



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Villamosmérnöki és Informatikai Kar
Irányítástechnika és Informatika Tanszék

PET rekonstrukció javítása mély neurális hálókkal

TDK dolgozat

Készítette:

Varnyú Dóra

Konzulens:

Dr. Szirmay-Kalos László

2021

Tartalomjegyzék

Kivonat	i
Abstract	iii
1. Bevezetés	1
1.1. A vérbemeneti függvény illesztése	1
1.2. Torzításcsökkentés	2
1.3. A dolgozat szerkezete	2
2. PET képképzés	3
2.1. Fizikai folyamat	3
2.2. Rekonstrukció	4
2.2.1. Statikus rekonstrukció	4
2.2.2. Dinamikus rekonstrukció	5
3. A vérbemeneti függvény illesztése	9
3.1. Kapcsolódó munkák	9
3.1.1. Populációalapú bemeneti függvény	9
3.1.2. Képalapú bemeneti függvény	10
3.1.3. Modellalapú bemeneti függvény	10
3.2. Javasolt módszer	11
3.2.1. A voxel TAC-ok és a mért LOR-események függése a BF-től	12
3.2.2. Neurális háló a vérbemeneti függvény paramétereinek becslésére	13
3.3. Eredmények és diszkusszió	15
3.3.1. Neurális háló optimalizálása	15
3.3.1.1. Adathalmaz	15
3.3.1.2. Hálóarchitektúra	17
3.3.1.3. Tanítás	18
3.3.1.4. Eredmények	19
3.3.2. Módszerünk kiértékelése PET rekonstrukcióban	19
4. Torzításcsökkentés	27
4.1. AML	28
4.2. NEGML	29
4.3. Neurális háló az AML és a NEGML módszerekhez	30
4.4. Eredmények és diszkusszió	30
4.4.1. Neurális háló optimalizálása	30
4.4.1.1. Adathalmaz	31
4.4.1.2. Hálóarchitektúra	31
4.4.1.3. Tanítás	32
4.4.1.4. Eredmények	32

4.4.2. Módszerünk kiértékelése PET rekonstrukcióban	32
5. Összefoglalás	35
Köszönetnyilvánítás	37
Irodalomjegyzék	38
Függelék	49
F.1. A vérbemeneti függvény paramétereit becslő neurális háló hiperparaméter- optimalizálásának hibagörbéi	49
F.2. A különböző vérbemenetifüggvény-illesztő stratégiák által eredményezett idő-aktivitás görbék	50
F.3. Az AML/NEGML paramétert becslő neurális háló hiperparaméter- optimalizálásának hibagörbéi	53

Kivonat

A pozitronemissziós tomográfia (PET) napjaink egyik korszerű orvosi képalkotó technikája, amelyet az emberi test belsejének megjelenítésére használnak. A vizsgálat előtt radioaktív nyomjelző anyagot fecskendeznek a betegbe, melyet a szövetek az anyagcsere-sebességükkel arányos ütemben felszívnak. A mérés során a nyomjelző radioaktív bomlással megy keresztül, az ennek során kibocsátott sugárzást pedig a tomográf érzékeli. Ezekből az észlelési eseményekből egy számítógépes szoftver rekonstruálni tudja a páciens testének 3D-s képét. A PET segítségével feltárhatók a rendellenesen működő szervek és szövetek, ami döntő szerepet játszhat a rák vagy a különböző neurológiai rendellenességek, például az epilepszia, a Parkinson-kór, és az Alzheimer-kór diagnosztizálásában.

Számos kihívás bonyolítja a PET vizsgálatokat, úgymint az alacsony felbontás, a nagy zaj, a komplex és számításigényes rekonstrukciós algoritmusok, valamint a nyomjelző kinetikájának reális, de ugyanakkor hatékony modellezésének nehézsége. E kérdések megoldása napjaink aktív kutatási témája.

