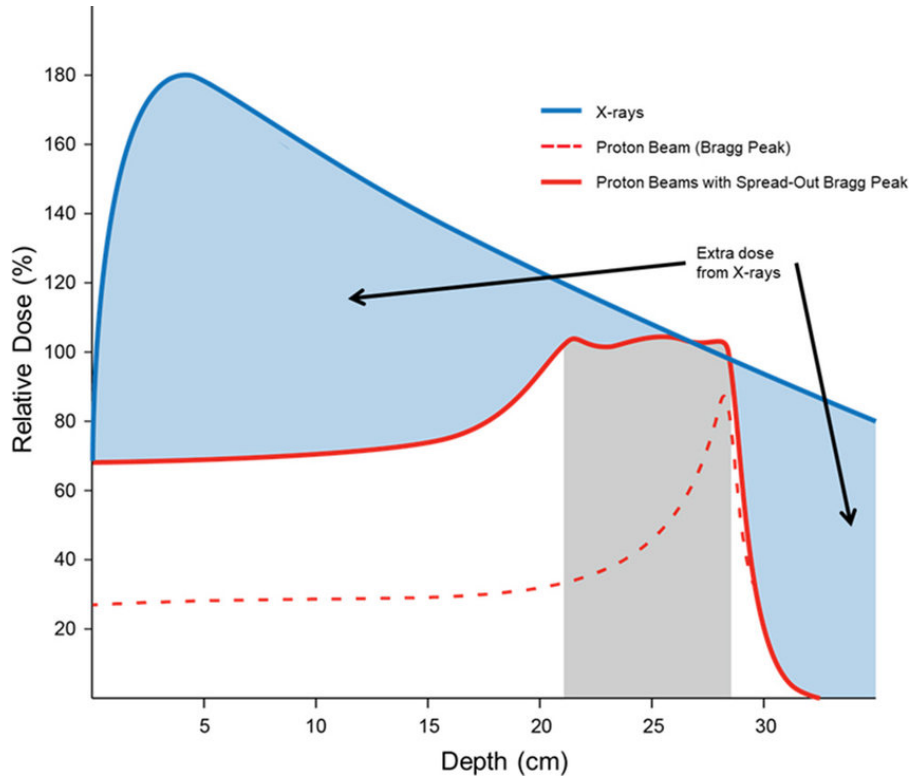
1. ábra. Nagyenergiás foton- (kék), proton- (zöld) és szénionnyaláb (piros) dózismélység-profilja vízben [1].

proton- és nehézionnyalábokkal végzett kezelések esetében pontosabban szabályozható a besugárzás, illetve a tumor közelében lévő egészséges szövetek is kevésbé károsodnak, mint a foton- vagy elektronnyalábbal végzett besugárzás esetében. Az egyik ok, amiért a protonnyalábbal végzett sugárkezelés kevésbé elterjedt az elektromágneses nyalábokkal való besugárzásnál, a kezelés költségessége, illetve a forrás (gyorsító) mérete [10]. A 2. ábrán A HIT Centre (Heidelberg) elrendezése látható. A HIT volt az első szénion- és protonterápiai központ, ahol 2017 végére 4700 pácienszt kezeltek szénion-terápiával [1]. A másik ok, amiért kevésbé elterjedt ez a típusú kezelés, a technológia kezdetlegessége, amely egy széles körben kutatott és fejlesztett terület jelenleg is.



2. ábra. A HIT Centre (Heidelberg) elrendezése [1].

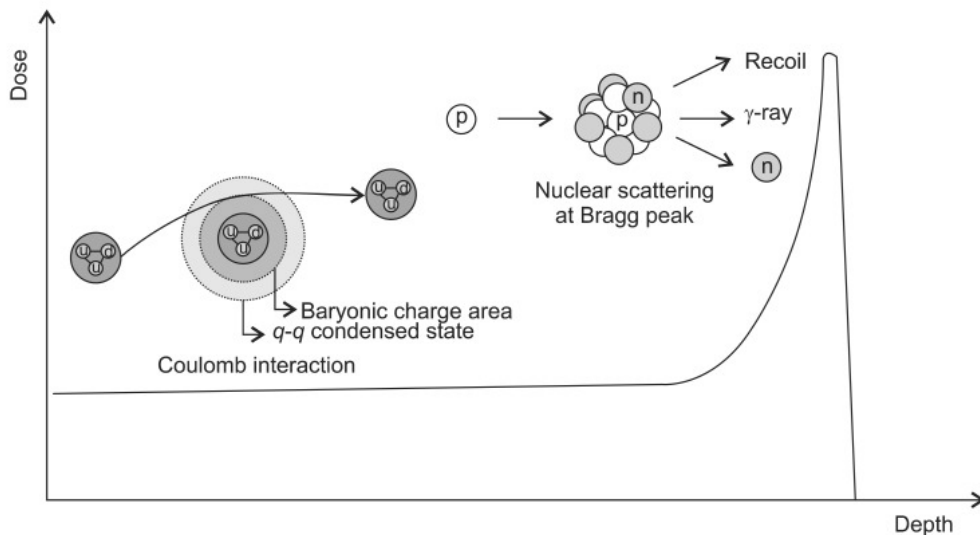
A fotonnyalábbal és protonnyalábbal végzett kezelések közötti egyik leglényegesebb különbség a már említett energialeadási görbe. Ahogy a 3. ábrán látható, a fotonnyaláb a legmagasabb dózist közel a felülethez adja le, majd a szöveten egyre beljebb haladva fokozatosan csökken az energialeadása. Ezzel szemben a protonnyaláb kezdetben kisebb dózist ad le, azonban a görbe csúcsosabb, ami a fotonénál koncentráltabb energialeadást jelent.



3. ábra. Gamma- és protonnyaláb dóziseloszlása [2]

2. A proton energialeadási folyamatai

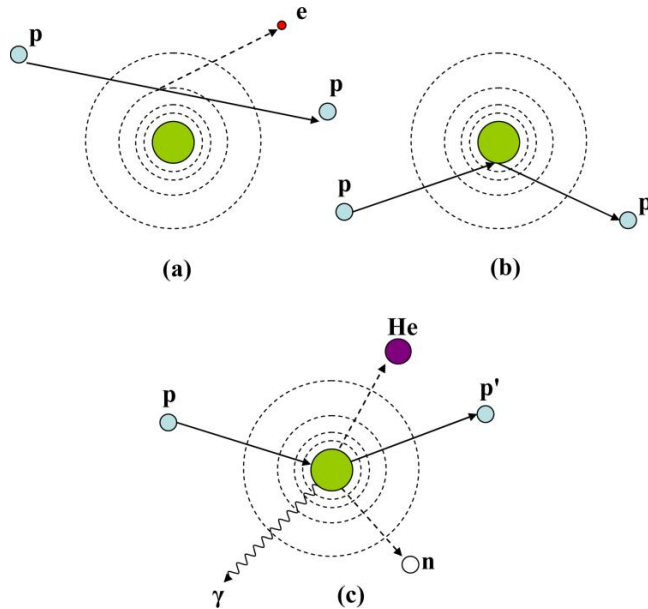
A protonterápia működésének megértéséhez elengedhetetlen ismernünk a proton különböző kölcsönhatásait az anyaggal. A magasabb energiájú (100 MeV nagyságrendű) protonok számos olyan kölcsönhatásban vesznek részt, amelyek során energiát veszítenek. Ilyen folyamatok a rugalmatlan ütközések más protonokkal vagy másodlagos elektronokkal, illetve a rugalmas- és rugalmatlan magreakciók [3]. A másodlagos részecskék sem elhanyagolhatóak, mivel a távolság, amelyen szóródnak, releváns lehet a kezelés szempontjából. Ezen kölcsönhatásoknak köszönhetően a dózis a proton anyagba való belépésekor alacsony, és egy specifikus mélységben lesz magas. Ennek oka az, hogy a proton hatáskeresztmetszete fordítottan arányos az energiájával. A fotonokkal és neutronokkal ellentétben így a dózisz görbe egy kezdeti rövid növekvés után éri el a maximumát (Bragg-csúcs), majd gyorsan közel nullára csökken. A proton az anyaggal elektronikusan (ionizáció, illetve atomi elektronok gerjesztése) vagy magreakciókon (Coulomb-szórás, rugalmas- és rugalmatlan ütközés) keresztül hat kölcsön. Az alábbiakban a leggyakoribb kölcsönhatásokat részletezem, ezen kölcsönhatások a 4. ábrán is láthatóak.



4. ábra. A proton leggyakoribb energiavesztési folyamatai [3].

2.1. Coulomb-szórás

Az anyagba való belépésekor az elsődleges protonok energiájuk nagy részét Coulomb-szóráson keresztül veszítik el. Ez a kölcsönhatás az atommag külső héján elhelyezkedő elektronokkal történik, és gerjesztődéssel vagy ionizációval jár. A másodlagos, gerjesztett elektronok hatótávolsága 1 mm-nél kevesebb, és a dózis nagy része lokálisan elnyelődik. Ahogy a proton halad beljebb a szövetben, és veszít az energiájából, úgy egyre több ilyen kölcsönhatásban vesz részt, így az ionizációs események száma gyorsan megnő, és végül ez vezet az úgynevezett Bragg-csúcsához. Röviddel a Bragg-csúcs elérése után az ionizációk száma nullára csökken.



5. ábra. A proton kölcsönhatási mechanizmusai: (a) rugalmatlan Coulomb-kölcsönhatás, (b) rugalmas Coulomb-kölcsönhatás az atommaggal, (c) másodlagos részecskék keltése (p: proton, e: elektron, n: neutron, γ : gamma foton) [12].

A proton energiavesztését a Bethe-Bloch-formula írja le:

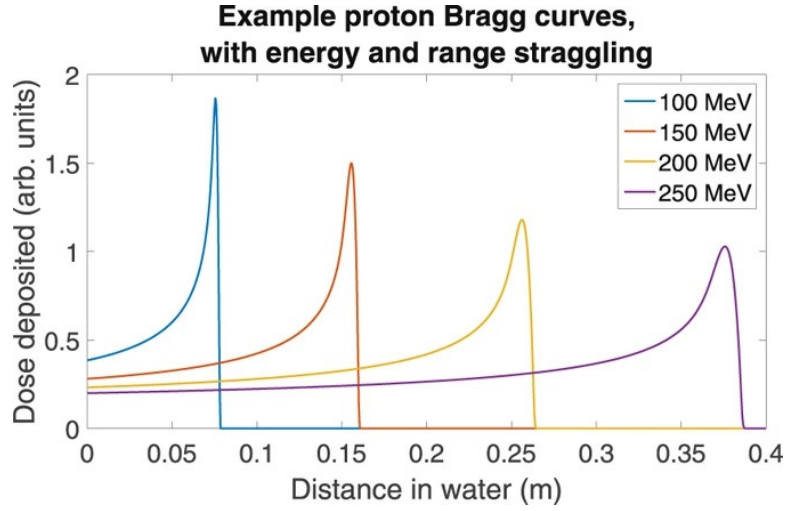
$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = Kz^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{\max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta\gamma}{2} \right], \quad (1)$$

Ahol az ionok energiavesztése dE és dx hányadosaként van definiálva, ahol z a bejövő részecske töltése, E az átlagos energiavesztés, x pedig a távolság. $K = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2$, Z az elnyelő anyag rendszáma, A a tömegszáma, $\beta = \frac{v}{c}$ (ahol v a bejövő részecske sebessége), m_e az elektron tömege, c a fénysebesség, $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$, T_{\max} a maximális energiaátadás a részecske és egy szabad elektron között, I az ionizációs energia, δ pedig a sűrűségkorrekcióért felelős tag. A maximális energiaátadás a következő módon írható le:

$$T_{\max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2}{1 - \beta^2} \left[1 + 2 \frac{m_e}{M} \frac{1}{\sqrt{1 - \beta^2}} + \left(\frac{m_e}{M} \right)^2 \right], \quad (2)$$

ahol M a bejövő részecske tömege. A 6. ábrán különböző energiájú protonok energialeadási görbéje látható, a Bethe-Bloch-formula alapján számolva [4]. Az (1) egyenletből látható, hogy a közeg sűrűsége, amelyben a részecske energiát veszít, erősen befolyásolja az energiavesztés mértékét. A protonterápia esetében az emberi testben előforduló sűrűségeket kell figyelembe venni, ez három nagyságrend különbséget is jelenthet (pl. a tüdőben lévő levegő sűrűsége és a csontok sűrűsége között). Megjegyzendő továbbá az is, hogy szimulációk és tervezés során a víz kitűnő közeg a szövet helyettesítésére, mert a sűrűségeik, a Z/A arányuk és egyéb tulajdonságaik hasonlóak. A proton energiavesztését és a Bragg-csúcs előtti úthosszát különböző anyagokban gyakran jellemezzük az azonos energiavesztést okozó vízoszlop magasságával.

A protonterápiában használt energiaskálával rendelkező protonok nem tekinthetők relativisztikus részecskéknek, így esetükben a Bethe-formula nemrelativisztikus közelítése alkalmaz-



6. ábra. Különböző energiájú protonok energialeadási görbéje [4].

ható:

$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = \frac{4\pi n z^2}{m_e v^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) \right], \quad (3)$$

ahol ϵ_0 a vákuum permittivitása, n pedig az elektronsűrűség:

$$n = \frac{N_A \cdot Z \cdot \rho}{A \cdot M_u}, \quad (4)$$

ahol N_A az Avogadro-szám, M_u pedig a moláris tömeg.

Az energia csökkenésével a sebesség 0-hoz tart, ez okozza a Bragg-csúcsot. Fontos megemlíteni, hogy a Bethe-formula 10 MeV-nél kisebb energiákon már nem érvényes.

A *stopping power* az egységnyi úthosszra jutó energiaveszteség $\text{MeVg}^{-1}\text{cm}^2$ -ben, és a következő módon írható le:

$$S = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dl}, \quad (5)$$

ahol ρ az anyag sűrűsége g/cm^3 -ben, l pedig az anyag vastagsága cm -ben. A vízhez viszonyított *stopping power*-t *relative stopping power*-nek (a továbbiakban RSP) nevezzük. A különböző anyagok energiaelnyelése a bejövő részecske sebességén és az ionizációs energián kívül az elektronsűrűségtől függ, mely viszont a moláris tömeggel fordítottan arányos, ezért azonos sűrűség mellett a magasabb tömegszámú közeg nyeli el kevésbé az energiát [13].

A proton pályája a páciensben többszörös Coulomb-szórással írható le a következő módon [14, 15]:

$$\theta_0 = \frac{13,6\text{MeV}}{\beta c p} q \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0,038 \ln \left(\frac{x}{X_0} \right) \right], \quad (6)$$

ahol θ_0 a szóródás Gauss-eloszlásának szórása, p , βc és q a részecske lendülete, sebessége és töltése, x/X_0 pedig az anyag vastagsága a sugárzási hosszhoz viszonyítva. A protonok tangenciális elmozdulása, amely a többszörös Coulomb-szórás okozta irányváltoztatásként nyilvánul meg, a következőképpen írható le [16]:

$$\sigma_y = \frac{1}{\sqrt{3}} x \sigma_\theta, \quad (7)$$

ahol σ_y a részecske érintő irányú elmozdulása, miután áthaladt egy x vastagságú anyagon.

A sugárzási hossz rendszámfüggése a következőképpen írható le [17]:

$$X_0 = 1433 \text{ g cm}^{-2} \frac{A}{Z(Z+1)(11,319 - \ln Z)}, \quad (8)$$

amelyből látszik, hogy a Coulomb-szórás varianciája a rendszámmal nő. A magasabb rendszámú anyagokon a proton nagyobb szögben, kisebb energiavesztéssel szóródik, így ezeket az anyagokat általában a nyáláb szélesítésére használják, kis rendszámú anyagokon pedig kicsi a szóródás.

2.2. Rugalmatlan szórás (p , d , p' , n , γ)

A protonok rugalmatlan szóródása magasabb energiákon fordul elő, és másodlagos részecskék keltésével jár, amelyek általában a kölcsönhatás hatótávolságán belül állnak meg, így biológiai hatásuk nem elhanyagolható. Az elnyelt dózishoz a rugalmatlan szóródás 100 MeV-en 5%-kal, 150 MeV-en 10%-kal, 250 MeV-en pedig 20%-kal járul hozzá (tehát 250 MeV-en a bejövő protonok 20%-a vesz részt rugalmatlan ütközésben a céltárgy magjaival, amely töltött részecskék képződésével jár, pl.: proton (p,p), deuteron (p,d), alfa-részecskék (p,α), vagy visszalökődő protonok (p,p')). Ezek a másodlagos részecskék lokálisan elnyelődnek.

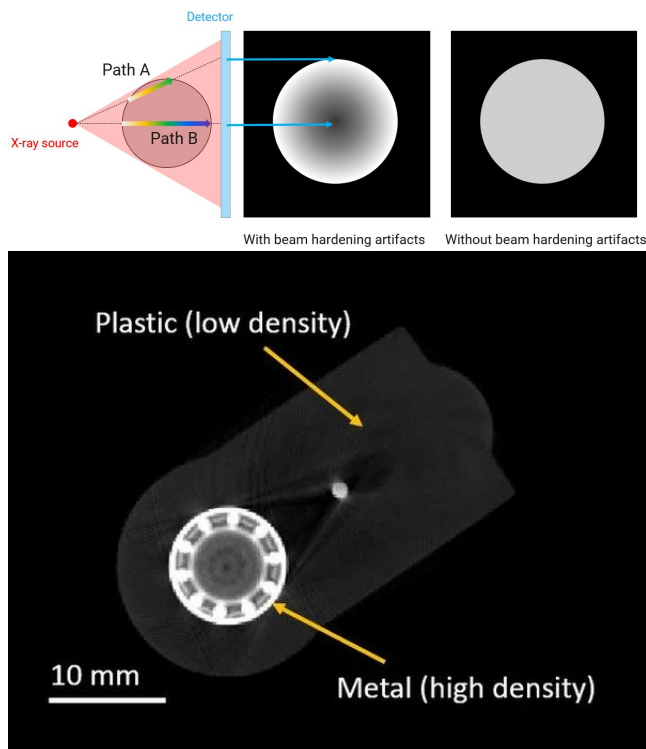
A kölcsönhatás járhat nem töltött részecskék képződésével is, mint a neutron (p,n) vagy gamma-sugárzás (p,γ). Ezek a részecskék lényegesen hosszabb utat tudnak megtenni, mielőtt elnyelődnének. Számos neutron képződik a protonok atommagokkal való kölcsönhatásai során, így a neutronok általi kölcsönhatásokat is figyelembe kell venni a protonterápia során.

2.3. Elektroncsere

A proton lassulása során megnő a kölcsönhatások száma az atomi pályákon lévő elektronokkal, majd a kölcsönhatások végén ki tudnak cserélni egy elektront a céltárgy hidrogén atomjaival. Ezen folyamat során történhet elektronbefogás ($p + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H} + \text{H}_2\text{O}^+$) vagy elektronleadás ($\text{H} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow p + e^- + \text{H}_2\text{O}$) is. Annak ellenére, hogy a folyamat járuléka nem nagy az összdózishoz, az ionok és szabadgyökök biológiailag roncsolják a sejteket, valamint ezek az elektronok néhány μm -t tudnak mozogni mindössze, amely gyakorlatilag megegyezik a sejt magjának méretskálájával. Ez azt jelenti, hogy az alacsony energiájú (Bragg-csúcson túli) protonnyaláb is magas biológiai hatásfokkal (RBE) rendelkezik, mivel az ionok és szabadgyökök klasztereket formáznak, és így támadják meg a DNS-t.

3. Proton komputertomográfia

A protonnal, vagy egyéb ionnal történő kezelés megtervezése és kivitelezése daganattípusonként és betegenként eltér, azonban a kezelés különböző lépései mindig ugyanazok. A besugárzásos terápiák első lépése a dózis megtervezése, ehhez általában komputertomográfia segítségével történik meg a képalkotás [18]. Jelenleg klinikai alkalmazásban a képalkotáshoz röntgensugárzást (foton CT-t) használnak, azonban ezzel a képalkotási módszerrel fennáll egy fundamentális probléma. A fotonokkal történő képalkotás során a hatótávolságról (amelyet a proton RSP-k „térképeként” kapunk meg) kapott információ nem tökéletes a röntgensugárzás elnyelődése és a protonok energiavesztesége közötti különbségek miatt [19]. Ez azt jelenti, hogy a konverzió a röntgen Hounsfield-egységek és az RSP között eredendően pontatlan lesz. Emellett egyéb hibalehetőségek is fennállnak, pl.: az ún. *beam hardening*. A *beam hardening* jelenségét az okozza, hogy a képalkotásban is használt röntgenrendszerek általában polikromatikus nyalábot alkalmaznak, így az energiaspektrum többféle összetevőt tartalmaz, amelyek különbözően csillapodnak, amikor áthaladnak egy tárgyon. A spektrum alacsonyabb energiájú komponense könnyebben csillapodik, vagy akár teljesen elnyelődik, amikor egy sűrűbb részen halad át. Ha pedig úgy rekonstruáljuk a képet, hogy feltételezzük, hogy a csillapítás lineáris, akkor a rekonstruált térfogatban a tárgy széle világosabb voxeleket fog tartalmazni, még akkor is, ha a tárgy egy homogén anyagból áll (7. ábra). A *beam hardening* jelenségen kívül a különböző implantátumok is okozhatnak nemkívánatos melléktermékeket a rekonstruált képen.



7. ábra. A *beam hardening* jelensége [5].

Kétenergiás foton komputertomográffal a hiba csökkenthető, azonban míg az átlagos abszolút százalékos hiba a kétenergiás komputertomográf esetén 0,67% volt, a kevésbé elterjedt proton komputertomográfiával ez 0,55%-ra volt csökkenthető [20]. Megfelelően alkalmazva a proton komputertomográfia alkalmas lehet a protonterápia során a képalkotásban felmerülő bizonytalanságok csökkentésére az RSP közvetlen mérése által.