Ezen TDK dolgozatban mély neurális hálózatokon alapuló módszerek kerülnek bemutatásra a PET képalkotás javítására, két kiválasztott területen. Az első feladat során a cél az úgynevezett vérbemeneti függvény meghatározása, mely azt írja le, hogy mennyi olyan nyomjelző található a vérkeringésben, amelyet a szövetek egy adott időpillanatban fel tudnak szívni. Ezután torzításcsökkentési technikákat vizsgálunk meg, mivel az ML-EM eljárás, a legelterjedtebb PET rekonstrukciós algoritmus által előállított kimenet eredendően pozitív torzítástól szenved az alacsony aktivitású régiókban. Mindkét neurális hálózat a legkorszerűbb architektúrákat használja, és alapos hiperparaméter-optimalizáláson esett át. A javasolt megoldások teljesítményét 2D PET szimulációkban értékeljük ki.

Abstract

Positron emission tomography (PET) is a state-of-the-art medical imaging technique used to visualize the interior of the human body. Before examination, a radioactive substance called radiotracer is injected into the patient, which is absorbed by tissues in proportion to their metabolic rate. During the measurement, the tracer undergoes radioactive decay, and the emitted radiation is detected by the tomograph. From these detection events, a computer software can reconstruct a 3D image of the patient's body. Using PET, abnormally functioning organs and tissues can be discovered, which may play a crucial role in the diagnosis of cancer or various neurological disorders such as epilepsy, Parkinson's, and Alzheimer's disease.

There are many challenges that complicate PET examinations, such as low resolution, high noise, complex and computationally intensive reconstruction algorithms, as well as the difficulty of realistic and at the same time efficient modeling of radiotracer kinetics. Solving these issues is an active research topic of our days.

This thesis presents deep neural network-based methods to improve PET imaging in two selected areas. The first one aims to determine the so-called blood input function, which specifies the amount of radiotracer in the bloodstream that can be absorbed by tissues at a given point of time. Then, bias reduction techniques are examined, as the output of the ML-EM algorithm, which is the most commonly used reconstruction procedure for PET, inherently suffers from positive bias in low-activity regions. Both neural networks utilize state-of-the-art architectures and have undergone thorough hyperparameter tuning. The performance of the proposed solutions is evaluated in 2D PET simulations.

1. fejezet

Bevezetés

Az orvostechológia fejlődésének köszönhetően napjainkra számos vizsgálat gyorsabbá, megfizethetőbbé és megbízhatóbbá vált [66, 40]. A diagnosztikai technikák között az orvosi képalkotás különösen fontos szerepet játszik: lehetővé teszi a páciens testének vizualizálását, ezáltal olyan ismereteket tár fel a szervek belső felépítéséről és működéséről, amelyek kulcsszerepet játszhathatnak a diagnózis felállításában és a kezelés szempontjából [36]. A pozitronemissziós tomográfia (PET) egyike ezen meghatározó orvosi képalkotó eljárásoknak. Egy speciális radioaktív nyomjelző anyag segítségével felfedi a szövetek anyagcsere-folyamatait, így képes a betegségeket még az anatómiai elváltozásokat megelőzően felismerni [57]. Széles körben használják rák, epilepszia, Alzheimer-kór, Parkinson-kór és koszorúér-betegségek vizsgálatában, valamint preklinikai gyógyszerkutatásokban [75, 63, 84].

A PET képalkotás számos kihívással küzd [5, 94]. Az alkalmazható radioaktív dózis, a mérési idő és a rendelkezésre álló számítási kapacitások erősen korlátozottak, továbbá magának a mérőberendezésnek is jelentős fizikai limitációi vannak [5]. Mindezek következtében az előálló felvételeket alacsony felbontás és magas zajszint jellemzi, melyek javítása napjaink aktívan kutatott feladata [51, 64, 53, 46].

A legkorszerűbb megoldást a neurális hálózatok nyújtják [27, 38]. A mélytanulás jelenleg az egyik legnagyobb figyelmet kapó kutatási irányzat [32, 58, 62]. Eljárásai rohamos ütemben fejlődnek, egyre jobb és megbízhatóbb eredményt adva számos, korábban rendkívül nehéznek vagy erőforrásigényesnek tartott feladatra [105, 96, 42, 104]. A mély neurális hálók hatékonynak bizonyultak a PET rekonstrukció javításában is: jobb minőségű kimenetet érnek el rövidebb idő alatt, mint sok hagyományos képjavító módszer [78, 16].

E dolgozatban robusztus és hatékony neurális hálózatokat javasolunk a PET képalkotás javítására. Két aktív kutatási terület vizsgálatát tűztük ki célul: a vérbemeneti függvény illesztését, illetve a rekonstrukciós torzítás csökkentését.

1.1. A vérbemeneti függvény illesztése

Dinamikus PET rekonstrukciónál a szövetek aktivitását egy előre meghatározott kinetikus modell szerint, rögzített algebrai alakban keressük [97]. A különböző modelleknek egy közös paramétere a vérbemeneti függvény, amely azt írja le, hogy a mérés egy tetszőleges pillanatában mennyi olyan nyomjelző található a vérkeringésben, amely képes felszívódni a szövetekbe [22]. Napjaink egy nyitott kérdése, hogy hogyan lehet a legpontosabban meghatározni ezt a függvényt [24]. Egy kézenfekvő módszer, hogy a vizsgálat során többször is vérmintát veszünk a páciensről [74, 79], azonban ez invazív, fájdalmas, bonyolult, továbbá mind a beteget, mind a klinikai személyzetet többletsugárzásnak teszi ki. Mély neurális hálózattal a vérbemeneti függvény az érzékelt fotonbecsapódási események alapján előzetesen is megbecsülhető, és ez a közelítés a rekonstrukció során még tovább finomítható.

1.2. Torzításcsökkentés

A PET rekonstrukciók leggyakrabban a maximum-likelihood expectation-maximization (ML-EM) algoritmussal [86] kerülnek végrehajtásra, amely egy, a mért detektortalálatok Poisson jellegét kihasználó, iteratív technika. Az ML-EM azonban nemnegativitási korlátot szab az adatoknak, vagyis a radioaktív bomlások száma nem lehet nulla alatt. Bár ez kézenfekvőnek tűnhet, az alacsony aktivitású régiókban pozitív torzításhoz vezet, különösen a magas bomlásszámú struktúrák környezetében [93].

Az AML és a NEGML [93] az ML-EM két különböző módosítása, amelyek negatív voxelaktivitást is megengednek. Mindkét megoldás rendelkezik egy szabad paraméterrel, melyet a felhasználónak kell beállítania a rekonstrukció előtt. Az optimális érték megtalálása azonban nem egyszerű, mivel a mért objektum aktivitásától függ, amely nem ismert előre — a rekonstrukció célja éppen ennek a kiszámítása. Ebben a dolgozatban egy mély neurális hálózatot javasolunk az AML és a NEGML eljárások szabad paraméterének becslésére a mért fotonbecsapódási adatokból.

1.3. A dolgozat szerkezete

A dolgozat a továbbiakban a következőképpen épül fel. A 2. fejezet bemutatja a PET vizsgálat fizikai folyamatát és a rekonstrukcióhoz használt algoritmust. A vérbemeneti függvény illesztésének módszereit a 3. fejezet írja le, míg a torzításcsökkentést a 4. fejezet tárgyalja. Végezetül a dolgozatot az 5. fejezet foglalja össze.

2. fejezet

PET képalkotás

E fejezetben bemutatásra kerül a PET vizsgálat során lejátszódó fizikai folyamat, valamint a képalkotáshoz használt matematikai algoritmus.