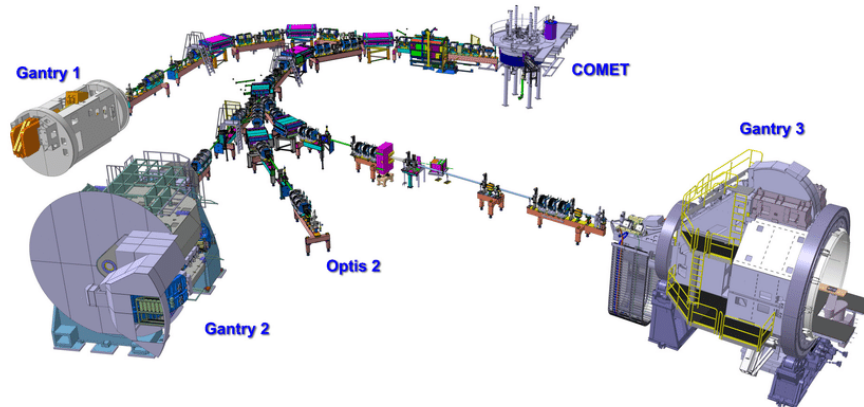
3.1. Proton CT működési elve és motivációja

A proton CT működési elve hasonló a „hagyományos” komputertomográfiához (amely fotonnyalábot használ a képalkotáshoz): keresztmetszeti képeket készít protonnyaláb segítségével, így információt adva a vizsgált térfogat különböző részeinek energiaelnyelő képességéről. A térfogaton áthaladt részecskéket egy detektor érzékeli, és számítógép vizualizálja, ezzel rekonstruálja a vizsgált térfogatot [21]. A modern proton CT elve az, hogy minden proton útját nyomon követjük, megmérjük az irányát és a pozícióját mielőtt belép a vizsgált térfogatba, és miután kilép belőle, majd azt is, hogy mekkora energiája maradt, miután áthaladt a térfogaton [22]. Többféle proton CT-elrendezés is létezik, előfordul, hogy az irányt és a pozíciót csak a páciens után mérjük meg (ez történik a később leírt elrendezésben is). Tehát egy tipikus pCT-nek tartalmaznia kell vékony, nyomkövető detektorokat, valamint egy energia mérő kalorimétert. Az elrendezés oka, hogy nem tudjuk megmérni közvetlenül a proton energiáját, hanem csak az energiaveszteség nyomon követésével a trajektória mentén lehet visszaszámolni azt. A pCT hátránya, hogy a fotonokkal ellentétben a protonok a többszörös Coulomb-szórás miatt nem egyenes vonalban haladnak át a térfogaton, így befolyásolva a kép térbeli felbontását. Ezen probléma kiküszöbölésére többféle módszer is létezik, amelyek a proton trajektóriáját becsülik meg, és rekonstruálják a proton lehetséges pályáját, az úgynevezett *Most Likely Path* (MLP), azaz legvalószínűbb út formalizmust használva. Az utóbbi 20 évben több proton CT berendezés is készült, és ígéretes eredményeket ért el a *relative stopping power* (RSP) pontos kiszámításában, és a térbeli felbontás javításában. A proton CT a kétenergiás CT-nél is jobb eredményeket adott az RSP megbecslésére (különböző fantomokra 0,2% és 0,5% volt az átlagos négyzetes eltérés gyöke (RMSE)) [23]. További előnye a pCT-nek, hogy használatával csökken a zajszint, illetve a beteg kisebb sugárdózisnak van kitéve, mint egy hagyományos foton CT esetében.

3.2. A kezelés menete

A kezelés során először komputertomográfia segítségével készül a betegről egy térbeli felvétel. A diagnosztikához magasabb energiájú protonnyalábot használunk, hogy a Bragg csúcs a detektorrendszerben legyen, míg a kezelés során kisebb energiával a Bragg csúcsot a kezelendő testrészeire állítjuk be. Ezt követően a kezelőorvos elvégzi a kontúrozást (azaz a céltérfogat kijelölését), majd meghatározzuk a részecskék kezdeti paramétereit (szög, energia, stb.), illetve azt, hogy mennyi energiát kell veszíteniük, ahogy áthaladnak a betegen. Ezen paraméterek meghatározása után elkezdődik a besugárzás. A képalkotáshoz és a besugárzáshoz a beteg egy

asztalon helyezkedik el, ahol a lehető legjobban rögzítik. A besugárzás az úgynevezett *gantry* segítségével történik (8. ábra), ami a protonnyalábot a kezelendő részre irányítja. Mivel a beteg rögzítve van annak érdekében, hogy a szervei a lehető legkevésbé mozduljanak el, a nyaláb forgatásával történik a lehető legtöbb irányból történő besugárzás.



8. ábra. A kezelésekhöz használt *gantry* [6], PROSCAN, PSI, Villigen, Svájc.

3.3. A Bergen pCT Kollaboráció

A Bergen pCT Kollaboráció egy, a University of Bergen központú, nemzetközi kollaboráció (melynek résztvevői többek között: University of Bergen, Norway; Helse Bergen, Norway; Western Norway University of Applied Science, Bergen, Norway; HUN-REN Wigner Fizikai Kutatóközpont, Budapest, Magyarország; DKFZ, Heidelberg, Germany), amelynek célja egy pCT berendezés megépítése, a CERN ALICE kollaborációjában használt nagyenergiás részecskedetektorok technológiáját véve alapul.

A pCT detektorrendszere az ALICE ALPIDE chipen alapul, amely egy monolitikus aktív pixel szenzor (MAPS) típusú szilícium pixel detektor [24]. A chipen az érzékeny szenzorok ugyanazon a szilícium rétegen vannak a kiolvasó elektronikával. Ez a technológia eredetileg az ALICE (A Large Ion Collider Experiment) kísérlet (European Organization for Nuclear Research, CERN) ITS-éhez (Inner Tracking System) lett kifejlesztve [24, 25].

A pCT detektorrendszer alapját a szilícium pixel nyomkövető detektorok képezik, amelyek a protonok irányát és energiáját is mérik, azonban a kezelésben használt protonok energiája néhány nagyságrenddel kisebb, mint amekkora energiákra a detektort eredetileg tervezték. A protonok irányát a beteg után mérjük. Egy kiolvasási ciklus alatt kb. 50-100-as csoportban tudunk protonokat mérni (ha ennél sokkal többen lennének, az jelentősen megnehezítené a nyomkövetésüket) egy 7 mm-es FWHM-mel (*full width at half maximum*, félértékszélesség) rendelkező nyaláb esetében. Korábban az elől lévő detektor rövidségéből következő bizonytalanságot egy pontos nyomkövető detektor kompenzálta [26], azonban a mostani felállásban csak a páciens mögött helyezkedik el detektor. A pontosság a detektor jó térbeli felbontásából ($\sim 5\mu\text{m}$) adódik. Emellett a detektor anyagköltsége is alacsony, így nem befolyásolja a megméréendő részecske pályáját: a detektor vastagsága $50\mu\text{m}$, míg a tartószerkezeté $200\mu\text{m}$.

Az energia mérése a nyomkövető detektorok és az elnyelő rétegek váltogatásával valósul meg. A nyomkövetőben leadott energiáról a megszólaló pixelek száma hordoz információt, majd a leadott energiákra egy Bragg-görbe van illesztve, amelynek köszönhetően lehetőség van az energia pontosabb meghatározására, mint amit a rétegek száma engedne.

A pCT egy korábbi *range counter* modelljével készült mérések alapozták meg a *Digital Tracking Calorimeter* (DTC) használatát a pCT alkalmazásában, miután 4% pontosságot sikerült elérni a *water equivalent thickness* (WET) mérésében, protonok esetében, illetve 10^6 proton/másodperc teljesítményt sikerült elérni, amely Monte Carlo szimulációkon alapul. A kollaboráció célja ezután egy még jobban optimalizált pCT detektor volt, amely két nyomkövető rétegből, és 41 váltogatott alumínium elnyelő- és nyomkövető detektor rétegből épül, amellyel sikerült elérni a pontosság és a költség optimumát. A detektor 10^7 db proton pályáját tudja mérni másodpercenként, egy 7 mm félértékszélességű nyaláb használatával.

A proton CT jelenleg is fejlesztés alatt áll, jelenlegi tervek szerint az ALPIDE hamarosan beszerelésre kerül a pCT-be, és a berendezés használható lesz a klinikai gyakorlatban is [22]. Ezzel párhuzamosan folyik a protonpályák rekonstrukciójának és az analízis szoftvernek fejlesztése [27], amely többek között a dolgozatom témáját is magában foglalja.

3.4. Célkitűzések

Munkám során egy új képalkotási eljárást fejleszttem és tesztelek, amely a Gauss zajjal terhelt képek élesebbé tételére kifejlesztett Richardson-Lucy algoritmust veszi alapul (ld. 4.2. alfejezet), és képes a modern gyorsítóhardverek (GPU-k) számítási kapacitásának kihasználására [28]. Ez egy új képalkotási eljárás, így lehetőségem volt egy új megközelítésben vizsgálni, továbbfejlesztteni és optimalizálni a képalkotás folyamatát. Dolgozatomban a RL algoritmus [28] hivatkozásban részletezett első implementációját és a protonok legvalószínűbb útjának kiszámítását fejlesztettem tovább, optimalizáltam a program futási teljesítményét, valamint kidolgoztam a rekonstruált képek kiértékelésének módszerét.

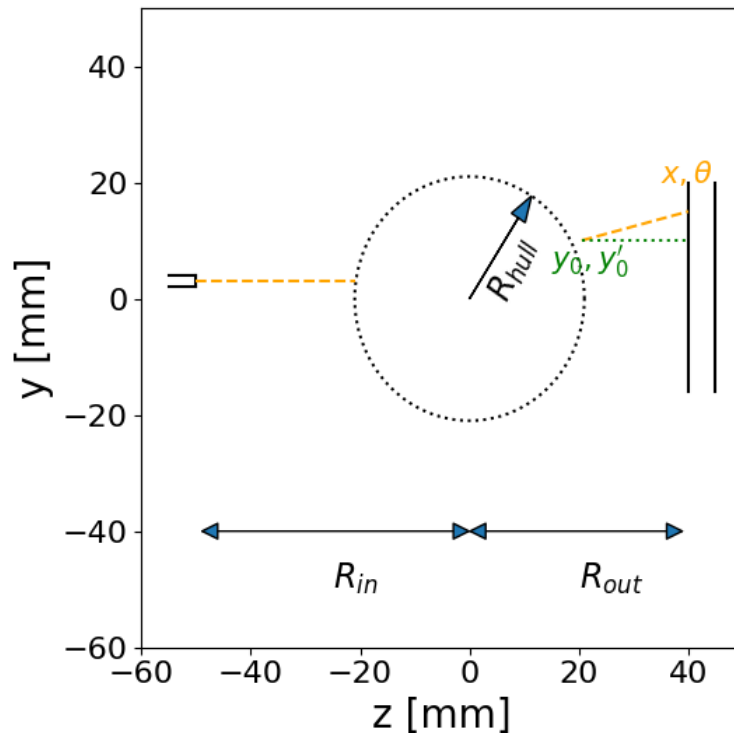
A keretrendszer optimalizálása során a protonok legvalószínűbb útvonalának (*Most Likely Path*) meghatározása kulcsfontosságú lépés. Az ezt megvalósító algoritmus fejlesztése és pontosítása a munkám részét képezte, emellett további, az algoritmusok futási teljesítményén javító optimalizációkat (pl. adaptív ciklusok bevezetése a rekonstrukciós algoritmusba) hajtottam végre. A rekonstrukció minőségének ellenőrzésére automatizált és fizikailag motivált kiértékelési módszereket fejlesztettem ki (két különböző, erre a célra készült fantommal vizsgáltam a rekonstrukció tér-, illetve sűrűségbeli felbontását).

4. Módszerek

Az alábbi fejezetben a rekonstrukciót megvalósító módszerek kivitelezését és a rekonstrukció minőségének vizsgálatát fogom részletezni.

4.1. A legvalószínűbb út számítása

A protont alkalmazó képalkotó eljárásokkal készült képek térbeli felbontását több faktor is limitálja: a proton véletlenszerű szóródása, miután belépett a közegbe, illetve a képalkotó rendszer és a protonnyaláb különböző paraméterei [29]. A proton többszörös Coulomb-szóródását leíró matematikai modellek segítségével jól meghatározható a protonok legvalószínűbb útja (*MLP*).



9. ábra. Az *MLP*-számolás sematikus ábrája.

Az *MLP* meghatározásához megmérjük a protonok pozícióját és szögét a fantom közepétől $z = -R_{in}$ és $z = R_{out}$ távolságokban (ld. 9. ábra). Feltételezve, hogy a proton a levegőben egyenes utat tesz meg, a mért értékeket „projektáljuk” a fantom körvonalára. Jelöljük a projektált transzverz pozíció- és szögértékeket y_0 -val és y'_0 -val, ahol y'_0 -t inkább tekintjük a meredekséget leíró mennyiségnek ($\tan \theta$), mint egy tényleges szögnek (θ). Mivel a két transzverzális irány szimmetrikus, és független, a továbbiak csak az egyiket (y) fogom jelölni. Mivel konvenció szerint a nagyszögű szórást szenvedett protonokat nem vesszük figyelembe, alkalmazható a $\tan \theta \approx \theta$ közelítés. A proton transzverz kitérése a levegőben a következőképpen írható le:

$$f(z) = y'_0(z - z_0) + y_0, \quad (9)$$

ahol z_0 a detektor pozícióját jelöli. Az általunk használt fantomok mindegyike hengersizmetrikus, így keresztmetszete egy körrel írható le, melynek sugarát R_{hull} -al jelöljük:

$$f(z)^2 + z^2 = R_{hull}^2. \quad (10)$$

A proton útvonalának és a fantom körvonalának metszéspontja így a következőképpen számolható ki:

$$(1 + y_0'^2)d^2 + 2(y_0'y_0 + z_0)d + (y_0^2 + z_0^2 - R_{hull}^2) = 0, \quad (11)$$

amely egy másodfokú egyenlet $d = z - z_0$ -re, és amelyből a megoldás a következőképpen írható:

$$(y_*, y_*') = \begin{pmatrix} 1 & d \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_0 \\ y_0' \end{pmatrix} \equiv S \begin{pmatrix} y_0 \\ y_0' \end{pmatrix}. \quad (12)$$

Megegyezés szerint a nagyobb megoldás tartozik a fantomból kilépő, a kisebb pedig a fantomba belépő protonhoz.

Fontos megjegyezni, hogy a d -vel jelölt távolság (amely a detektor távolsága az imént kiszámolt metszésponttól) a [29–31] cikkekben használt négyzetű keresztmetszetű fantomok használata miatt fix érték. Ez az általunk használt fantomok esetében nem működhetett a kör alakú keresztmetszet miatt, így a távolság a következőképpen lett kiszámolva:

$$d_0 = y_{out,0} - y_{in,0}, \quad (13)$$

ahol $y_{out,0}$ a (12) egyenlet nagyobb, $y_{in,0}$ pedig a kisebb megoldása (tehát a fantomból kilépő, illetve a fantomba belépő proton pozíciója). Mivel esetünkben a fantom előtt nem történik mérés, a bejövő proton paramétereit meg kell becsülnünk. A proton pozícióját és irányát az első nyomkövető detektorpárnál mérjük meg, és feltételezzük, hogy a forrásból $(x, y) = \vec{0}$ pozícióból indult, párhuzamosan a z tengellyel. Ezt követően kiszámoljuk az *MLP*-t a fantom körvonalának metszéspontjainál [30]. A programban egyedül a transzverz irányt (y) vesszük figyelembe.

A fenti gondolatmenet ugyanúgy, függetlenül lefolytatható a másik transzverz irányba is. Az általam ismertetett esetekben a hengersizmetria miatt erre azonban nem lesz szükség.

4.1.1. A legvalószínűbb út közelítése

Az *MLP* meghatározásának egy jól működő formalizmusa az ún. *Cubic Spline Path*, amelyet a következő módon számolunk [32]:

$$\vec{S}(t) = (2t^3 - 3t^2 + 1)\vec{X}_0 + (t^3 - 2t^2 + t)\vec{P}_0 + (-2t^3 + 3t^2)\vec{X}_1 + (t^3 - t^2)\vec{P}_1, \quad (14)$$

ahol \vec{X}_0 és \vec{X}_1 a proton pozíciói a belépésnél, illetve a kilépésnél, \vec{P}_0 és \vec{P}_1 pedig az irányvektorai. $\vec{S}(t)$ a helyvektort reprezentálja bármely t skálázott távolságban:

$$t = \frac{z - z_{in}}{z_{out} - z_{in}} \in [0; 1], \quad (15)$$

míg az irányok a következőképpen skálázódnak:

$$\vec{P}_{0/1} = \Lambda_{0/1} \left| \vec{X}_1 - \vec{X}_0 \right| (\tan \theta, 1). \quad (16)$$

Első közelítésben legyen $\Lambda_{0/1} = 1$. Egy további optimalizációt is bevezethetünk [33]:

$$\Lambda_{0/1} = A_{0/1} + B_{0/1} \left(\frac{\text{WET}}{\text{WEPL}} \right)^2, \quad (17)$$

ahol $A_0 = 1,01$, $B_0 = 0,43$, $A_1 = 0,99$ és $B_1 = 0,46$. Összevonva a fentieket, a következő egyenletet kapjuk:

$$\vec{S}(t) = t^3 \left[-2(\vec{X}_1 - \vec{X}_0) + \vec{P}_0 + \vec{P}_1 \right] + t^2 \left[3(\vec{X}_1 - \vec{X}_0) - 2\vec{P}_0 - \vec{P}_1 \right] + t\vec{P}_0 + \vec{X}_0. \quad (18)$$

Az ezt követő lépés az $\vec{S}(t)$ távolság meghatározása egy adott voxel (3 dimenziós pixel) pozíciójához (\vec{R}_v) képest:

$$d(t) \equiv (\vec{S}(t) - \vec{R}_v)^2 = \vec{S}^2(t) - 2\vec{S}_t \vec{R}_v + \vec{R}_v^2. \quad (19)$$

Célunk a számolások különválasztása trajektória-függő részekre, majd párhuzamosítható voxel-alapú számolásokra. Ezután iteratívan kiszámoljuk a legkisebb távolságot a trajektória és a voxel között, és a következő korrekciót alkalmazzuk rá:

$$t \rightarrow t - \frac{d'(t)}{d''(t)}. \quad (20)$$

Az algoritmus végigmegy egy vonalon a z irány mentén minden egyes trajektóriára és voxel pozícióra. Minden trajektóriát megvizsgálunk az összes voxelre, tehát minden trajektória-voxel párra kiszámítjuk a minimális távolságokat a z irány mentén. Az egyes voxeljárulékokat súlyfüggvénnyel számoljuk.

4.1.2. Eltolás és forgatás

A dolgozatomhoz szimulált adatokat használtam (ld. 4.3.1. alfejezet) Ezen szimulációk során a fantomot egy adott szöggel elforgatjuk egészen addig, amíg a forgatás értéke el nem ér egy (szintén általunk) megadott szöveget, míg az eltolás a bejövő nyaláb pozícióját befolyásolja ($y_{in,d} = (0,0) \rightarrow (\delta x, 0)$). A forgatást a $\vec{0}$ pozíció körül végezzük. Ez tipikusan a fantom közepét jelenti, az y irány körül, α szöggel, és leírható egy forgatási mátrixszal az (x, z) -síkbán:

$$(x, z) \rightarrow \begin{pmatrix} \cos \alpha & -\sin \alpha \\ \sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ z \end{pmatrix}. \quad (21)$$

4.2. Képrekonstrukciós eljárások

A képrekonstrukcióhoz szükséges egyenletek J. K. A. Radon nevéhez fűződnek [34], és innen kapta a nevét az ún. Radon-transzformáció, illetve az inverz Radon-transzformáció, amelyek az ún. *back projection*-t vagy *filtered back projection*-t használják [35]. A *back projection* módszer előnye, hogy könnyen alkalmazható és egyszerű, hátránya viszont, hogy a keletkező kép csak

egy durva megközelítése az eredeti tárgynak, valamint Radon alapfeltevése az volt, hogy a fotonok esetében nincsen szóródás, azonban ez proton CT esetén nem jól alkalmazható, mivel ez a feltevés a protonokra már nem teljesül.

Fontos megjegyezni, hogy a következő számolások ebben az esetben kétdimenziós esetre vonatkoznak, viszont mivel esetünkben a problémát hengersizmetrikus esetre számoljuk, a 2-, illetve 3 dimenziós eset jelenleg ekvivalens egymással.

A proton CT célja az RSP (*relative stopping power*) rekonstruálása egy adott tárgyról [36], hogy a vele készült rekonstruált képek felhasználhatóak legyenek a besugárzástervezéshez. Amennyiben megmérjük I db független (egymással kölcsönhatásba nem lépő) proton energiaveszteségét, és az RSP-t egy $I \times J$ méretű mátrixként rekonstruáljuk (ahol J a pixelek száma), a következő egyenlet írható fel:

$$\mathbf{A} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{y}, \quad (22)$$

ahol \mathbf{A} az $I \times J$ méretű mátrix, amely a protonok és a pixelek közötti kölcsönhatásokat tartalmazza, \mathbf{x} egy J -dimenziós vektor, amely a becsült RSP-értékeket tartalmazza, \mathbf{y} pedig egy I -dimenziós vektor, amely az egyes protonok WEPL (*water equivalent path length*) értékeket tartalmazza, tehát az A_{ij} mátrixelem azt mondja meg, hogy az i . proton mekkora úthosszat tett meg a j . voxelben/pixelben; $A_{ij}x_j$ pedig az adott proton fantomban menő trajektóriáján összeintegrált RSP-eket adja meg, ami a proton által látott vízegyenértékű vastagság. Feltéve, hogy \mathbf{A} elemei meghatározhatóak a proton nyomkövető méréseiből és az MLP-számolásokból, valamint \mathbf{b} elemei is ismertek az energiaveszteség méréseiből, a képrekonstrukció célja \mathbf{x} meghatározása.

4.2.1. Iteratív rekonstrukciós módszerek

Az iteratív módszereket régóta alkalmazzák képalkotáshoz. Először Bracewell [37] alkalmazta radiocsillagászatban, illetve tőle függetlenül Gordon és munkatársai [38] alkalmazták elektronmikroszkópiában. Az iteratív módszerek lényege a szukcesszív approximációban rejlik, amely során egy kezdeti képre különböző korrekciókat alkalmazunk, hogy közelebb kerüljön a mért adatokhoz, ezután új korrekciókat alkalmazunk, és ezt folytatjuk addig, amíg a kép el nem éri a kívánt minőséget, vagy a rekonstrukció jósága be nem konvergál egy adott értékhez. A rekonstruálni kívánt tárgy egy N cellából álló tömbbel van közelítve, amely különböző f_i ($i = 1, 2, 3, \dots, N$) sűrűség-értékeket tartalmaz. Az ún. „sugár-összegek” a következő módon írhatóak fel:

$$p_j = w_{1j}f_1 + w_{2j}f_2 + \dots + w_{Nj}f_N, \quad (23)$$

ahol a w -k súlyfaktorok, amelyek a különböző cellák kontribúcióját tartalmazzák. Mivel a legtöbb cellán általában nem halad át a sugár, a legtöbb súly 0.

A (23). egyenlet egy mátrixegyenlet-rendszer különböző f_i sűrűségértékekre. Ezen egyenletrendszer direkt megoldása nem praktikus a nagy cellaszám miatt, így a cél a sűrűségértékek iteratív beállítása, amíg a számolt értékek meg nem egyeznek a mért értékekkel. Ehhez először

egy kezdeti értéket állítunk be minden cella sűrűségértékére, ez általános esetben egy fehér ($f_i = 0$) vagy szürke ($f_i = \text{konstans}$) kép. Mivel a rekonstruált képet a voxelek RSP-térképéből kapjuk, kezdeti értéknek jó feltételezés a víz sűrűségértékét (1,0) beállítani. Ezután a kezdeti sűrűségekből számoljuk a projekciókat, és összehasonlítjuk a mért értékekkel. Az első iteráció akkor van kész, amikor minden cellára és minden sugárra kiszámoljuk a projekció értékét, és növeljük vagy csökkentjük az értéket attól függően, hogy kevesebb vagy több, mint a mért. Mivel minden új korrekció felülírja az előzőt, továbbra is fog maradni hiba a számolásban, így a folyamat addig tart, amíg a korrekcióval el nem érünk egy kívánt hibahatáron belüli értéket.

Az iteratív algoritmusok két nagy csoportra oszthatók, ezek a statisztikus iteratív rekonstrukciók és a projekciós módszerek [36].

Statisztikus iteratív módszerek: Az iteratív rekonstrukciós módszerek ezen családjának célja a zaj csökkentése a rekonstruált képekben. Az ilyen típusú módszerek előnye a kiemelkedően jó rekonstrukciós eredmények, azonban a hosszú számítási idő miatt az ilyen módszereket korábban nem lehetett a klinikai rutinban alkalmazni. A számítási kapacitások növekedésével azonban a statisztikus alapon működő iteratív algoritmusok klinikai gyakorlatban történő alkalmazása is lehetőségessé vált. A statisztikus iteratív rekonstrukció főleg a PET és a SPECT képalkotási módszerek használatában terjedt el, a röntgen-, illetve proton CT használatában nem túl gyakori. A transzmissziós és emissziós tomográfia alapjául szolgáló foton számlálást jól modellezi a Poisson-statisztika, azonban a modern pCT alapja az egyrészeske-energiák mérése. Amikor egy nehéz, töltött részecske áthalad egy közegen, amely a részecske hatótávolságához viszonyítva vékony, az energiaveszteség eloszlása (amely egy sztochasztikus energiaveszteségből származik), a Vavilov-eloszlással [39] írható le, míg a vastag céltárgyak esetében (amelynek az ember is tekinthető) a Gauss-függvény jól alkalmazható az energiaveszteség modellezésére. Ezen megfigyelés alapján érdemes a statisztikus iteratív módszereket alkalmazni proton CT esetében is, hogy csökkentjük a statisztikus zajt, amely az ún. *energy loss straggling*-ből jön, amely az anyagban lassuló ionok energiaveszteség-ingadozását írja le [40]. Tekintsük a következő példát a módszer működésének ábrázolására:

Tegyük fel, hogy a töltött részecskék vastag, elnyelő anyagban való energiaveszteségének eloszlása jól leírható egy Gauss-eloszlással. Ha a mért WEPL értéket tekintjük átlagnak, és ismerjük a Gauss-eloszlás σ szórását, az L valószínűsége annak, hogy a becsült fékezőerő eredményeként az i -edik protonra mért WEPL-értéket adjuk meg, a következő lesz:

$$L \left(\sum_j a_j^i x_j | b_i, \sigma \right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp \left(-\frac{\left(\sum_j a_j^i x_j - b_i \right)^2}{2\sigma^2} \right), \quad (24)$$

ahol a_j^i az i . proton j . pixelben megtett úthosszát írja le, x_j egy J dimenziós vektor, amely a becsült RSP-értékeket tartalmazza, b_i pedig az egyes protonok WEPL-értékeit tartalmazó vektor. Matematikai megfontolások alapján a statisztikus iteratív analízisben gyakran az l log-valószínűséget használják a valószínűség helyett.

A Gauss-függvény esetében ez az érték a következő:

$$l \left(\sum_j a_j^i x_j | b_i \right) = \left(\sum_j a_j^i x_j - b_i \right)^2, \quad (25)$$

ha a konstansokat nem vesszük figyelembe. Ez utóbbit megtehetjük, hiszen a konstansok hatása a log-valószínűségekre ugyanaz lesz minden x becsült vektorra. A statisztikus iteratív rekonstrukciós keretrendszerben a log-valószínűséget költségfüggvénynek hívják. A (25). egyenletből látszik, hogy a rekonstrukció célja ezt a költségfüggvényt minimalizálni, illetve hogy ideális, zajmentes adat esetén a költségfüggvény értéke 0 lesz.

Gauss-eloszlással rendelkező adatok esetében a képrekonstrukció problémája a jól ismert legkisebb négyzetek módszerére egyszerűsödik. Ezt a módszert Goitein alkalmazta a nehéz, töltött részecskék transzmissziós adataiból történő képrekonstrukcióhoz 1972-ben [41], azóta mindössze egy kutatás vizsgálta a statisztikus algoritmusok pCT képrekonstrukcióban való alkalmazását, ahol konklúziójuk szerint a módszerek ígéretesnek bizonyultak, azonban a klinikai alkalmazáshoz még javítani kell a rekonstruált képek minőségén [42].

Projekciós módszerek iteratív rekonstrukcióhoz: A képrekonstrukcióhoz használt iteratív módszerek nagy része ezen kategóriába tartozik. A projekciós módszerek a projekciót konvex halmazokra alkalmazzák, amellyel különböző megvalósíthatósági- és optimalizációs probléma megoldható. Az ilyen típusú algoritmusok az utóbbi években sokat fejlődtek és alkalmazták azokat a képrekonstrukcióban és képfeldolgozásban. Az ún. konvex megvalósíthatósági probléma a következő: találjunk egy pontot a $C := \cap_{i=1}^I C_i \neq \emptyset$ nem üres metszetben, amely a $C_i \subseteq R^J, 1 \leq i \leq I$ zárt konvex részhalmazok családjába tartozik a J -dimenziós euklidészi téren. Ez a probléma több területen is megjelenik, pl. besugárzástervezésben is. Az ilyen típusú problémák megoldása a projekciós algoritmusok használata, ortogonális projekciókat alkalmazva a különálló C_i halmazokra. Az ortogonális projekciót *nearest point mapping*-nek is nevezik, lényege a háromdimenziós objektumok kétdimenziósként való megjelenítése.

Az iteratív algoritmusoknak jelenleg három nagyobb típusa van használatban, az alábbiakban ezeket részletezem röviden.

ILST (Iterative Least-Square Technique): Ebben a megközelítésben az összes projekciót az iteráció elején számoljuk, majd az összes korrekciót egyszerre hajtjuk végre. A módszer hátránya a túlkorrigálás, amit Goitein [41] oldott meg egy csillapító tag bevezetésével, amelyet úgy választunk, hogy a legjobb legkisebb négyzet-illesztést kapjuk az iterációk után.

ART (Algebraic Reconstruction Technique): A módszert Gordon és munkatársai [38] nevezték el ART-nak. Az iteráció elején egyetlen sugárösszeget számolunk ki, és a korrekciókat minden pontra alkalmazzuk, amelyek hozzájárulnak a sugárhoz. Ezt megismételjük a második, harmadik, stb. sugarakra is úgy, hogy az előző korrekciókat is felhasználjuk, egészen addig, amíg végig nem megyünk az összes sugáron. Ez jelent egy iterációt. A módszer akkor működik a legjobban, ha a korrekciók egyszerre egy projekcióra vannak alkalmazva, és az egymást követő projekciók között a szögek nagyok, így a korrekciók egymástól függetlenek, és a hibák nem adódnak össze.

SIRT (Simultaneous Iterative Reconstruction Technique): Ezen algoritmus használatakor minden iteráció egy adott ponttal kezdődik, ami minden rajta átmenő sugárra korrigálódik. Ugyanezt elvégezzük a többi pontra is, viszont a korrekciók a számolásokba vannak beleépítve. A módszer Gilbert [43] nevéhez köthető, aki elektron mikroszkópiában használta, de a módszer később használva volt radioizotópos pozitron képalkotáshoz [44], és radiocsillagászathoz [37] is.

4.2.2. A Richardson-Lucy algoritmus

Az iteratív algoritmusoknak létezik egy olyan típusa, amely a problémát az ML-EM (Maximum Likelihood - Expectation Maximalization) módszerrel közelíti meg. Ez az ún. Richardson-Lucy algoritmus [45],[46], amely egy viszonylag egyszerű és jól működő iteratív módszer képek helyreállítására, amelyek egy ismert, ún. „*point spread function*” által lettek módosítva. Ha adott egy Poisson-zajos mérés, illetve egy zajmentes és pontos modellje a mérésnek, a Richardson-Lucy dekonvolúció egy iteratív eljárás segítségével megbecsüli a sűrűségértékeket, minden iterációval javítva a becsült értékeken [47]. Mivel az algoritmus Poisson-zajt feltételez, általában pontosabb az olyan módszereknél, amelyek figyelmen kívül hagyják a zajt, vagy nem Poisson-zajos modellt használnak. Az iterációt eredetileg optikában használták fix pontos iterációként. Az iteratív megoldás a következő egyenleten alapul:

$$x_i^{k+1} = x_i^k \frac{1}{\sum_j A_{i,j}} \sum_j \frac{y_j}{\sum_l A_{l,j} x_l^k} A_{i,j}, \quad (26)$$

minden $i = 1, \dots, n$ -re, ahol n az \mathbf{x} vektor hossza, amely vektor a voxelek RSP-értékeit tartalmazza, k az iterációk száma, \mathbf{A} a proton trajektóriák és voxelek közötti interakciós együtthatókat tartalmazó mátrix ($j = 1, \dots, m$ a trajektóriák indexe, ahol m a trajektóriák száma), \mathbf{y} pedig a trajektóriák mentén végigintegrált RSP-értékeket tartalmazza, amely megegyezik a protonok WEPL értékeinek csökkenésével a trajektóriák mentén végighaladva [28]. Az $y_j / \sum_l A_{l,j} x_l^k$ tagot Hadamard-aránynak nevezzük, és a proton trajektóriák mentén végigintegrált RSP értékek és a voxel értékek alapján becsült, előző iterációban számolt RSP értékek arányát fejezi ki.

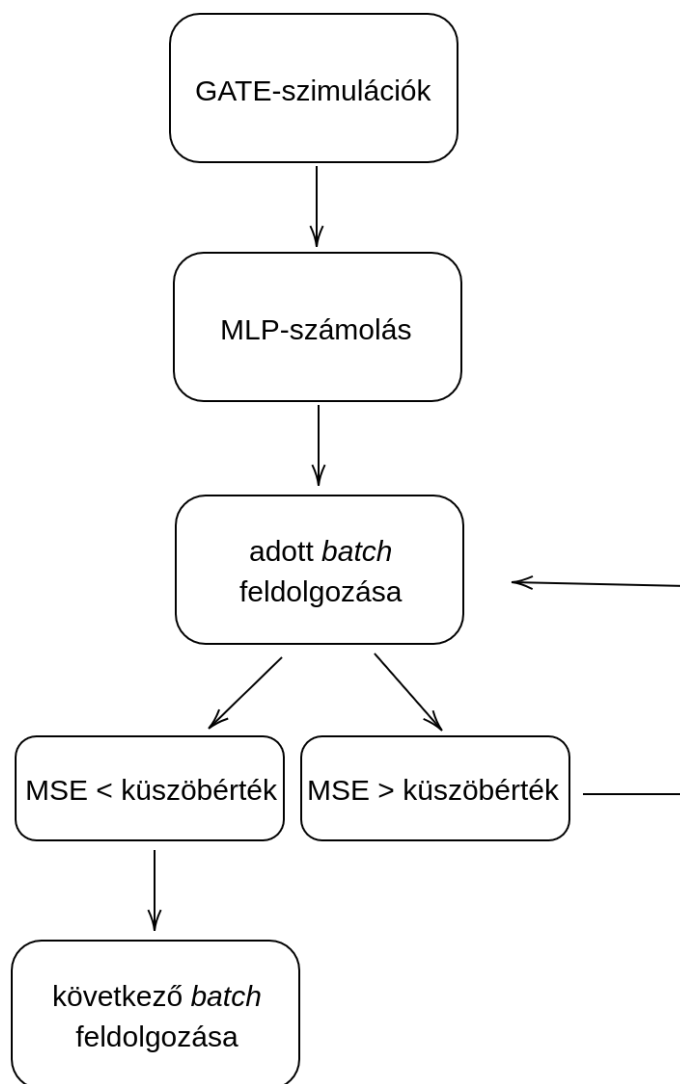
Az ML-EM módszert a proton CT-vel történő képalkotásba még nem implementálták. Amíg ez nem változik, a Richardson-Lucy dekonvolúció használható fix pontos iterációként a proton CT-s képrekonstrukcióhoz lineáris problémaként. A [28] cikk volt az első lépés a statisztikus iteratív algoritmusok proton CT-vel való képrekonstrukció használatában, kutatásom ennek további fejlesztésére és tesztelésére irányult.

4.3. Numerikus megvalósítás és a modell optimalizálása

A következőkben a [28] cikk főbb lépéseit és eredményeit, illetve az általam elvégzett optimalizációt foglalom össze.

4.3.1. A rekonstrukció lépései

Az alábbiakban röviden a rekonstrukció lépéseit részletezem. A lépések sematikus ábrázolása a 10. ábrán látható.



10. ábra. A rekonstrukció lépései.

1. Az adatok generálása mind az idézett cikkben [28], mind jelen kutatásban a Monte Carlo-módszerrel valósult meg. A kutatásban a Geant4 11.1.2-es verzióját használtam [48] a GATE 9.2-es verziójával [49]. A kép egy szeletének adatait 360° -ban, 1° -onként mintavételeztem. A Derenzo fantomra 200 nyalábpozíciót mintavételeztem 1 mm-es lépésekben, a CTP404 fantomra pedig 150 nyalábpozíciót, szintén 1 mm-es lépésekben. A protonok száma pozíciónként 1000 db volt. A detektor Monte Carlo-szimulációban való modellezése helyett a pontos pozíció, irány és energia az első nyomkövető rétegben lett megmérve, majd a következő lépésben lettek hozzáadva a mérési bizonytalanságok.

2. A mérési adatokon 3-sigma-filterezés volt alkalmazva, az irány-, illetve a WEPL-értékekre. A filterezés célja kiszűrni azokat a protonokat, amelyek a páciensen belül nukleáris ütközéseken mennek keresztül. Ezt a típusú filterezést Schulte [30] valósította meg. A filterezések után kb. 12 millió proton maradt meg.
3. A harmadik lépés a mérési hibák szimulálása volt a protonok kinetikus energiájára, melyet Gauss-eloszlásból származtattam.
4. A következő lépés az MLP számolása volt. Ezen lépésben a [30] cikkben található (24)-es formulát használjuk (ld. 4.3.1. alfejezet).
5. A különböző protonokból a Richardson-Lucy algoritmus segítségével számoltuk ki az RSP-eloszlást. Menet közbeni rendszermátrix-számolást alkalmaztunk, amely a valószínűsítésűrűség harmadrendű spline-közelítésén alapul.
6. Az utolsó lépés a kiértékelés volt. A térbeli felbontáshoz a Derenzo fantomot, a sűrűségbeli felbontáshoz pedig a CTP404 fantomot használtam.

4.3.2. Használt fantomok

A Richardson-Lucy algoritmus tesztelésére és kiértékelésére két különböző fantomot használtunk. A rekonstrukció térbeli felbontását Derenzo fantom segítségével vizsgáltuk, amely egy 200 mm átmérőjű vízhenget, benne hat szektornyit, 1,5-6 mm átmérőjű alumínium rúddal [50]. A másik fantom a CTP404 fantom volt [51], amelyet a The Phantom Laboratory fejlesztett ki annak érdekében, hogy meg lehessen mérni, mennyire pontosan rekonstruálódnak az anyagi tulajdonságok (azaz a *Relative Stopping Power* értékek) a fantom egy homogén területén. Az RSP rekonstrukciós pontosságát más néven sűrűségfelbontásnak is nevezik, és használható a proton CT-vel való képalkotás kiértékelésére is. A CTP404 fantom egy 150 mm átmérőjű epoxy henger, amely 8 különböző anyagot tartalmaz a belsejében, melyek egyenként 12,2 mm átmérőjűek.

4.3.3. MLP számolása

A *Most Likely Path* számolása a korábban részletezett módon történt. A proton-fantom interakció meghatározása magában foglalja az MLP számolását és az MLP körüli valószínűsítésűrűségek közelítését, ez a következő lépésekből állt:

1. A kimenő pozícióból és a mért irányból meghatározható egy vonal, amelynek a fantommal vett metszetét tekintve meghatározható a kimenő irány koordinátája. A bejövő irány koordinátája a nyaláb és a fantom metszetéből lett számolva.
2. A merőleges bejövő és kimenő koordináták a bejövő és kimenő iránybeli pozícióknál lettek számolva Schulte és munkatársai [30], illetve Krah és munkatársai [29] MLP számolása alapján.

3. Williams alapján [31] harmadrendű spline közelítés alkalmazása.
4. Szintén Williams [31] alapján a valószínűség-sűrűség az *MLP* körül Gaussos, így a számolások egyszerűsítése érdekében a szórást konstansnak vettük a proton pályájának mentén a fantom belsejében. Ezen megközelítés nem veszi figyelembe a bizonytalanság karakterisztikáját a proton pályájának mentén, de tartalmazza a bizonytalanság mértékét, amely a proton fantomon való szóródásából származik.

4.3.4. A Richardson-Lucy algoritmus megvalósítása

Az algoritmus egy CUDA segítségével GPU gyorsított C++ kódban lett implementálva. Először a geometriát tartalmazó információkat és a protonok adatait töltjük be a GPU memóriájába, amely az egyes protonok pozícióiról, energiáiról és irányáról tartalmaz információkat.

Különböző GPU-kernelek felelősek a számítások elvégzéséért. Ezen kernelek megosztott memóriát, illetve szálakat használnak a számítás optimalizálása érdekében. A kernelekben történik meg a Hadamard-arányok kiszámítása minden egyes proton trajektóriájára, és a rekonstruált kép frissítése minden alkalommal a Hadamard-arányok és proton-trajektóriák alapján.

A maximális protonszám, és egyéb konstansok az algoritmus elején kerülnek definiálásra. Különböző osztályok tartoznak a mért adatok betöltéséhez, illetve a mátrix fájlba írásához is. Az implementáció fő függvénye alkalmazza az osztályokat, amelyek a GPU-n történő futtatásért és az adatok beolvasásáért, illetve fájlba írásáért felelősek, majd elvégzi a megadott számú iterációt.

Munkám jelentős része ezen keretrendszer optimalizálása és tesztelése volt. A keretrendszer első implementációjához képest a képrekonstrukcióhoz szükséges futási időt szignifikánsan sikerült lerövidítenem, illetve a képrekonstrukcióhoz szükséges lépéseket több lépésben is automatizáltam, és különböző módszerekkel gyorsítottam, a fejezet további részében ezen módszereket részletezem.

A képrekonstrukció első lépéseként a 4.3.1. alfejezetben részletezett módon GATE-szimulációkkal adatokat generáltam. Mivel ezek a szimulációk rendkívül időigényesek, a futási idő csökkentése érdekében a rendelkezésre álló CPU erőforrásokon parallel módon futtattam a számításokat.

Ezt a lépést követi a korábban is említett *MLP*-számolás, majd a rekonstrukciós algoritmus futtatása.

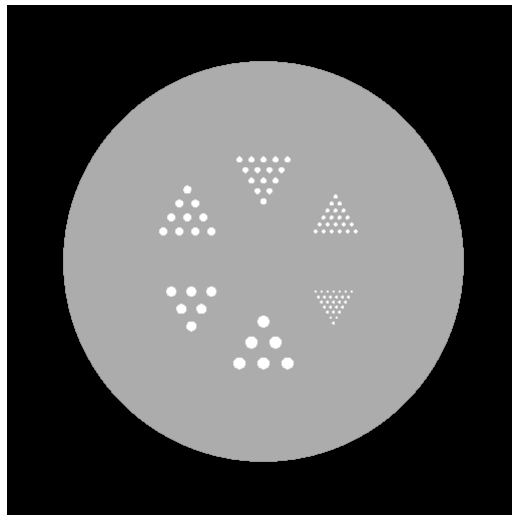
Az algoritmus első implementációja a felhasználó által megadott számú iterációt végzett el. Ezt tovább optimalizáltam a következő módon: a felhasználó nem csak az iterációk számát tudja megadni az optimalizált verzióban, de egy ún. „*batch*” méretet is, amely csoportosítja a feldolgozandó fájlokat, ennek köszönhető az első implementációhoz képesti jelentős, két nagyságrendet is meghaladó sebességnövekedés. Minden *batch*-ben megtörténik a Hadamard-arány kiszámítása, és az adatok frissítése, illetve szintén megadott időközönként megtörténik az iteráció aktuális állapotának kimentése. Egy *batch*-en belül minden iteráció után összehasonlítja az $i - 1$. és az i . iterációban készült RSP-térképeket, és ha a két fájl közötti *Mean Squared*

Error kisebb, mint egy (szintén a felhasználó által) megadott küszöbérték, az iteráció leáll az aktuális *batch*-re, és a program továbblép a következő *batch*-re. Egy *batch*-en belül a maximális protonszám 20.000 volt, mivel jelen fejlesztési fázisban ez volt az optimális egyensúly a futási idő gyorsasága és a rekonstrukció minősége között. Amennyiben a két adatsor közti *Mean Squared Error* nem lesz kisebb a megadott küszöbértéknél, abban az esetben a ciklus a megadott iterációs számig fut, és ezután lép tovább a következő *batch*-re, illetve ha már a 10. iteráció előtt a küszöbérték alá esne a *Mean Squared Error*, a küszöbérték feleződik. A rekonstrukciós algoritmus ezen optimalizációja a rekonstrukció futási idején szignifikánsan javított, ld. az 5. fejezetben. A számításokhoz a HUN-REN Wigner Tudományos Számítási Laboratóriumának gépeit használtuk.

4.4. A rekonstruált képek kiértékelése

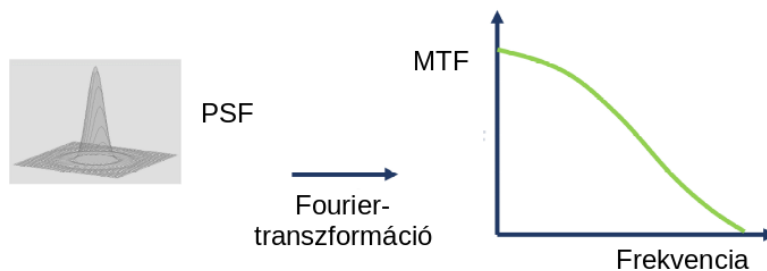
4.4.1. Térbeli felbontás vizsgálata Derenzo fantommal

A Derenzo fantomot a korábban leírtak alapján a térbeli felbontás tesztelésére alkalmaztam, a fantom eredeti képe a 11. ábrán látható.



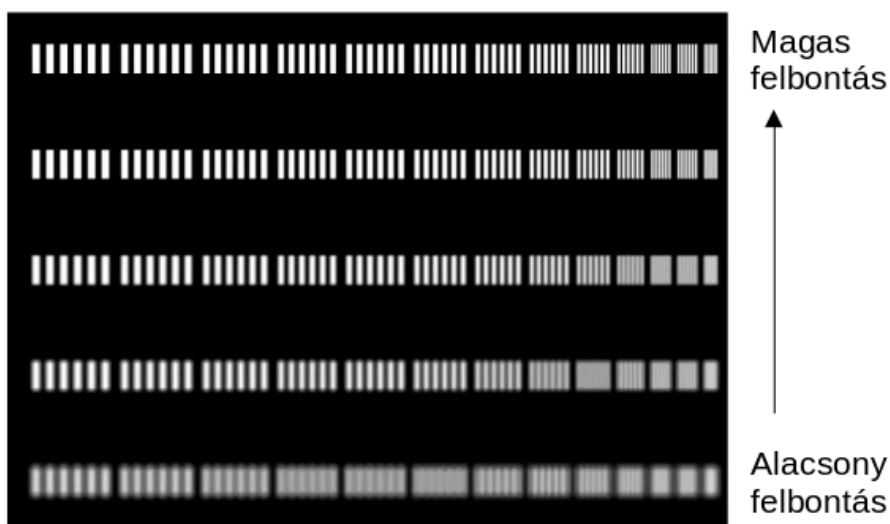
11. ábra. A Derenzo fantom.

A képalkotó rendszerek egyik fontos tulajdonsága a térbeli felbontóképesség, amely arról ad információt, hogy az adott képalkotó rendszer milyen kis struktúrák között tud még különbséget tenni [7]. A feldolgozórendszer válaszát egy pontszerű objektumra *Point Spread Function*-nek (*PSF*) nevezzük. Ezen függvény szögekre vett átlagát ($LSF(r) = \langle PSF(r, \theta, \phi) \rangle_{\theta, \phi}$) nevezzük *Line Spread Function*-nek (*LSF*). Ha az *LSF* Fourier-transzformáltját vesszük, az ún. *Modulation Transfer Function*-t (*MTF*) kapjuk, amely azt mondja meg, hogyan haladnak át a térbeli frekvenciák a rendszeren (12. ábra).



12. ábra. A *PSF* és az *MTF* közötti kapcsolat [7].

A legegyszerűbb módja annak, hogy egy rendszer térbeli felbontását megvizsgáljuk egy olyan kép készítése, amelyen különböző méretű tárgyak szerepelnek. Ilyen módon megvizsgálhatjuk, mekkora az a tárgy, amelyből két egymás mellett még meg tudunk különböztetni (13. ábra).



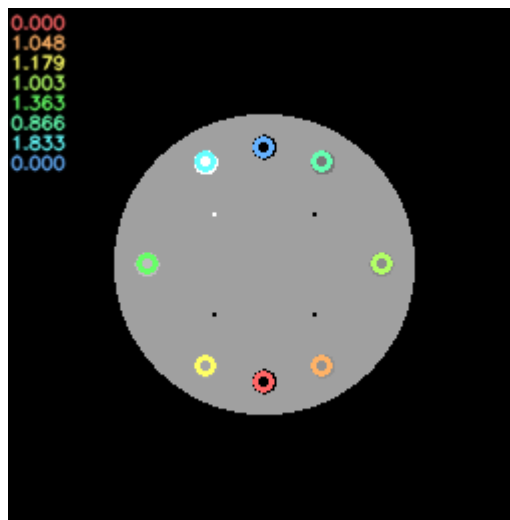
13. ábra. A térbeli felbontás [7].

Ahogy a 13. ábrán látható vonalak frekvenciája nő, egyre nehezebb őket megkülönböztetni egymástól. Egy rendszer felbontóképességét lp/mm-ben (vonalpár/mm) szokás megadni, amely azt mondja meg, hogy hány vonalpárt tudunk megkülönböztetni egymástól 1 mm-en belül, azaz a képkalkotó rendszer elméleti felbontását jól leírja, hogy hány pixel esik egy mm-re. Tökéletes kontraszt esetén két szomszédos pixel intenzitásának aránya 0-1, azonban ha nem tökéletes a kontraszt, ez az arány sem marad ennyi, és kevesebb „vonalpárt” fogunk tudni megkülönböztetni egymástól 1 mm-en belül. A magasabb térbeli felbontóképességgel rendelkező rendszerekkel alkotott kép esetében több vonalat tudunk megkülönböztetni, így a rendszer térbeli felbontóképessége ezzel jól meghatározható. Egy kép elmosódását értelmezhetjük a következőképpen: gondoljunk a „tökéletes” képre úgy, hogy abban megkülönböztethető képpontok sokasága van.

Az elmosódás esetében az történik, hogy ezek a pontok mosódnak el, ezt az elmosódást leíró függvényt nevezzük *Point Spread Function*-nek. Minél nagyobb a *PSF* értéke, annál jobban „belemosódnak” a pontok a szomszédos pontokba.

Az *MTF*-nek egy nagy előnye, hogy egy számszerűsíthető értéket ad a felbontásról, így kiküszöböli a szubjektivitást. Az *MTF*-görbe különböző pontjai a rendszer felbontóképességét írják le, és rendszerről rendszerre összehasonlíthatóak. Hagyományos annak a frekvenciának a megadása, amikor az *MTF*-görbe a maximális érték 50%-ánál (MTF_{50}), illetve a maximális érték 10%-ánál (MTF_{10}) van. Munkám során az MTF_{10} értékét vizsgáltam a Derenzo fantom rekonstrukcióiban.

4.4.2. A sűrűségbeli felbontás vizsgálata CTP404 fantommal



14. ábra. A CTP404 fantom.

A CTP404 fantom kiválóan alkalmas a sűrűségfelbontás mértékének meghatározására. Ehhez először a Geant4 és Python segítségével képet készítettem a „*ground truth*” fantomról (ld. 14. ábra), amelynek paramétereit (pl. anyagok, méretek, stb.) egy makró tartalmazta. A CTP404 fantom nyolc, különböző anyagból készült rudat tartalmaz. Az eredeti fantomról készült kép egyik megfelelő szeletét hasonlítottam össze egy tetszőlegesen kiválasztott rekonstruált képpel. Fontos megjegyezni, hogy ezen összehasonlítás a numerikus RSP-értékekre történt, és csak az értékek összehasonlítása után, szemléltetés céljából készítettem ezekből képet, mivel a képpé konvertálás során elvesznek a numerikus értékek pontosságai. Az ábrán látható értékek a „*ground truth*” RSP-értékek, az egyes anyagok RSP-értékeit a 1. táblázatban foglaltam össze.

Anyag	Levegő	Teflon	Delrin	PMMA	Polystyrene	Polyethylene	PMP
RSP	0,000	1,833	1,363	1,179	1,048	1,003	0,866

1. táblázat. A különböző rudak RSP-értékei

Az összehasonlításához először az eredeti fantomból készült képen megkerestem a rudak kontúrjait a Python `openCV` modulja segítségével. Ezt követően megkerestem a kontúrok középpontjait, és az eredeti fantom numerikus értékeit (tehát a megfelelő RSP-értékeket) tartalmazó fájljában megkerestem a képen talált középpontok helyén található numerikus értékeket. Feltételezve, hogy a rekonstruált kép dimenziója ugyanaz, mint az eredetié, és a rudak is ugyanott helyezkednek el benne, a középpontokat megkerestem a rekonstruált adatsorban is, és ezeket összehasonlítottam egymással, az eredményeket a 5.3. alfejezetben részletezem.

4.4.3. A referencia- és a rekonstruált képek különbségei

Érdeemesnek véltem megvizsgálni az algoritmus pontosságát olyan módon, hogy a rekonstruált képek eredetitől való eltérését vizsgálom. Ehhez a többek között a [19] cikkben is alkalmazott módszert valósítottam meg. A képek különbségeit számoló kódot Pythonban írtam, a módszert pedig a CTP404 fantomra alkalmaztam. A Derenzo fantom nem tartalmaz annyi különböző sűrűségű anyagot, mint a CTP404, így erre a fantomra kevésbé volt indokolt az ilyen típusú kiértékelés elvégzése.

A módszer hasznos lehet annak megállapítására, hogy hány iterációból kapunk megfelelő minőségű rekonstrukciót, és ezzel iránymutatást adhat arra is, hogy hány iteráció után konvergál a rekonstrukció jósága.

Ahhoz, hogy a rekonstrukció jóságának iterációkkal való konvergálását meg tudjuk állapítani, érdemes valamilyen kvantitatív módszerrel is megvizsgálni a képek közötti különbséget. Ehhez én többféle metrikát is használtam, melyeket az alábbiakban fejtek ki.

Mean Absolute Error: Az átlagos abszolút különbség két összetartozó pixel között:

$$MAE = \frac{1}{mn} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n |\text{pic}_1(i,j) - \text{pic}_2(i,j)|, \quad (27)$$

ahol az i,j indexek jelzik az egyes pixeleket, m,n az egyes képeken található pixelek számát, pic_1 az eredeti, pic_2 pedig a rekonstruált RSP-értékeket tartalmazó fájl.

Peak Absolute Error: Az összetartozó pixelek különbségei közül a legnagyobb értéke:

$$PAE = \max(|\text{pic}_1(i,j) - \text{pic}_2(i,j)|) \quad (28)$$

Mean Squared Error: Az átlagos különbségnégyzet két összetartozó pixel között:

$$MSE = \frac{1}{mn} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (\text{pic}_1(i,j) - \text{pic}_2(i,j))^2. \quad (29)$$

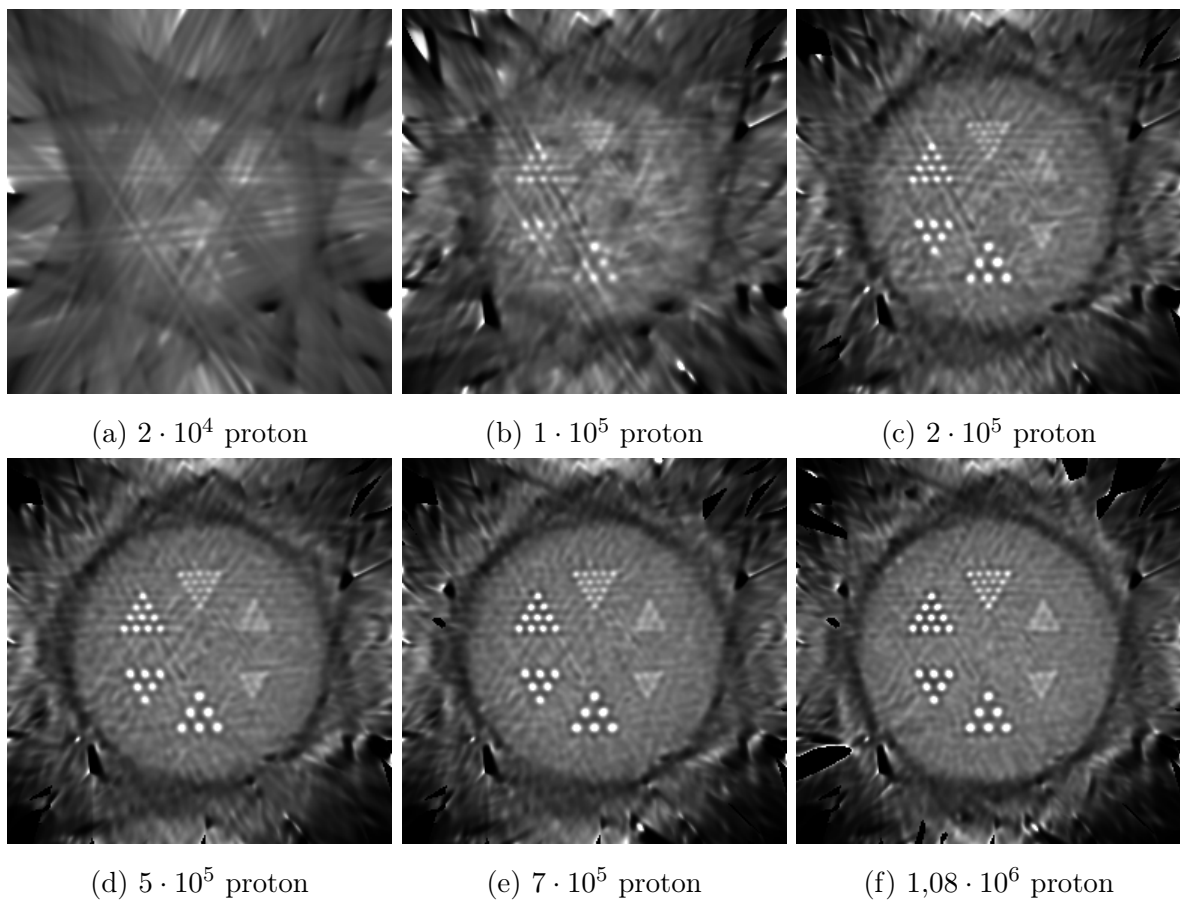
A fenti metrikák számolását és az értékek ábrázolását az iterációk számának függvényében szintén Pythonban valósítottam meg.

5. Eredmények

Az alábbi alfejezetekben a kétféle fantomon elvégzett rekonstrukciók eredményeit foglalom össze.

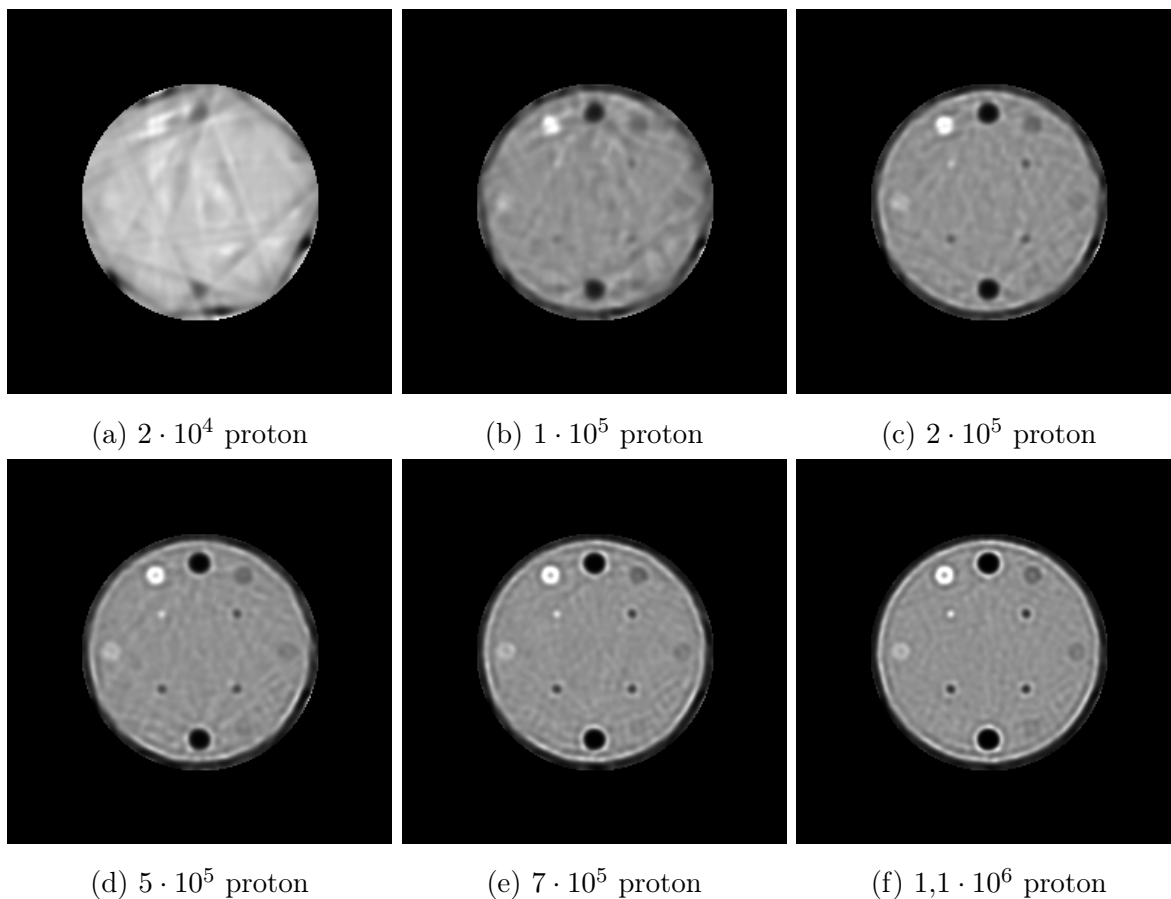
5.1. A rekonstruált képek különböző iterációk esetében

A különböző kiértékelések előtt ábrázoltam a rekonstruált képeket mind a Derenzo, mind a CTP404 fantom esetében, több különböző iteráción keresztül. Ennek célja a rekonstrukció javulásának szemléltetése az iterációk számának növelésével. A Derenzo fantomról készült képek a 15., a CTP404-ről készült képek a 16. ábrán láthatóak, 6 különböző iterációban, egyre növekvő protonszám mellett.



15. ábra. A Derenzo fantom rekonstruált képei különböző iterációkban.

Az ábrák mindegyike 256×256 -os felbontással készült (ez 1 mm/pixeles felbontást jelent). Látható, hogy a protonszám növelésével javul a rekonstrukció minősége, láthatóan a kb. 15. *batch*-ig (ez 300.000 protont jelent) gyorsan, ezután pedig lassabban változik. Ezen megfigyélést hivatottak igazolni a különböző, különbségeket szemléltető metrikákat, amelyeket az 5.5. alfejezetben tárgyalok.

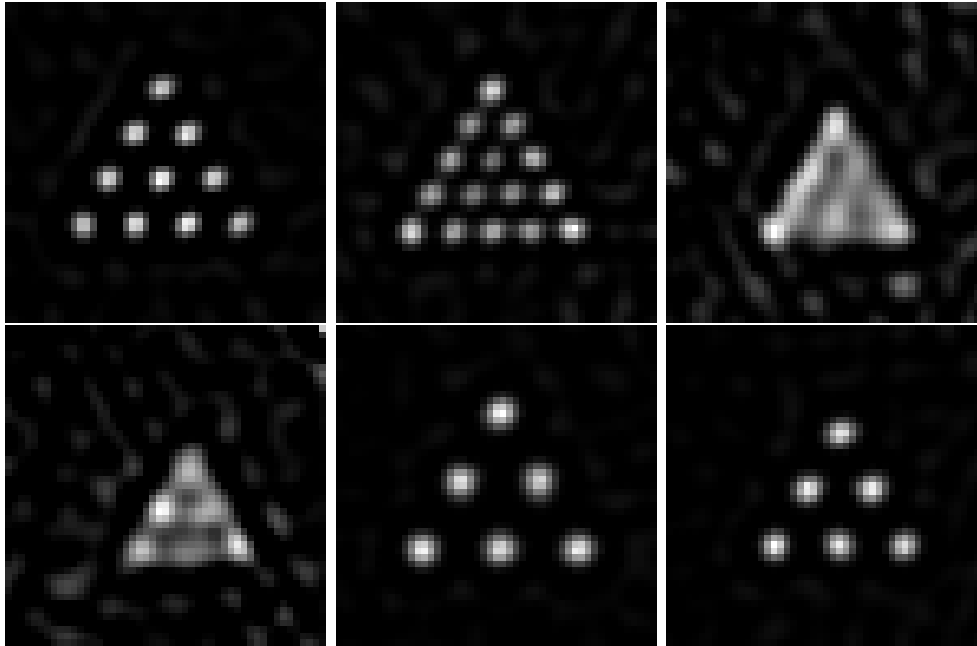


16. ábra. A CTP404 fantom rekonstruált képei különböző iterációkban.

5.2. A térbeli felbontás vizsgálata Derenzo fantommal

A Derenzo fantommal a korábban részletezett $MTF_{10\%}$ mérőszámot vizsgáltam, amely a képalakítás térbeli felbontásáról ad információt. Az $MTF_{10\%}$ meghatározásának lépései a következők voltak:

1. Az átlagos háttér levonása: az átlagos háttérret az adathalmaz olyan részéről vettem, ahol nincsenek alumíniumrudak.
2. Szektorok megkeresése és kivágása: mivel a különböző méretű rudak szektorai 60 fokonként helyezkednek el, az egyik szektor jól meghatározott koordinátáinak megadása után 60 fokos forgatásokkal megkerestem és kivágtam az összes szektort (17. ábra).



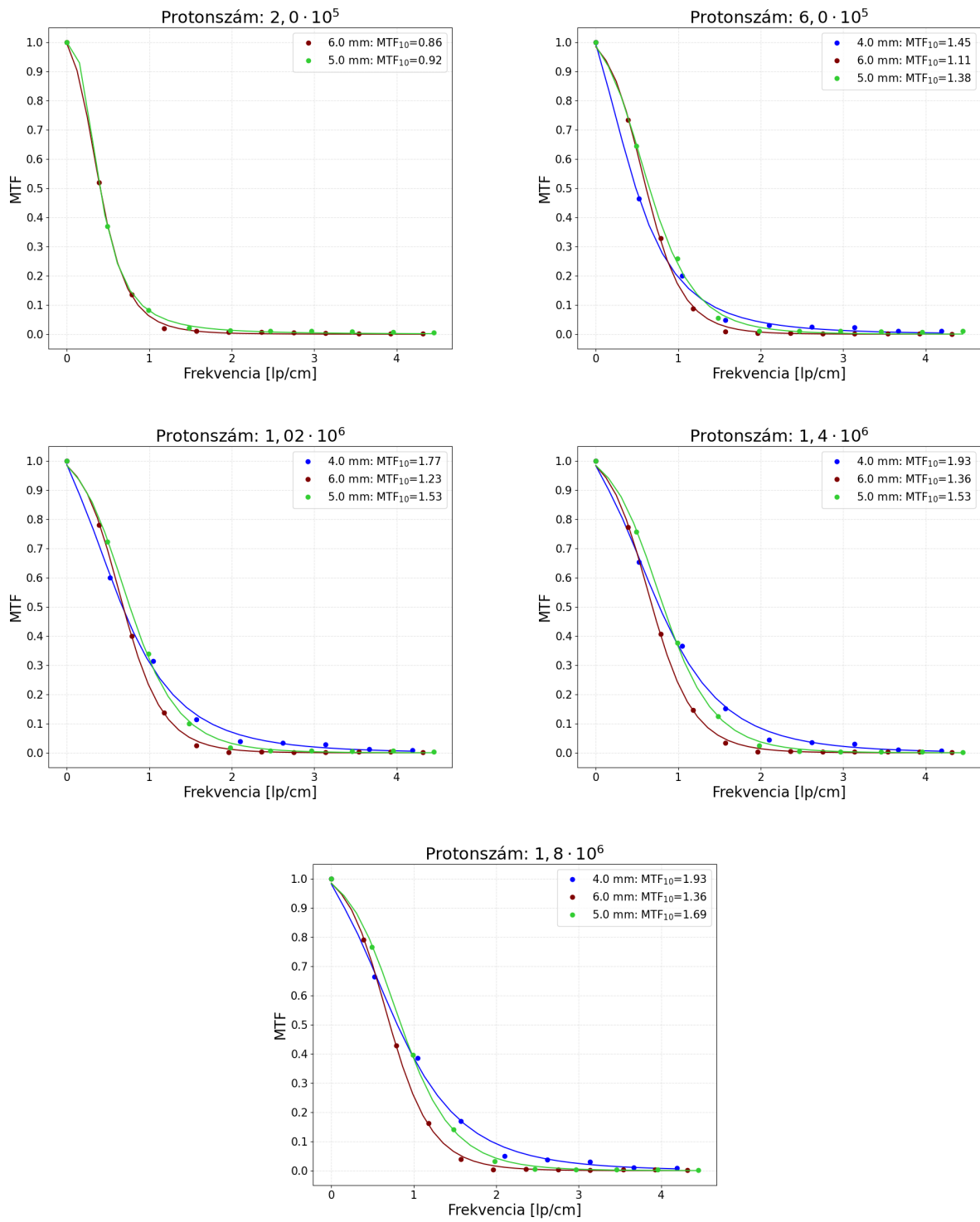
17. ábra. A Derenzo fantom különböző szektorai.

3. A különálló rudak megkeresése: a különböző szektorokon *thresholding* és kontúrkeresés segítségével megkerestem a rudakat. A megtalált kontúrozott részek területére való szűréssel megkerestem azokat a rudakat, amelyek még elkülöníthetőek egymástól.
4. Összetartozó méretű rudak átlagolása: az egy szektorba tartozó rudak képeit egymásra illesztettem, és átlagoltam, majd az átlagolt képekből megkaptam az egyes rudak *Point Spread Function*-jét.
5. $MTF_{10\%}$: A PSF kétdimenziós Fourier-transzformálása után megkaptam a *Modulation Transfer Function*-t, amelyre szigmoid függvényt illesztettem, melynek alakja a következőképpen írható le:

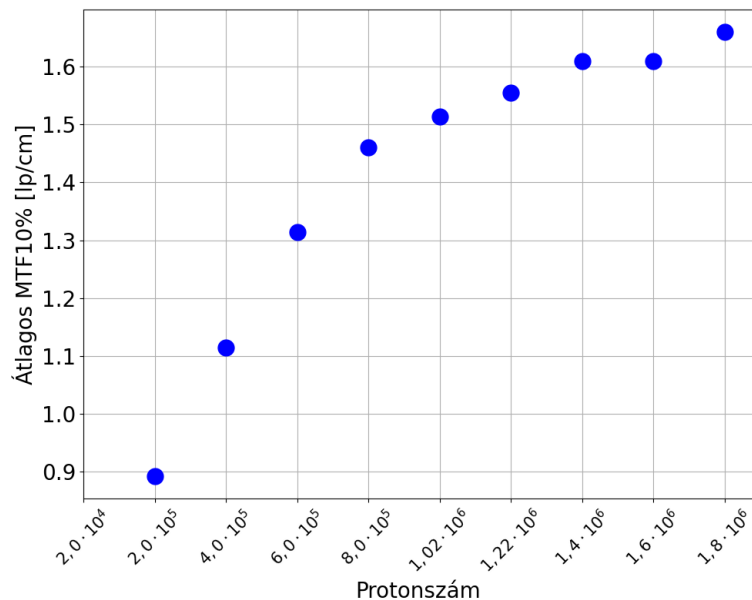
$$\frac{1}{1 + e^{a \cdot x^b + c}} \quad (30)$$

Ezen függvény 10%-os értéke az $MTF_{10\%}$.

Az $MTF_{10\%}$ érték alakulását több iteráción keresztül vizsgáltam. A 18. ábrán különböző iterációk MTF -görbéi láthatóak, különböző méretű szektorok esetében, míg a 19. ábrán a különböző szektorokra átlagolt $MTF_{10\%}$ értékek változása látható az iterációk függvényében.



18. ábra. Az MTF-görbék különböző méretű szektorok esetén, különböző iterációkban.

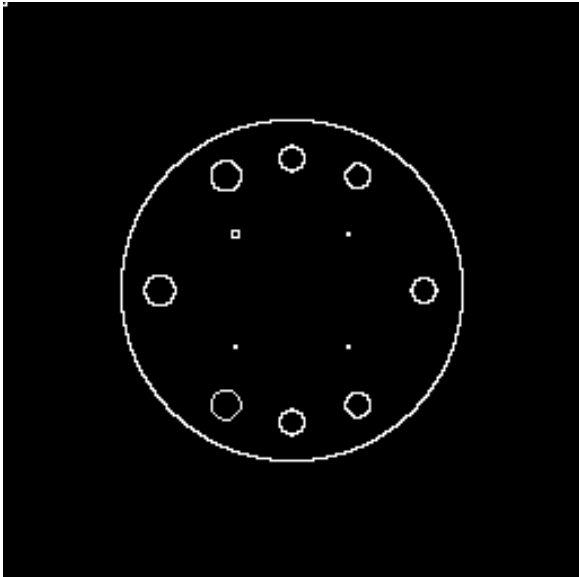


19. ábra. Az átlagos $MTF_{10\%}$ értékek változása az iteráció függvényében.

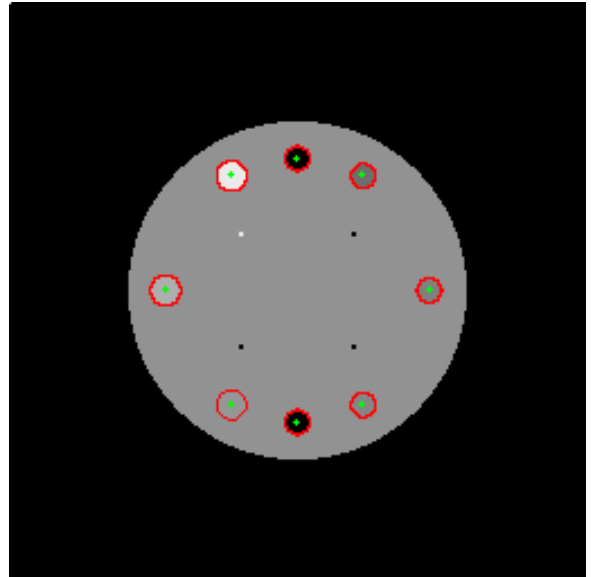
5.3. A sűrűségbeli felbontás vizsgálata CTP404 fantommal

A CTP404 fantom a korábban leírtak szerint kiválóan alkalmas az RSP-értékek rekonstrukciójának minőségének ellenőrzésére. A sűrűségbeli felbontás vizsgálatához három szimulációt futtattam, és az ezekből készült adatokból készítettem el a rekonstruált fájlokat. Mindhárom szimuláció során 20.000 volt a *batch*-enkénti protonszám, a szimuláció finom felbontással készült (1 fokenkénti, 1 mm-enkénti forgatással, illetve eltolással), 230 MeV kezdeti energiájú protonokkal. Két szimulált adatsort ugyanolyan paraméterekkel rekonstruáltam, annak érdekében, hogy megmutassam, mennyire reprodukálható az RSP-értékek rekonstrukciója, ha két, más időpontban, de egyébként ugyanolyan paraméterekkel készült szimuláció adatait használjuk fel. A rekonstruált RSP-értékeket tartalmazó fájlokból tetszőlegesen kiválasztottam egyet, és erre végeztem el a kiértékelést.

A kiértékelés első lépése az eredeti, „*ground truth*” fantom RSP-térképén elvégzett kontúrkeresés volt. Ehhez a Python `openCV` moduljának `adaptiveThreshold`, illetve `findContours` függvényeit használtam. Ezt követően a kontúrok méretének megadásával megkerestem a rudakat, és ezen kontúrok közepeit. Az eredmény a 20., és 21. ábrán látható.



20. ábra. Az eredeti fantom *thresholdolt* képe.

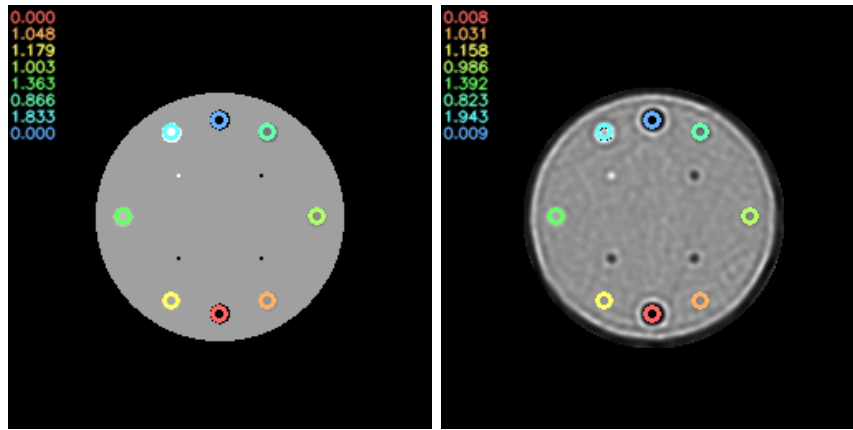


21. ábra. Az eredeti fantom kontúrozott képe, bejelölve a kontúrok középpontjai.

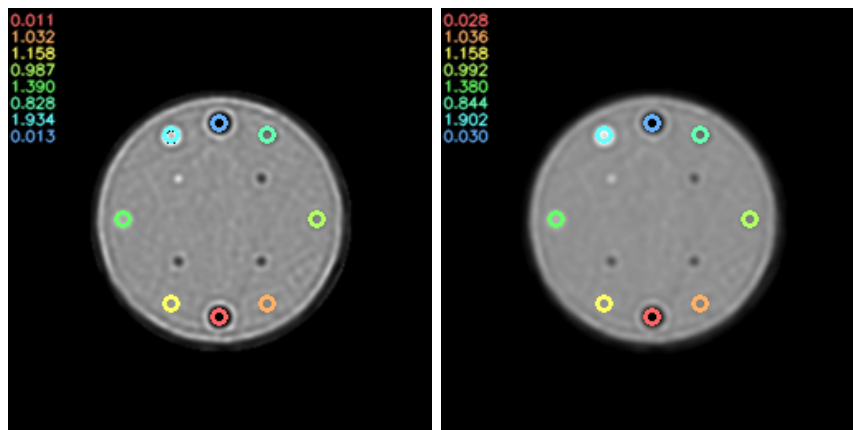
A középpontok pozíciói alapjául az előzőleg a „*ground truth*” RSP-térképén megkeresett középpontok pozíciói szolgáltak. Az itt található értéket vettem az adott rúd RSP-jének. Ugyanazt a geometriát feltételezve megkerestem ezen középpontokat a rekonstruált RSP-térképekben is, és az RSP-értékeket ábrázoltam a megjelenített képeken. A kiválasztott fájlra *Gaussian blur*-t, illetve *averaging blur*-t is alkalmaztam. Ezzel azt szerettem volna megvizsgálni, hogy jobb RSP-rekonstrukciót ad-e az értékek ilyen módon való kiátlagolása. Az első szimulációs adatsor eredeti, a rekonstruált, illetve a két blurrölt fantom RSP-értékei a 22. ábrán láthatóak. Az RSP-értékeket, illetve a relatív különbséget az eredetihez képest diagramon is ábrázoltam, ez a 23. ábrán látható.

A fentieket elvégeztem egy másik, ugyanilyen paraméterekkel történt szimulációra is, ennek eredménye a 24. és a 25. ábrán látható. A rekonstrukció egy fontos pontja egy kezdeti RSP-térkép megadása, ez egy $n \times n$ méretű mátrixot jelent. Ezen két rekonstrukció során a mátrixot 1-esekkel töltöttem fel akkora területen, amekkora a fantom területe is (ezzel egy közelítést végeztem el, mivel a víz RSP-értéke 1), a többi helyen 0-k szerepeltek a mátrixban. Az algoritmus egy korábbi verziójában a teljes mátrix 1-esekkel volt feltöltve, így elvégeztem egy ilyen rekonstrukciót is (26. és 27. ábra). Látható, hogy az RSP-értékeket sokkal pontosabban sikerült rekonstruálni abban az esetben, amikor az 1-esekkel kitöltött terület a fantom méretével egyezett meg.

Az algoritmusban többféle felbontás megadható a rekonstrukcióhoz, az előbb felsorolt három esetben 256×256 -os felbontást használtam, azonban megvizsgáltam az RSP-rekonstrukciót 128×128 -as (2 mm/pixel) felbontásra is, ez a 28. és a 29. ábrán látható. Az algoritmus ugyan gyorsabban lefutott, mint a 256×256 -os felbontás esetében, azonban az RSP-értékeket pontatlanabban rekonstruálta (ld. 28. és 29. ábrák).



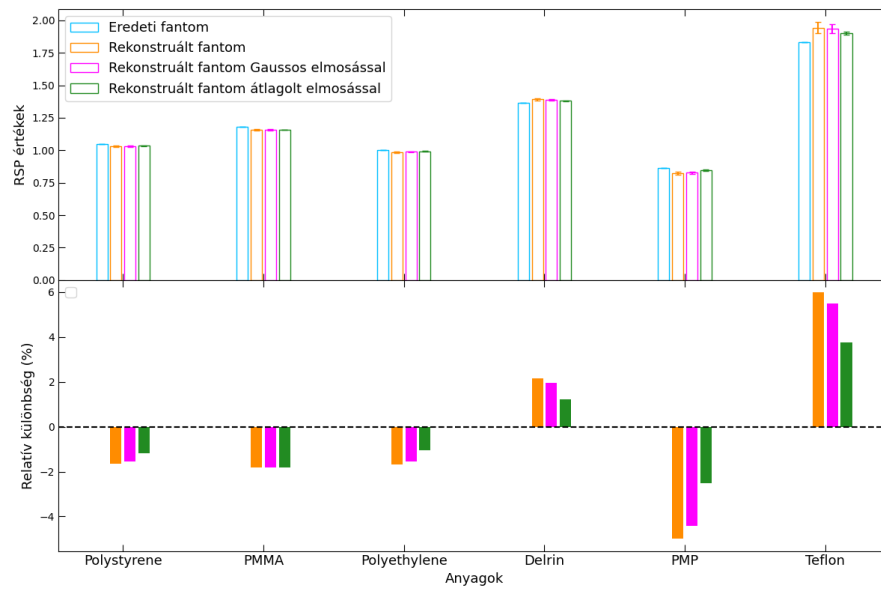
(a) Az eredeti fantom képe. (b) A rekonstruált fantom képe.



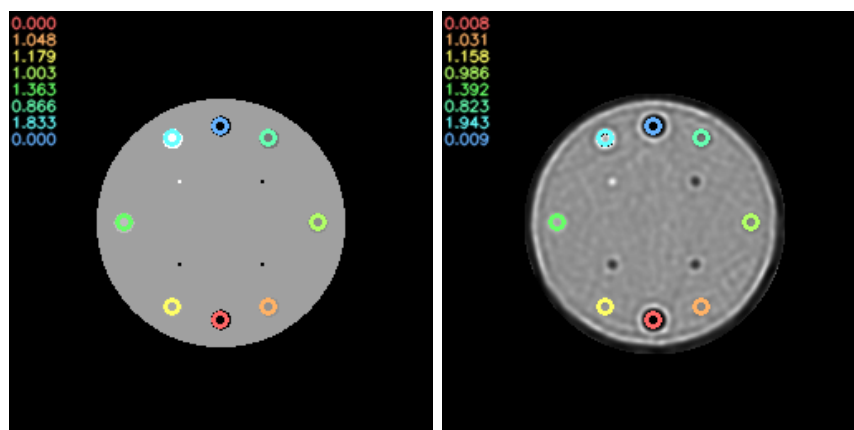
(c) A rekonstruált kép, *Gaussian blurr*-el. (d) A rekonstruált kép, *averaging blurr*-el.

22. ábra. CTP404 fantom RSP-értékei, 1. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás.

A „*ground truth*” és a rekonstruált RSP-értékek relatív különbségei az 1. és 2. szimulációkban (amelyek 256×256 -os felbontással készültek, és amelyek esetében a kezdeti mátrix csak a fantom területén volt 1-esekkel feltöltve, ugyanúgy, mint a 128×128 -as felbontás esetében) nem lépte át a 6%-ot, míg a 128×128 -as felbontással készült szimuláció esetében igen.

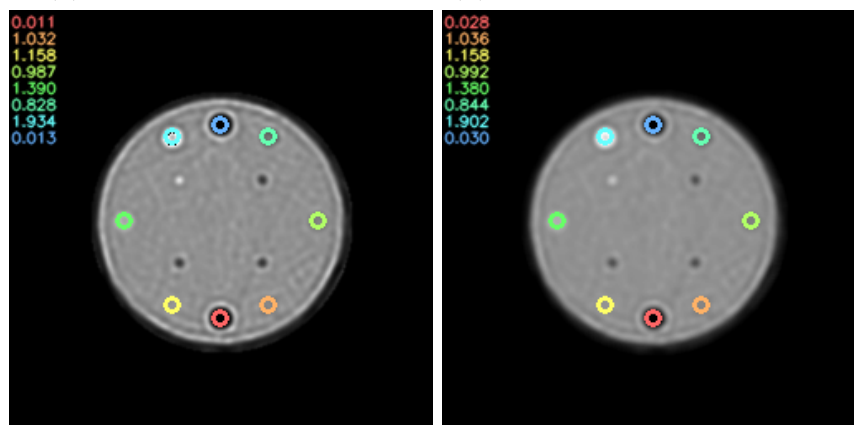


23. ábra. Az RSP-értékek és a „ground truth” értékekhez képesti relatív különbségek ábrázolása diagramon (1. szimuláció).



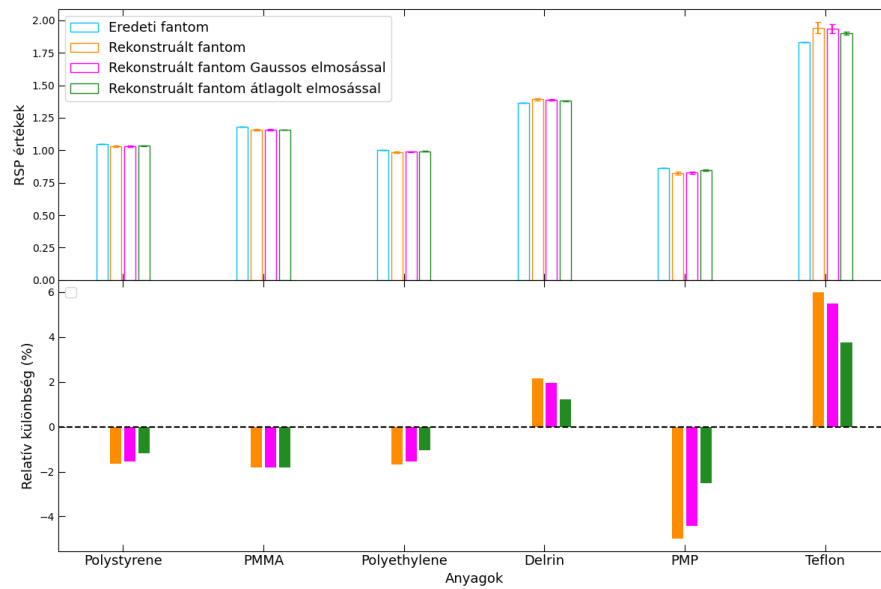
(a) Az eredeti fantom képe.

(b) A rekonstruált fantom képe.

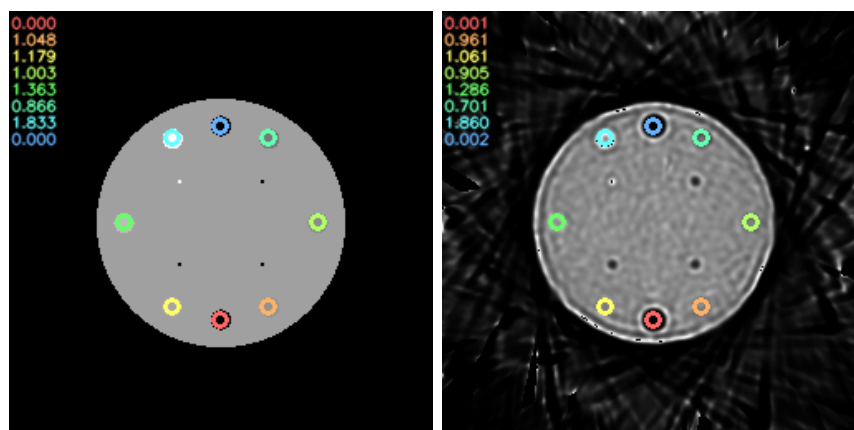


(c) A rekonstruált kép, *Gaussian blurr*-el. (d) A rekonstruált kép, *averaging blurr*-el.

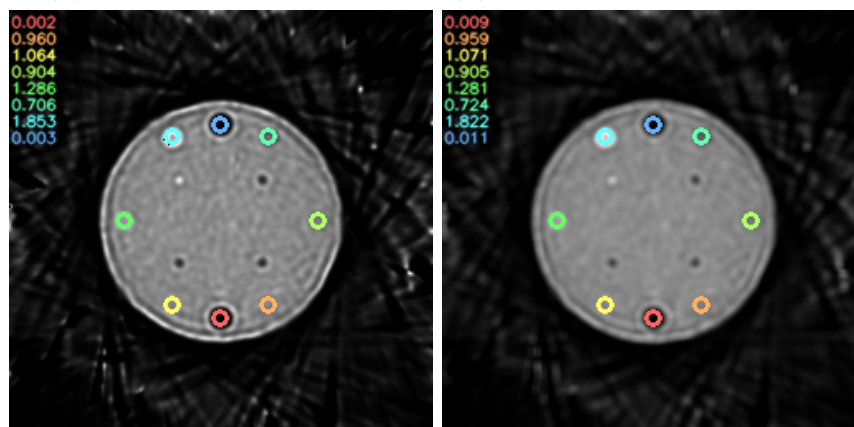
24. ábra. CTP404 fantom RSP-értékei, 2. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás.



25. ábra. Az RSP-értékek és a „ground truth” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (2. szimuláció).

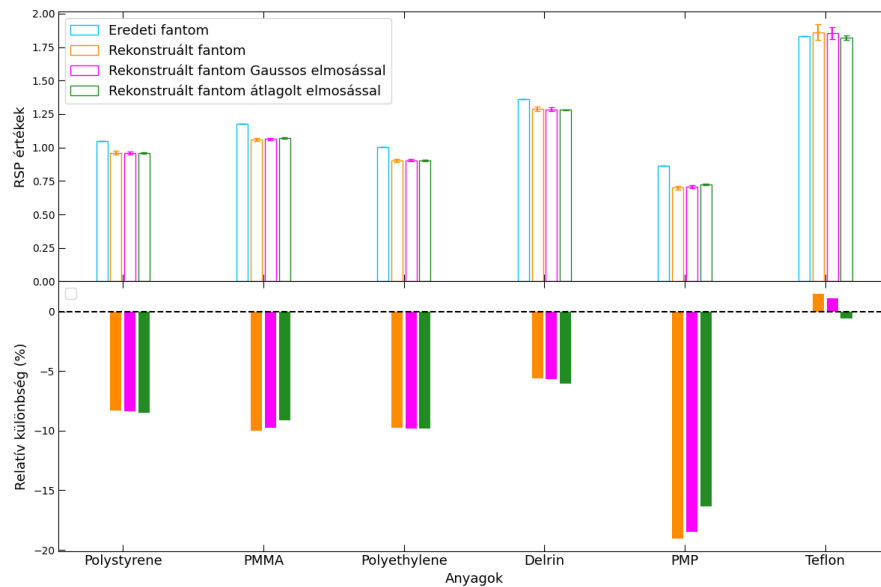


(a) Az eredeti fantom képe. (b) A rekonstruált fantom képe.

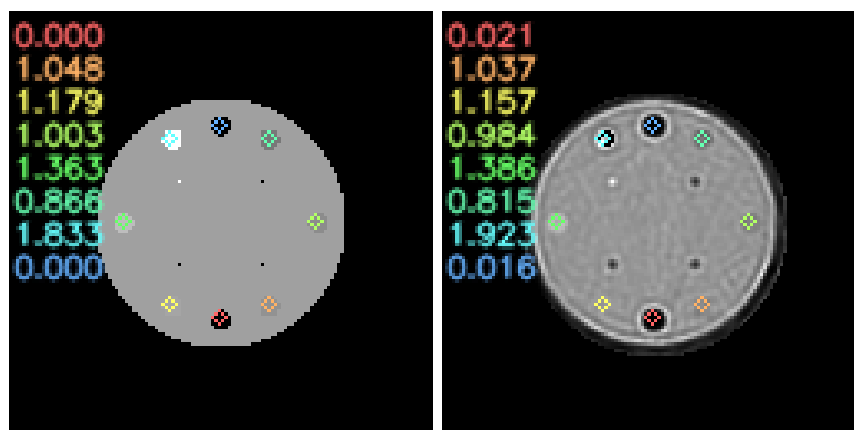


(c) A rekonstruált kép, *Gaussian blurr*-el. (d) A rekonstruált kép, *averaging blurr*-el.

26. ábra. CTP404 fantom RSP-értékei, 2. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás, teljes mátrixban 1-es értékek.

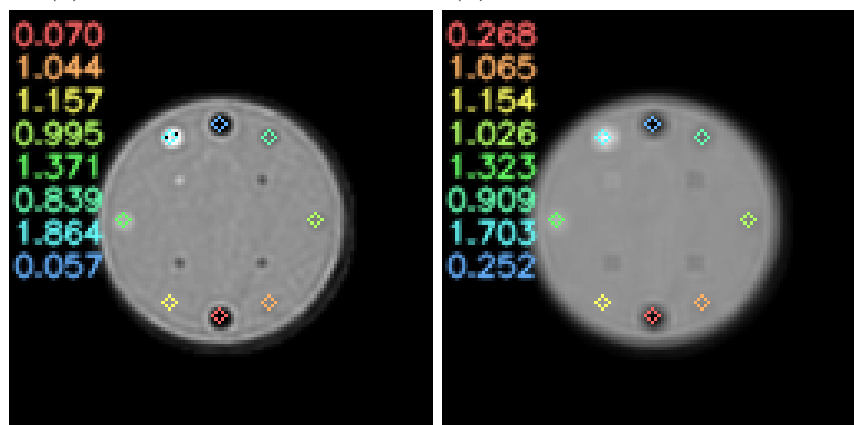


27. ábra. Az RSP-értékek és a „ground truth” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (1. szimuláció, teljes mátrixban 1-es értékek).



(a) Az eredeti fantom képe.

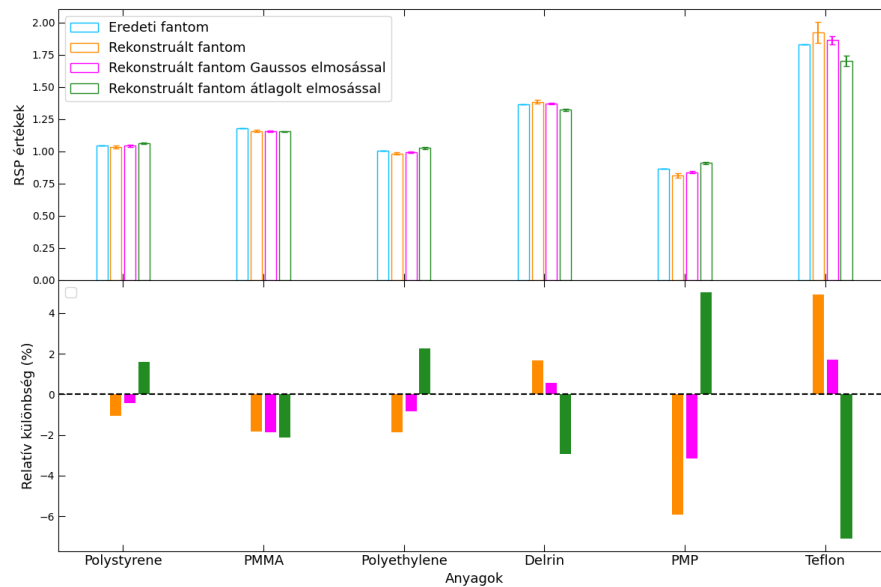
(b) A rekonstruált fantom képe.



(c) A rekonstruált kép, *Gaussian blurr*-el.

(d) A rekonstruált kép, *averaging blurr*-el.

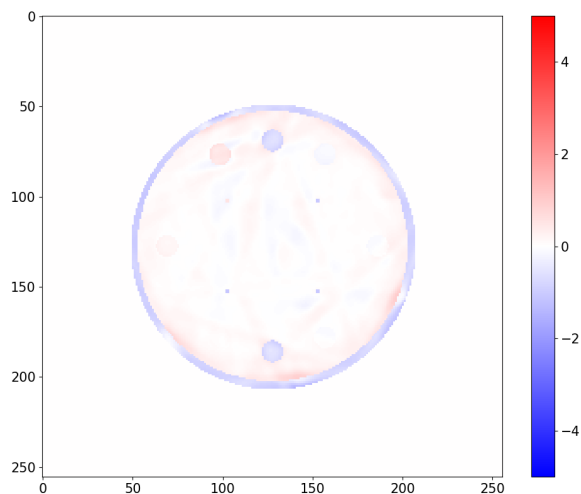
28. ábra. CTP404 fantom RSP-értékei, 1. szimuláció, 1 millió proton, 128×128 -as felbontás.



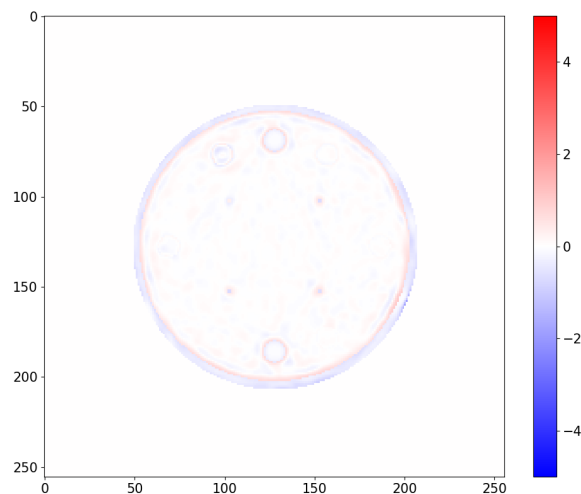
29. ábra. Az RSP-értékek és a „ground truth” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (1. szimuláció, 128×128 -as felbontás).

5.4. A referencia- és a rekonstruált képek különbségei az iterációk számának függvényében

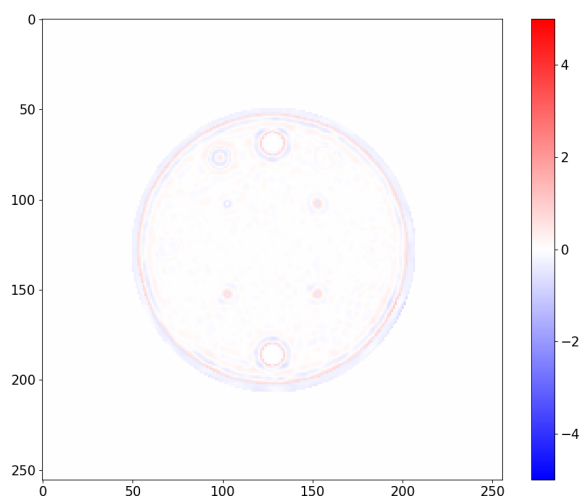
A referencia- és a rekonstruált RSP-értékek egymásból való kivonását, majd ábrázolását minden kimentett fájlra (azaz RSP-térképre) elvégeztem, ehhez a korábban is említett 1. szimulációból készült rekonstruált fájlokat használtam. Ebből 6 látható a 30. ábrán. Az ábrázolás előtt a különbségértékeket -5 és 5 közé normáltam. Ennek oka az, hogy ha jelen volt egy kiugró pixelérték, amely nagyon nagy különbséget eredményezett, a képpé való konvertálás során a színskála a nagy különbségértékhez igazodása miatt fals módon szinte tökéletes rekonstrukciónak megfelelő képet kaptunk, egyedül a kiugró érték látszott az ábrán.



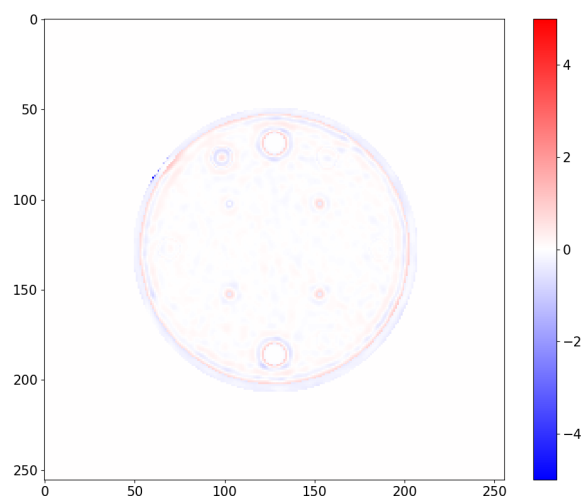
(a) $2 \cdot 10^4$ proton.



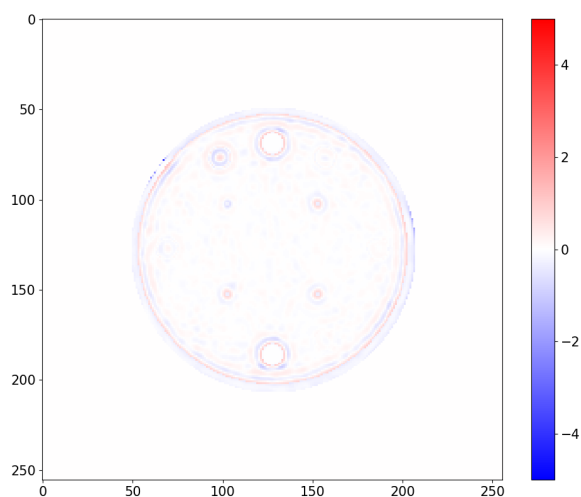
(b) $3,4 \cdot 10^5$ proton.



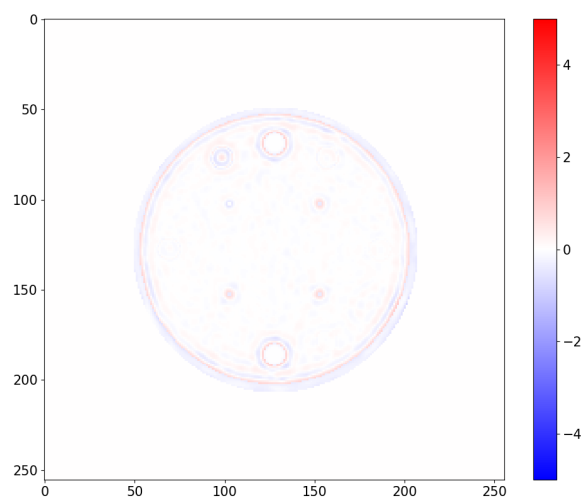
(c) $8,4 \cdot 10^5$ proton.



(d) $1,14 \cdot 10^6$ proton.



(e) $1,4 \cdot 10^6$ proton.



(f) $1,5 \cdot 10^6$ proton.

30. ábra. Különbségképek az eredeti fantom, és különböző *batch*-ekben és iterációkban készült rekonstrukciói között (növekvő protonszám).

A 30. ábrán látható egy kezdeti javulás a rekonstrukció minőségében, azonban az 57. *batch*-nél megjelenik egy nagyobb hiba (30d. ábra), amely a további iterációk során ismét javulást

mutat.

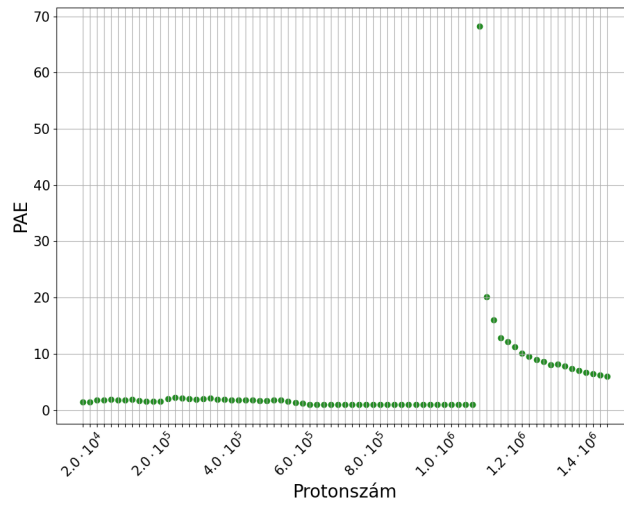
Annak érdekében, hogy ezt a trendet igazoljuk, szükség van különböző metrikákkal történő kvantitatív vizsgálatra, melyet a következő alfejezetben tárgyalok.

5.5. Különbséget szemléltető metrikák értékei az iterációk számának függvényében

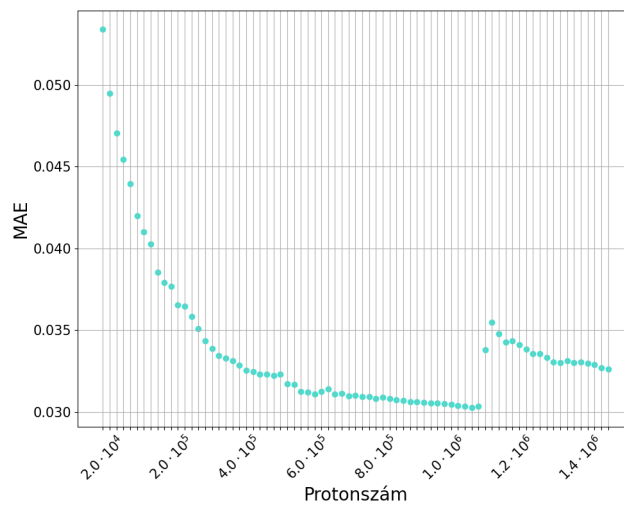
A korábban részletezett metrikákkal a különbségképeken látható trendet kívánom szemléltetni. Az ilyen típusú metrikák további előnye, hogy meg lehet állapítani velük, hogy a rekonstrukció jósága konvergál-e. Ez a rekonstrukció esetén kedvező lehet a futási idő lerövidítése szempontjából, ugyanis meg tudjuk belőle állapítani, hány iterációnál kezd konvergálni a rekonstrukció jósága, azaz hány iterációra lesz szükségünk ahhoz, hogy a kívánt eredményeket kapjuk.

A metrikákat (*Peak Absolute Error*, *Mean Absolute Error*, *Mean Squared Error*) ugyanazon rekonstrukció adataira számoltam, amelyből a különbségképeket is készítettem, ezek a 31. ábrán láthatóak.

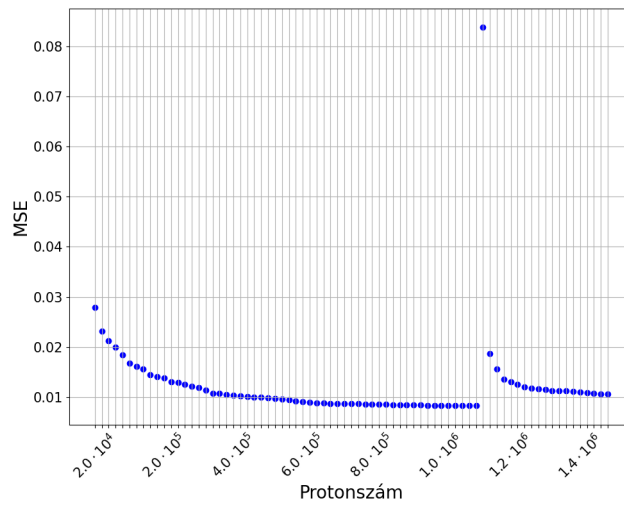
A *Mean Absolute Error* esetében látható az említett trend: az 56. *batch*-ig csökken a különbség, azonban az 57.-nél felugrik, az 58.-nál van egy lokális maximuma, majd ismét csökkenni kezd. A *Mean Squared Error* értékek is követik a trendet, azonban a *Peak Absolute Error* esetében a felugrás előtt nem látható az iterációk elején jelentkező gyors javulás. Ennek oka az, hogy a *Peak Absolute Error* a nagy eltérésekre érzékeny metrika, így azt szemlélteti, hogy valóban az 57. *batch*-nél jelentkezett olyan anomália, amely kiugrást eredményezett.



(a) *Peak Absolute Error.*



(b) *Mean Absolute Error.*



(c) *Mean Squared Error.*

31. ábra. Különbséget szemléltető metrikák ábrázolása az 1. szimuláció rekonstrukciós értékeire.

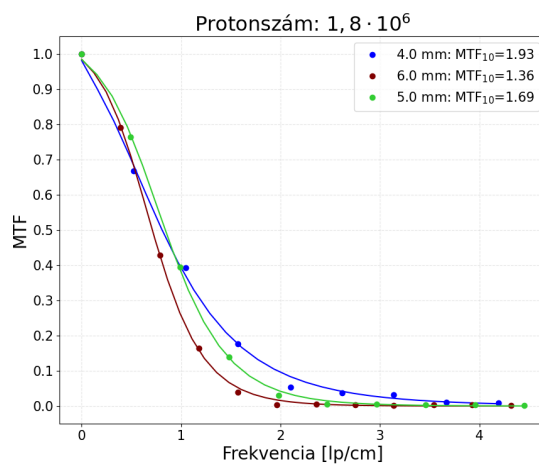
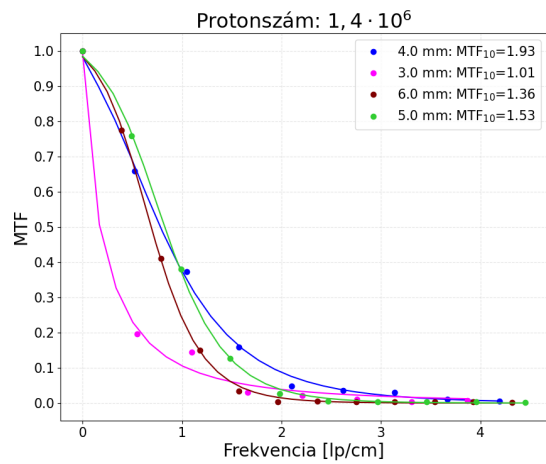
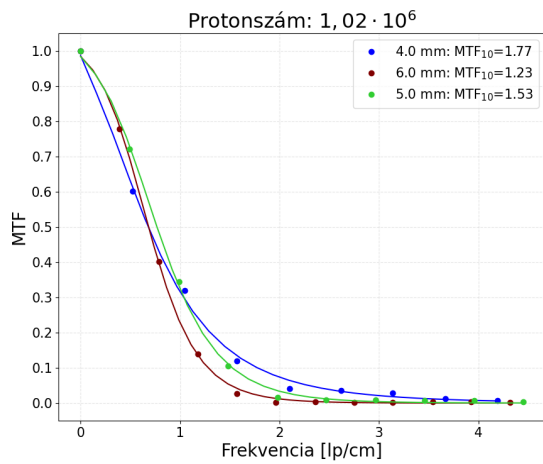
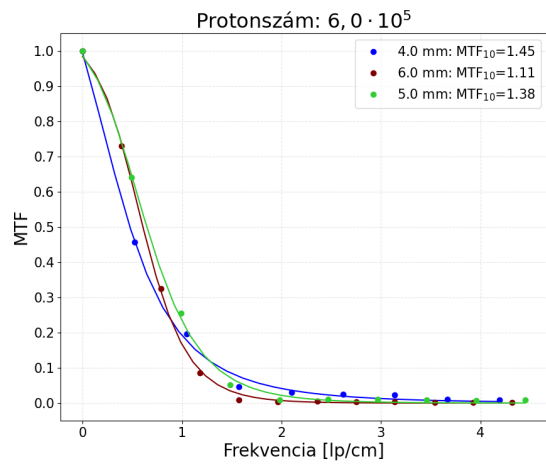
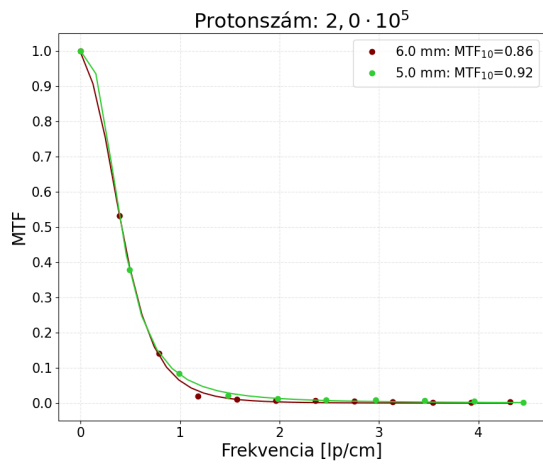
5.6. Realisztikus rekonstrukció

A fenti esetek mindegyike olyan rekonstrukcióval készült, amelyben ideális esetet feltételezünk, azaz nem vesszük figyelembe a különböző bizonytalanságokat, mint például a protonok pozícióiban és irányában, illetve kinetikus energiájában való szórások.

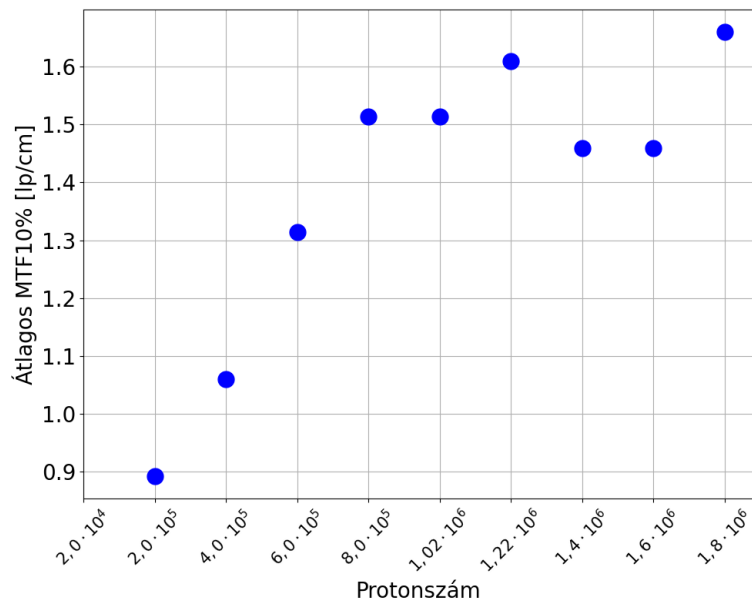
Ezen alfejezetben a fentebb számolt eredményeket (RSP-, illetve MTF-értékek) vizsgálom, olyan rekonstrukciók adatait használva, melyekben a protonok kinetikus energiájához hozzáadtam egy 1,3 MeV nagyságú Gaussos szórást (a pCT detektor konstrukciója alapján a protonok trajektóriameghatározásában jelenleg ez a várható érték).

A realisztikus rekonstrukció lefuttatása után a Derenzo fantomra elvégeztem ugyanazokat a számolásokat, mint az ideális esetben. Az MTF-görbék különböző szektorok esetében, több különböző iterációra a 32., az átlagos $MTF_{10\%}$ -értékek az iterációk függvényében ábrázolva a 33. ábrán láthatóak.

Az átlagos $MTF_{10\%}$ -értékek láthatóan jobban ingadoznak, mint az ideális esetben. Megfigyelhető továbbá egy érdekes jelenség: a realisztikus esetben volt olyan iteráció, ahol a 4, 5, illetve 6 mm-es rudakat tartalmazó szektorokon kívül a 3 mm-es rudakat is sikerült megtalálni, ennek ellenére az $MTF_{10\%}$ -értékek mindössze 2%-kal voltak rosszabbak az ideális rekonstrukció $MTF_{10\%}$ -értékeinél.



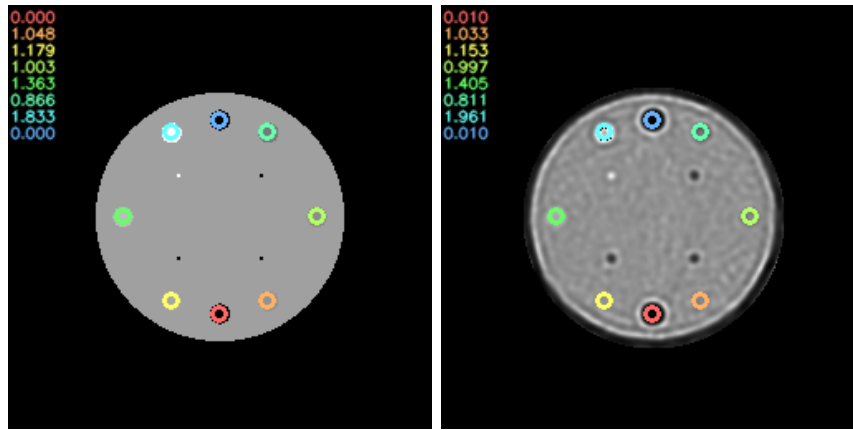
32. ábra. Az MTF-görbék különböző méretű szektorok esetén, különböző iterációkban, realiz-tikus eset.



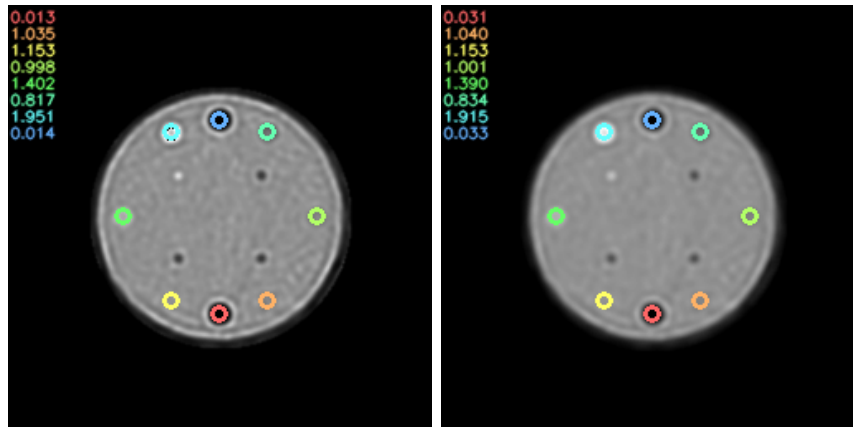
33. ábra. Az átlagos MTF_{10%} értékek változása az iteráció függvényében, realiztikus eset.

A CTP404 fantom esetében a korábban is említett 1. szimuláció adataiból készítettem a realiztikus rekonstrukciót. Az RSP-értékek összehasonlítása a fentebb részletezett módon történt, eredményei a 34. és a 35. ábrán láthatóak.

Látható, hogy a realiztikus esetben hasonló eredményt sikerült elérni az RSP-értékek rekonstrukciójában, mint az ideális esetben: a kétféle rekonstrukció RSP-értékei közötti relatív különbség nem volt nagyobb, mint 0,25%.

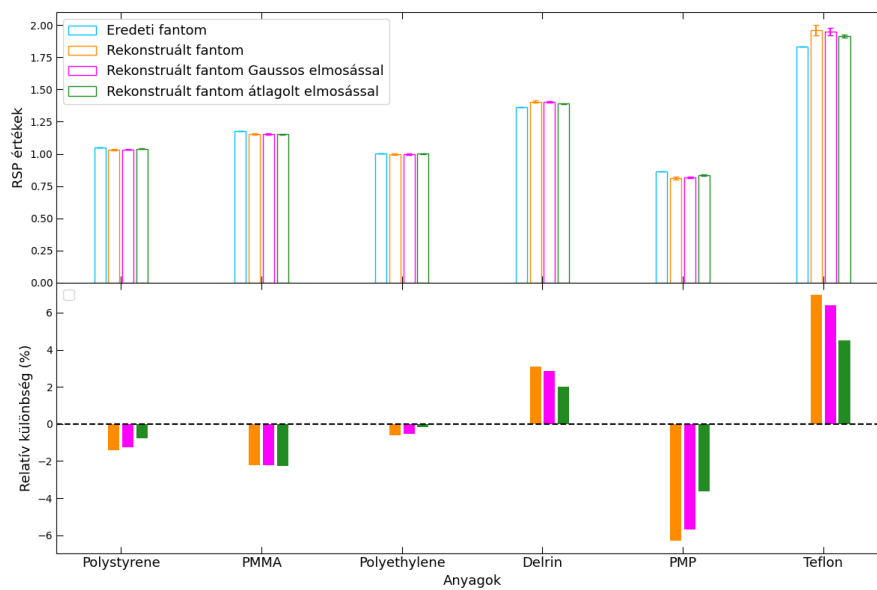


(a) Az eredeti fantom képe. (b) A rekonstruált fantom képe.



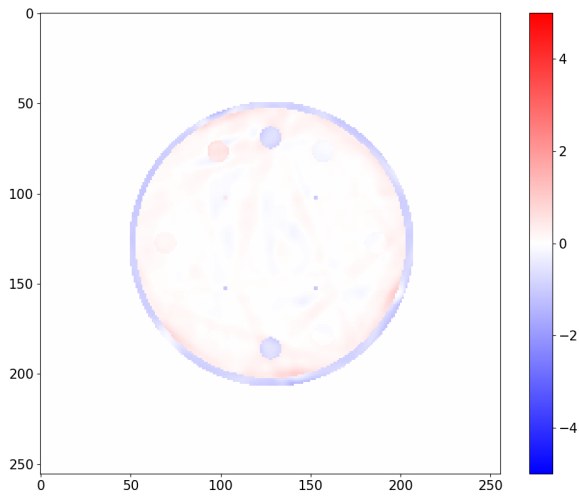
(c) A rekonstruált kép, *Gaussian blurr*-el. (d) A rekonstruált kép, *averaging blurr*-el.

34. ábra. CTP404 fantom RSP-értékei, 1. szimuláció, 1 millió proton, 256×256 -os felbontás, realiztikus rekonstrukció.

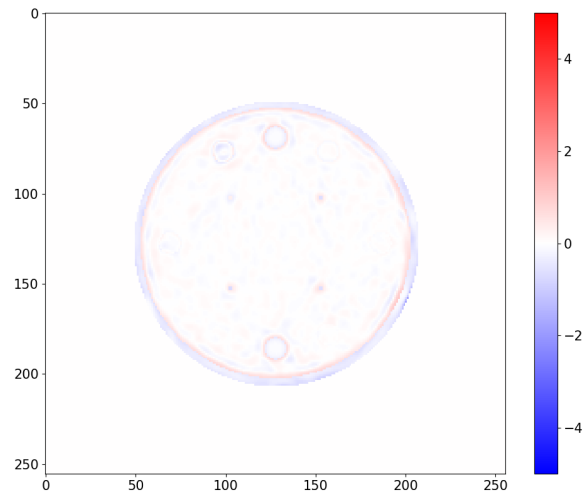


35. ábra. Az RSP-értékek és a „ground truth” értékekhez képesti ábrázolása diagramon (1. szimuláció, realiztikus rekonstrukció).

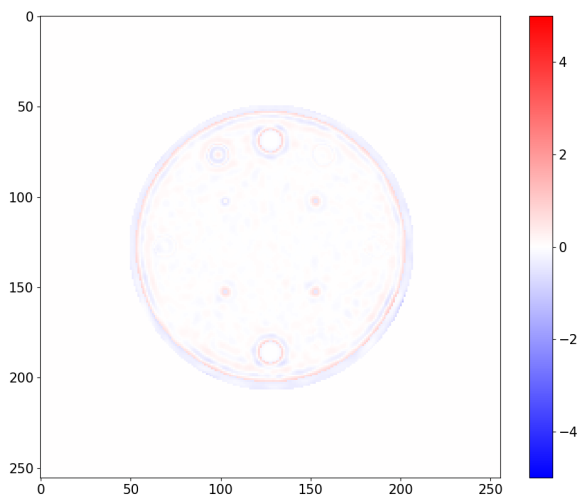
Ebben az esetben is megvizsgáltam a különbségeket és a különböző metrikák értékeit, ezek a 36. és a 37. ábrákon láthatóak.



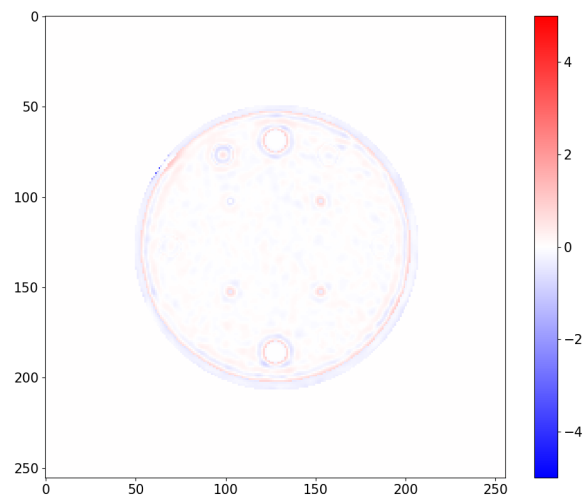
(a) $2 \cdot 10^4$ proton.



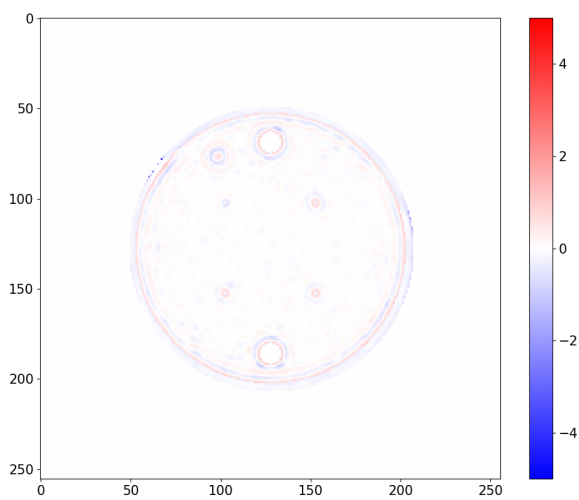
(b) $3,4 \cdot 10^5$ proton.



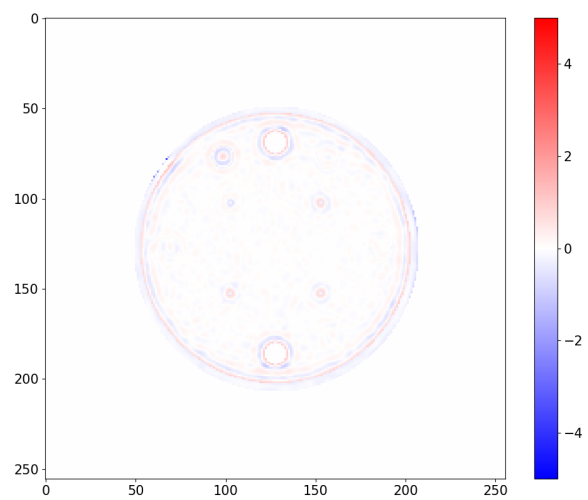
(c) $8,4 \cdot 10^5$ proton.



(d) $1,14 \cdot 10^6$ proton.

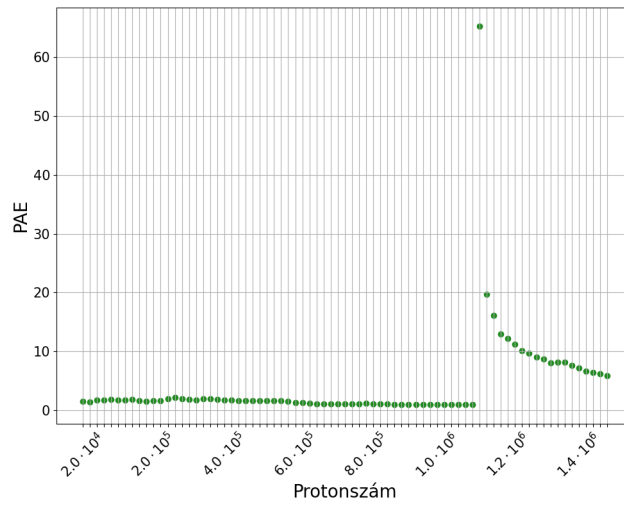


(e) $1,4 \cdot 10^6$ proton.

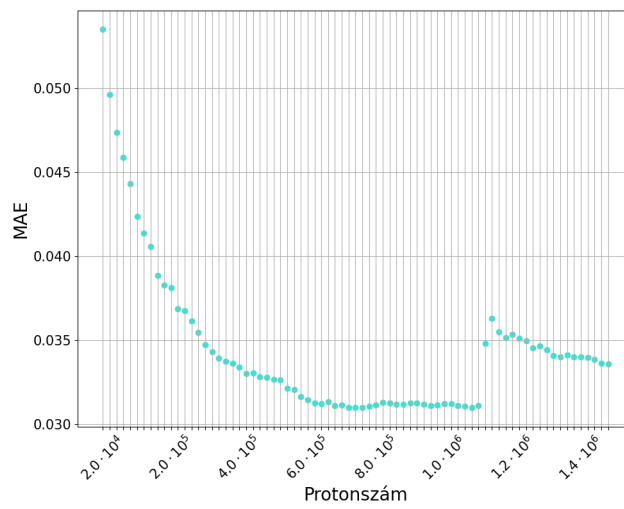


(f) $1,5 \cdot 10^6$ proton.

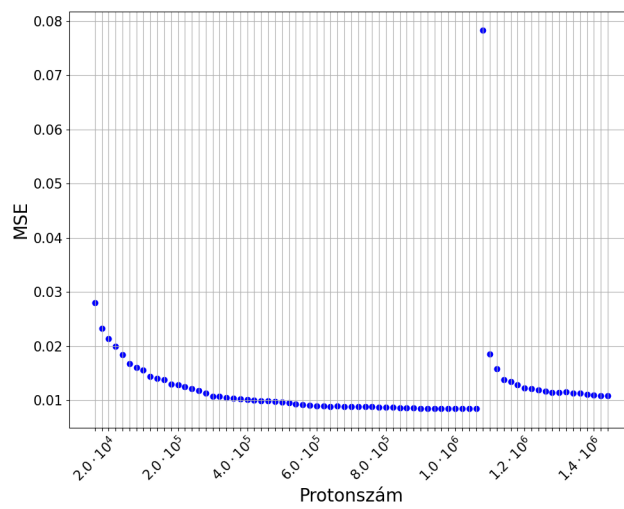
36. ábra. Különbségképek az eredeti fantom, és különböző batchekben és iterációkban készült rekonstrukciói között, realiztikus rekonstrukció (növekvő protonszám).



(a) *Peak Absolute Error.*



(b) *Mean Absolute Error.*



(c) *Mean Squared Error.*

37. ábra. Különbséget szemléltető metrikák ábrázolása az 1. szimuláció rekonstrukciós értékeire, realiztikus rekonstrukció.

A különbségképeken és a metrikákon is látszik, hogy hasonló a rekonstrukció eredménye, mint az ideális esetben. Az 57. *batch*-nél jelentkező kiugró érték ebben az esetben is jelen volt, illetve a rekonstrukció minőségének javulása is követi a korábban megfigyelt trendet.

A realiztikus rekonstrukciót elvégeztem egy olyan esetre is, amikor az energiabizonytalanság nagy (10 MeV) volt. Ebben az esetben az eredmények megegyeztek az 1,3 MeV energiabizonytalansággal végzett rekonstrukció eredményeivel, így azt mondhatjuk, hogy a rekonstrukció nem érzékeny az energiabizonytalanságokra.

5.7. Futási idő

A klinikai használhatóság eléréséhez elengedhetetlen a képrekonstrukció rövid futási ideje. Ez maximum 10 percet jelent, azonban meg kell jegyezni, hogy egy realiztikus probléma esetén a rekonstrukció több időt vesz igénybe, mint a jelen kutatásban használt fantomok esetében.

Ebben az alfejezetben a különböző paraméterekkel történő rekonstrukciók futási idejét foglalom össze. A rekonstrukciók minden esetben 4 Nvidia GTX 1080 Ti GPU-val (ezekből jelenleg 1-et használunk) és 32 GB RAM-mal rendelkező, nagy teljesítményű, 2 Intel[®] Xeon[®] E5-2650 processzort használó gépen futottak.

A Derenzo és a CTP404 1 mm/pixeles, 256×256 -os felbontású rekonstrukciója az ideális konfigurációval minden futtatás esetében 400-600 másodpercig tartott, kb. 12 millió protonszámmal. A CTP404 fantom 2 mm/pixeles, 128×128 -as felbontású rekonstrukciója ennél rövidebb, 159 másodperc volt, azonban a fentebb vizsgált RSP-rekonstrukció pontatlanabb volt, mint a 256×256 -os felbontás esetében.

A realiztikus esetben csak 256×256 -os felbontású rekonstrukciók készültek. A Derenzo fantom rekonstrukciója 623, a CTP404 fantom rekonstrukciója 424 másodpercig tartott.

Fontos megjegyezni, hogy jelen esetben a „rekonstrukció” futási ideje a Richardson-Lucy algoritmus futási idejét jelenti, az *MLP*-számolás nélkül, amelyet jelenleg egy különálló algoritmus valósít meg. Az *MLP*-számolás futási ideje minden esetben 7-15 perc volt. Ez a futási idő nagyságrendekkel gyorsabb jelenleg, mint amilyen az algoritmus implementációjának első verziójában volt.

5.8. Eredmények összehasonlítása más algoritmus eredményeivel

Figyelembe véve, hogy a Richardson-Lucy algoritmus eddig az orvosi képalkotásban nem alkalmazott technika, érdemesnek láttam összehasonlítani az eredményeimet más módszert használó rekonstrukciók eredményeivel, melyek különböző szakirodalmakban elérhetőek.

Elsőként a térbeli rekonstrukció eredményeit hasonlítottam össze Sølie és társai, 2020 [26] eredményeivel. Ebben a kutatásban több elrendezést is vizsgáltak, melyek között szerepelt olyan elrendezés, amelyet a Bergen proton CT is használ: az egydetektoros berendezés. Sølie és társai az $MTF_{10\%}$ értékét vizsgálták, amelyet 5 különböző mélységben, 200 mm mély víztartályban számoltak két-detektoros, illetve egydetektoros elrendezésben, ideális és realiz-

tikus eseteket tekintve. Az egydetektoros, ideális elrendezésben az $MTF_{10\%}$ értékek 2,6-3,7 lp/cm-nek, míg a realizztikus elrendezésben 2,4-3,0 lp/cm-nek adódtak. Esetünkben 8 különböző iterációban vizsgáltam a különböző szektorokra átlagolt $MTF_{10\%}$ értékeket, ideális, illetve realizztikus rekonstrukciók esetén, ezeket az 2. táblázatban foglaltam össze.

Protonszám	$2 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^5$	$6 \cdot 10^5$	$8 \cdot 10^5$	$1,02 \cdot 10^6$	$1,22 \cdot 10^6$	$1,42 \cdot 10^6$	$1,6 \cdot 10^6$	$1,8 \cdot 10^6$
$MTF_{10\%,ideális}$ [lp/cm]	0,9	1,1	1,3	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7
$MTF_{10\%,realisztikus}$ [lp/cm]	0,9	1,1	1,3	1,5	1,5	1,6	1,5	1,5	1,7

2. táblázat. $MTF_{10\%}$ értékek 9 különböző iterációban, ideális és realizztikus rekonstrukció esetén.

Sølie és társai ideális elrendezésben mért, átlagos $MTF_{10\%}$ értéke 3,0 lp/cm volt, ennek a jelen dolgozatban szereplő legjobb eredmény az 56,7%-át érte el.

A sűrűségbeli rekonstrukció, azaz az RSP-értékek rekonstruálása esetében Wang, Mackie és Tomé, 2010 [52] eredményeivel hasonlítottam össze az általam elért eredményeket. A cikk szerzői a *Most Likely Path* becsléséhez az ún. *Bayesian inference-based proton path probability map* módszert, a kiértékeléshez pedig Shepp-Logan fantomot használtak. Esetünkben az RSP-rekonstrukció pontossága 1%-nak adódott. Jelen munkában a legjobb RSP-rekonstrukció 6%-on belül volt minden rúd esetében, amely pontatlanabb, mint az említett cikk eredményei, azonban a cikk szerzői az általunk is használt köbös spline illesztéssel hasonlítják össze az általuk alkalmazott módszert, és konklúziójuk szerint ennek számítási ideje jelentősen nagyobb a köbös spline illesztés módszerénél.

6. Összefoglalás

A modern sugárterápiás eljárások közül kiemelkedő eredményeket ér el napjainkban a protonterápia, amely során a besugárzástervezéshez jelenleg röntgen komputertomográfia segítségével alkotnak képeket a páciensről, azonban ez a Hounsfield-egységek és a *Relative Stopping Power* (RSP) közötti konverzió következtében bizonytalanságot eredményez. Ennek javítására alkalmazható a klinikai rutinban még nem használt proton komputertomográfia, amely protonok segítségével alkot képet a páciensről. Proton CT esetében a „hagyományos” röntgen CT használatkor végzett képrekonstrukciós módszerek nem használhatóak, mivel a proton pályája a többszörös Coulomb-szórás miatt jelentősen megváltozhat. A pontos képrekonstrukció érdekében többféle algoritmus is ki lett dolgozva, és használatban van, ezek közül a legelterjedtebbek az iteratív rekonstrukciós módszerek. Ezen módszereknek két nagyobb típusa van, a statisztikus iteratív módszerek és a projekciós módszerek. Jelenleg képrekonstrukcióhoz projekciós módszereket használnak, azonban a Bergen Proton CT Kollaborációval együttműködve kidolgoztunk egy statisztikus iteratív algoritmust használó keretrendszer, amely a Richardson-Lucy dekonvolúciót veszi alapul. Munkám során ezen keretrendszer különböző lépésein hajtottam végre különféle optimalizációkat, melynek célja a megfelelő minőségű képrekonstrukció elérése, a keretrendszer egyszerű használatának megvalósítása és a futási idő szignifikáns lerövidítése volt.

Kutatásom során az adatokat GATE-szimulációkból nyertem. Ezen szimulációk elkészítése rendkívül időigényes feladat, mivel 10^6 nagyságrendű protonszámmal dolgoztam. A szimulációk gyorsításának érdekében parallelizációt hajtottam végre.

A keretrendszer egyik kulcsfontosságú lépése az *MLP* számolása, melynek futási ideje minden esetben 5-15 perc közé esett.

A képrekonstrukció utolsó lépése a Richardson-Lucy algoritmus alkalmazása volt. Az algoritmust GPU (CUDA) segítségével gyorsítottam, illetve tovább optimalizáltam olyan módon, hogy az iterációk száma mellett megadható egy *batch* méret is, amely a rekonstrukció során feldolgozandó fájlokat csoportosítja. A rekonstrukciók a korábbiakban részletezett paraméterekkel rendelkező gépeken (5.7. alfejezet), a korábban megadott protonszámokkal futottak, átlagosan 570 másodpercen keresztül. Ez az algoritmus első implementációjához képest szignifikáns, két nagyságrendet meghaladó növekedést jelent.

A rekonstrukció minőségét a szakirodalomban is használt módszerekkel ellenőriztem. Többféle rekonstrukciót is elvégeztem, többek között külön vizsgáltam ideális és realiztikus eseteket (realisztikus esetben hozzáadtam 1,3 MeV szórást a protonok kinetikus energiájához). A térbeli felbontást Derenzo fantom segítségével vizsgáltam, és a *Modulation Transfer Function*-t használtam ahhoz, hogy a térbeli felbontásról kvantitatív információt kapjak. A legjobb elért $MTF_{10\%}$ érték 1,7 lp/cm-nek adódott (ideális és realiztikus esetben is), ez a szakirodalomban található eredmény kb. 57%-ának felel meg.

A sűrűségbeli felbontás vizsgálatához CTP404 fantomot használtam. Ebben az esetben először a rekonstruált RSP-értékeket hasonlítottam össze a „*ground truth*” fantom RSP-értékeivel,

módosíthatlan esetben és két különböző elmosást alkalmazva. Ezt elvégeztem 2 különböző, de ugyanolyan paraméterekkel készült szimuláció adataival, 1 mm/pixeles, 256×256 -os felbontásban. Mindkét esetben 6% alatt volt az RSP-értékek relatív különbsége, az értékek pedig megegyeztek, amely alapján mondhatjuk, hogy a rekonstrukció megfelelően robusztusan működik. A rekonstrukciót elvégeztem olyan esetre is, amikor a rekonstrukció kiindulási mátrixa mindenhol 1-esekkel van feltöltve, nem csak a fantom területének megfelelő helyeken, ebben az esetben a rekonstrukció minősége romlott; illetve olyan esetet is vizsgáltam, ahol a felbontás 128×128 -as volt, ebben az esetben a rekonstrukció futási ideje rövidebb, azonban a rekonstrukció minősége rosszabb volt: ebben az esetben a relatív különbségek a „*ground truth*” és a rekonstruált RSP-értékek között elérték a 20%-ot (abszolútértékben), míg a 256×256 -os felbontásban a relatív különbség maximum 6% volt. A CTP404 fantom esetében megvizsgáltam az eredeti és a különböző iterációkban rekonstruált fantomok különbségeit. A rekonstrukció minőségének változásában egy trendet figyeltem meg: a rekonstrukció elején gyors, majd nagyjából a 13. *batch* után lassabb javulás volt megfigyelhető, majd az 57. *batch*-nél megjelent egy kiugró hiba a rekonstrukcióban, ezt követően ismét javulás látszott. A trendet különböző, különbségeket jellemző metrikákkal is sikerült igazolni. A CTP404 fantomra is készítettem realisztikus rekonstrukciót. Az ideális és realisztikus eset RSP-értékei közötti legnagyobb relatív különbség 0,25% volt.

Az RSP-rekonstrukció minőségét is összehasonlítottam szakirodalomban található eredményekkel. A rekonstrukció pontatlanabb (a relatív különbségek 6%-on belül voltak a legjobb esetben, míg a szakirodalomban ez az érték 1% volt), azonban a futási idő gyorsabb volt, mint az összehasonlításhoz használt kutatás esetében.

7. Kitekintés

A kutatás ígéretes, és sok továbbfejlesztési potenciált rejt. Ezek közé tartozik a futási idő további csökkentése, illetve a további optimalizációk, amelyeket alább részletezek.

Jelen fázisában az algoritmus kizárólag hengerszimmetrikus fantomokra működik, így hosszútávú céljaim között van a módszer realiztikusabb fantomokra való kiterjesztése.

További céloom implementálni a gépi tanulást is az *MLP*-számolás tovább optimalizálásához, mely véleményem szerint akár klinikai használhatóságra alkalmas futási időt eredményezhetne. Összességében a projektem fő célja a klinikai rutinban való használhatóság, amely a statisztikus alapú iteratív algoritmusok bevezetését jelentené a proton CT-vel történő képalkotásba.

8. Köszönetnyilvánítás

Rengetegen segítettek abban, hogy ez a dolgozat létrejöhessen, azonban hogy ne nyúljon hosszabbra a köszönetnyilvánítás, mint a dolgozat maga, most csak néhányukat szeretném kiemelni.

Elsősorban szeretném megköszönni témavezetőm és belső konzulensem, Dr. Bíró Gábor és Dr. Papp Gábor rengeteg segítségét, a belém- és dolgozatomba fektetett energiájukat, és a felbecsülhetetlen értékű tudást, amit kaptam tőlük. Köszönöm Dr. Barnaföldi Gergely Gábornak a támogatását, és hogy a kutatócsoport tagja lehetek; valamint korábbi témavezetőmnek, Dr. Fröhlich Georginának, hogy a tudása és lelkiismeretes témavezetése megadta a jelenlegi dolgozatom alapjait is.

Köszönöm gimnáziumi fizikatanáromnak, Jakabos Erikának, hogy időt és energiát nem kímélve foglalkozott velem, nélküle nem tudtam volna elindulni ezen az úton. Köszönöm a páromnak, hogy a legnagyobb támogatóm és segítségem volt, és a legnehezebb pillanatokban is tartotta bennem a lelket; és hálásan köszönöm a családomnak és barátaimnak is a rengeteg támogatást és biztatást, amit folyamatosan nyújtottak és nyújtanak nekem.

Munkám nem születhetett volna meg a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) támogatása nélkül, az OTKA K135515 pályázaton, illetve a 2021-4.1.2-NEMZ_KI-2004-00031 és 2021-4.1.2-NEMZ_KI-2004-00033 pályázatokon keresztül, illetve a WSCLAB számítógépes erőforrásai nélkül.

Hivatkozások

- [1] U Amaldi, J Balosso, M Dosanjh, J Overgaard, S Rossi, M Scholz, and B Singers Sorensen. A facility for tumour therapy and biomedical research in south-eastern europe. *CERN, Geneva, Switzerland, Rep. CERN-2019-002*, 2019, doi:10.23731/CYRM-2019-002.
- [2] Simon Deycmar, Erica Faccin, Tamara Kazimova, Philip Knobel, Irma Telarovic, Fabienne Tschanz, Verena Waller, Rona Winkler, Carmen Yong, Dario Zingariello, and Martin Pruschy. The relative biological effectiveness of proton irradiation in dependence of dna damage repair. *The British Journal of Radiology*, 93:20190494, 11 2019, doi:10.1259/bjr.20190494.
- [3] Seo Hyun Park and Jin Oh Kang. Basics of particle therapy i: physics. *Radiation oncology journal*, 29(3):135, 2011, doi:10.3857/roj.2011.29.3.135.
- [4] David Robert Grimes, Daniel R Warren, and Mike Partridge. An approximate analytical solution of the Bethe equation for charged particles in the radiotherapeutic energy range. *Scientific reports*, 7(1):9781, 2017, doi:10.1038/s41598-017-10554-0.
- [5] What is beam hardening in ct? <https://imaging.rigaku.com/blog/what-is-beam-hardening-in-ct>. May 31, 2024.
- [6] Alexander Koschik, Christian Bula, Juergen Duppich, Alexander Gerbershagen, Martin Grossmann, JM Schippers, and Joerg Welte. Gantry 3: further development of the psi proscan proton therapy facility. In *6th International Particle Accelerator Conference, IPAC 2015*, pages 2275–2277. Joint Accelerator Conferences Website-JACoW, 2015. doi:10.18429/JACoW-IPAC2015-TUPWI016.
- [7] X- ray Resolution (PSF, MTF, NPS, DQE) for radiologic technologists. <https://howradiologyworks.com/x-ray-resolution/>. May 31, 2024.
- [8] Freddie Bray, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Isabelle Soerjomataram, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3):229–263, 2024, doi:10.3322/caac.21834.
- [9] Philip Mayles, Alan Nahum, and Jean-Claude Rosenwald. *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. CRC Press, 2007, doi:10.1201/9780429201493.
- [10] JF Fowler. What can we expect from dose escalation using proton beams? *Clinical Oncology*, 15(1):S10–S15, 2003, doi:10.1053/clon.2002.0182.
- [11] Robert R Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5):487–491, 1946, doi:10.1148/47.5.487.

- [12] Wayne D Newhauser and Rui Zhang. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 60(8):R155, 2015, doi:10.1088/0031-9155/60/8/R155.
- [13] Michael F L'Annunziata. Introduction: radioactivity and our well-being. *In: Radioactivity Elsevier*, pages 1–45, 2007, doi:10.1016/B978-0-444-63489-4.00001-0.
- [14] G.R. Lynch and O.I Dahl. Approximations to multiple coulomb scattering. *Nucl. Instrum. Methods*, B58:6, 1991, doi:10.1016/0168-583X(91)95671-Y.
- [15] Claudia Patrignani, K Agashe, G Aielli, C Amsler, M Antonelli, DM Asner, H Baer, Sw Banerjee, RM Barnett, T Basaglia, et al. Review of particle physics. 2016, doi:10.1088/1674-1137/40/10/100001.
- [16] D. C. Williams. The most likely path of an energetic charged particle through a uniform medium. *Physics in Medicine & Biology*, 49(13):2899, 2004, doi:10.1088/0031-9155/49/13/010.
- [17] Simon Eidelman, KG Hayes, KA ea Olive, M Aguilar-Benitez, C Amsler, D Asner, KS Babu, RM Barnett, J Beringer, PR Burchat, et al. Review of particle physics. *Physics letters B*, 592(1-4):1–5, 2004, doi:10.1016/j.physletb.2004.06.001.
- [18] Adeel Kaiser, John G Eley, Nasarachi E Onyeuku, Stephanie R Rice, Carleen C Wright, Nathan E McGovern, Megan Sank, Mingyao Zhu, Zeljko Vujaskovic, Charles B Simone 2nd, et al. Proton therapy delivery and its clinical application in select solid tumor malignancies. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (144):e58372, 2019, doi:10.3791/58372.
- [19] Caesar E Ordoñez, Nicholas T Karonis, Kirk L Duffin, John R Winans, Ethan A DeJongh, Don F DeJongh, George Coutrakon, Nicole F Myers, Mark Pankuch, and James S Welsh. Fast in situ image reconstruction for proton radiography. *Journal of radiation oncology*, 8:185–198, 2019, doi:10.1007/s13566-019-00387-x.
- [20] George Dedes, Jannis Dickmann, Katharina Niepel, Philipp Wesp, Robert P Johnson, Mark Pankuch, Vladimir Bashkirov, Simon Rit, Lennart Volz, Reinhard W Schulte, et al. Experimental comparison of proton ct and dual energy x-ray ct for relative stopping power estimation in proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 64(16):165002, 2019, doi:10.1088/1361-6560/ab2b72.
- [21] Angela Cantatore and Pavel Müller. Introduction to computed tomography. *Kgs. Lyngby: DTU Mechanical Engineering*, 2011, doi:10.1157/13088421.
- [22] Johan Alme, Gergely Gábor Barnaföldi, Rene Barthel, Vyacheslav Borshchov, Tea Bodo-va, Anthony Van den Brink, Stephan Brons, Mamdouh Chaar, Viljar Eikeland, Grigory Feofilov, et al. A high-granularity digital tracking calorimeter optimized for proton CT. *Frontiers in physics*, 8:568243, 2020, doi:10.3389/fphy.2020.568243.

- [23] David C Hansen, Joao Seco, Thomas Sangild Sørensen, Jørgen Breede Baltzer Pettersen, Joachim E Wildberger, Frank Verhaegen, and Guillaume Landry. A simulation study on proton computed tomography (CT) stopping power accuracy using dual energy CT scans as benchmark. *Acta oncologica*, 54(9):1638–1642, 2015, doi:10.3109/0284186X.2015.1061212.
- [24] Betty Abelev, J Adam, D Adamová, MM Aggarwal, G Aglieri Rinella, M Agnello, A Agostinelli, N Agrawal, Z Ahammed, N Ahmad, et al. Technical design report for the upgrade of the alice inner tracking system. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics*, 41(8), 2014, doi:10.1088/0954-3899/41/8/087002.
- [25] Kenneth Aamodt, A Abrahantes Quintana, R Achenbach, S Acounis, D Adamová, C Adler, M Aggarwal, F Agnese, G Aglieri Rinella, Z Ahammed, et al. The alice experiment at the cern lhc. *Journal of Instrumentation*, 3(08):S08002, 2008, doi:10.1088/1748-0221/3/08/S08002.
- [26] Jarle Rambo Sølve, Lennart Volz, Helge Egil Seime Pettersen, Pierluigi Piersimoni, Odd Harald Odland, Dieter Röhrich, Håvard Helstrup, Thomas Peitzmann, Kjetil Ul-land, Monika Varga-Kofarago, et al. Image quality of list-mode proton imaging without front trackers. *Physics in Medicine & Biology*, 65(13):135012, 2020, doi:10.1088/1361-6560/ab8ddb.
- [27] Dudás Bence. Ideghálózatok alkalmazása a proton tomográfiában. *MSc Tézis, Eötvös Loránd Tudományegyetem*, 2023.
- [28] Ákos Sudár and Gergely Gábor Barnaföldi. Proton Computed Tomography Based on Richardson-Lucy Algorithm. *arXiv:2212.00126*, 2022, doi:10.48550/arXiv.2212.00126.
- [29] Nils Krah, Feriel Khellaf, Jean Michel Létang, Simon Rit, and Ilaria Rinaldi. A comprehensive theoretical comparison of proton imaging set-ups in terms of spatial resolution. *Physics in Medicine & Biology*, 63(13):135013, 2018, doi:10.1088/1361-6560/aaca1f.
- [30] RW Schulte, SN Penfold, JT Tafas, and KE Schubert. A maximum likelihood proton path formalism for application in proton computed tomography. *Medical physics*, 35(11):4849–4856, 2008, doi:10.1118/1.2986139.
- [31] David C Williams. The most likely path of an energetic charged particle through a uniform medium. *Physics in Medicine & Biology*, 49(13):2899, 2004, doi:10.1088/0031-9155/49/13/010.
- [32] Jarle Rambo Sølve. A Monte Carlo simulation framework for performance evaluation of a proton imaging system without front trackers. *Doctoral thesis, University of Bergen*, <https://hdl.handle.net/11250/2716854/>, 2020.

- [33] Charles-Antoine Collins Fekete, Paul Doolan, Marta F Dias, Luc Beaulieu, and Joao Seco. Developing a phenomenological model of the proton trajectory within a heterogeneous medium required for proton imaging. *Physics in Medicine & Biology*, 60(13):5071, 2015, doi:10.1088/0031-9155/60/13/5071.
- [34] Johann Radon. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Classic papers in modern diagnostic radiology*, 5(21):124, 2005.
- [35] Rodney A Brooks and Giovanni Di Chiro. Theory of image reconstruction in computed tomography. *Radiology*, 117(3):561–572, 1975, doi:10.1148/117.3.561.
- [36] Scott Penfold and Yair Censor. Techniques in iterative proton CT image reconstruction. *Sensing and Imaging*, 16:19, 2015, doi:10.1007/s11220-015-0122-3.
- [37] Ronald N Bracewell. Strip integration in radio astronomy. *Australian Journal of Physics*, 9(2):198–217, 1956, doi:10.1071/PH560198.
- [38] Richard Gordon, Robert Bender, and Gabor T Herman. Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography. *Journal of theoretical Biology*, 29(3):471–481, 1970, doi:10.1016/0022-5193(70)90109-8.
- [39] PV Vavilov. Ionization losses of high-energy heavy particles. *Soviet Phys. JETP*, 5, 1957.
- [40] Felipe Ferreira Selau, Henrique Trombini, Raul C Fadanelli, Maarten Vos, and Pedro Luis Grande. On the energy-loss straggling of protons in elemental solids: The importance of electron bunching. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 497:70–77, 2021, doi:10.1016/J.NIMB.2021.03.006.
- [41] Michael Goitein. Three-dimensional density reconstruction from a series of two-dimensional projections. *Nuclear Instruments and Methods*, 101(3):509–518, 1972, doi:10.1016/0029-554X(72)90039-0.
- [42] Jiseoc Lee, Changhwan Kim, Byungjun Min, Jungwon Kwak, Seyjoon Park, Se Byeong Lee, Sungyong Park, and Seungryoung Cho. Sparse-view proton computed tomography using modulated proton beams. *Medical physics*, 42(2):1129–1137, 2015, doi:10.1118/1.4906133.
- [43] P Gilbert. Iterative methods for the reconstruction of three-dimensional objects from projections. *J. Theor. Biol*, 36(105), 1972, doi:10.1016/0022-5193(72)90180-4.
- [44] P Schmidlin. Iterative separation of sections in tomographic scintigrams. *Nuklearmedizin*, 11(01):17–23, 1972, doi:10.1055/s-0038-1624769.
- [45] Leon B Lucy. An iterative technique for the rectification of observed distributions. *Astronomical Journal*, Vol. 79, p. 745 (1974), 79:745, 1974, doi:10.1086/111605.

- [46] William Hadley Richardson. Bayesian-based iterative method of image restoration. *J. Opt. Soc. Am.*, 62(1):55–59, 1972, doi:10.1364/JOSA.62.000055.
- [47] Maria Ingaramo, Andrew G York, Eelco Hoogendoorn, Marten Postma, Hari Shroff, and George H Patterson. Richardson–lucy deconvolution as a general tool for combining images with complementary strengths. *ChemPhysChem*, 15(4):794–800, 2014, doi:10.1002/cphc.201300831.
- [48] Sea Agostinelli, John Allison, K al Amako, John Apostolakis, H Araujo, Pedro Arce, Makoto Asai, D Axen, Swagato Banerjee, GJNI Barrand, et al. GEANT4 — a simulation toolkit. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250–303, 2003, doi:10.1016/S0168-9002(03)01368-8.
- [49] Sébastien Jan, G Santin, D Strul, Steven Staelens, K Assié, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardies, PM Bloomfield, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine & Biology*, 49(19):4543, 2004, doi:10.1088/0031-9155/49/19/007.
- [50] SE Derenzo, TF Budinger, JL Cahoon, RH Huesman, and HG Jackson. High resolution computed tomography of positron emitters. *IEEE transactions on Nuclear Science*, 24(1):544–558, 1977, doi:10.1097/00004728-198112000-00086.
- [51] Blake Schultze, Yair Censor, Paniz Karbasi, Keith Schubert, and Reinhard Schulte. An improved method of total variation superiorization applied to reconstruction in proton computed tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, PP, 03 2018, doi:10.1109/TMI.2019.2911482.
- [52] Dongxu Wang, T Rockwell Mackie, and Wolfgang A Tomé. On the use of a proton path probability map for proton computed tomography reconstruction a. *Medical physics*, 37(8):4138–4145, 2010, doi:10.1118/1.3453767.

NYILATKOZAT

Név: Jólesz Zsófia

ELTE Természettudományi Kar, szak: Fizikus MSc

NEPTUN azonosító: MX2JC7

Diplomamunka címe:

Képrekonstrukció proton komputertomográfiában

A **diplomamunka** szerzőjeként fegyelmi felelősségem tudatában kijelentem, hogy a dolgozatom önálló szellemi alkotásom, abban a hivatkozások és idézések standard szabályait következetesen alkalmaztam, mások által írt részeket a megfelelő idézés nélkül nem használtam fel.

Budapest, 2024.05.31.

a hallgató aláírása