2.1. Fizikai folyamat

A PET vizsgálatok elején a páciensbe egy speciális radioaktív nyomjelző anyagot fecskendeznek be. Ezt a nyomjelzőt az anyagcseréhez nélkülözhetetlen molekulák, például glükóz- vagy oxigénmolekulák radioaktív izotópokkal való megjelölésével állítják elő. A leggyakoribb jelölőizotóp a fluor-18, melynek felezési ideje 109,7 perc [80]. Ez lehetővé teszi a viszonylag rövid, 15–30 perces méréseket (hosszabb vizsgálatok esetén a páciens bemozdulásának valószínűsége jelentősen nőne), viszont elegendő időt biztosít ahhoz, hogy a radioaktív anyagot eljuttassák az előállítás helyétől a felhasználás helyéig.

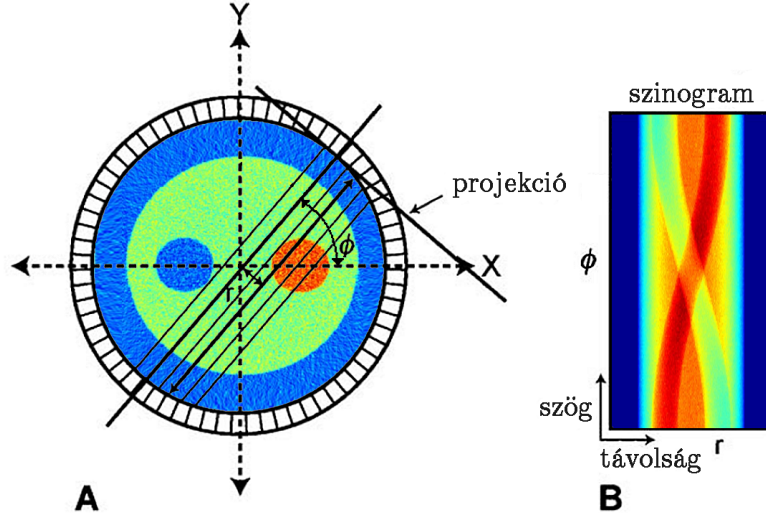
Miután a nyomjelző bekerült a vérkeringésbe, szétterjed a testben és felszívódik a szövetekbe. A gyors anyagcseréjű szövetek – úgymint az agy, a szívizomzat, vagy a rosszindulatú, rákos elváltozások – többet vesznek fel belőle, hiszen a nyomjelző alapját valamilyen metabolizmushoz szükséges anyag, leggyakrabban glükóz képezi.

Az izotóp bomlása során egy pozitron keletkezik. Ez a pozitron általában néhány milliméteres távolságon belül ütközik a test egy elektronjával, aminek során teljes megsemmisülés következik be: a két részecske annihilálódik, és energiájuk két gamma-foton formájában távozik. A fotonok egy egyenes pálya két ellentétes irányába indulnak, de a szöveteken belül szóródhatnak vagy akár el is nyelődhetnek. Jelentős részük azonban sikeresen elhagyja a testet és nekiütközik a páciens körül elhelyezkedő detektorgyűrűbe, ahol szcintillátor kristályok segítségével észlelésre kerülhetnek.

A tomográf *becsapódási eseményt* regisztrál, ha két foton nagyjából ugyanabban a pillanatban és a detektor ellentétes oldalain kerül észlelésre. Azt feltételezzük, hogy a pozitron-elektron ütközés valahol azon vonal mentén ment végbe, amely a két aktivált detektorkristályt köti össze. Ezt a vonalat *válaszvonálnak* (line of response, LOR) hívják. A becsapódási eseményekről a LOR indexe és az észlelés pontos ideje kerül rögzítésre.

A LOR-ok a vizsgált objektum különböző szögekből származó vetületeinek tekinthetők. A mérés befejezése után a kapott adatok vizualizálása úgynevezett *szinogram* alakban történik, ahol az x tengely a detektorgyűrű középpontjától való előjeles távolság, az y tengely pedig a vetület szöge (polárkoordináta-rendszer). Ez egy oldalára fordított fél szinuszhullámot ad ki (2.1 ábra), innen ered a szinogram elnevezés [21].

A PET képalkotás célja, hogy a becsapódási események listája alapján rekonstruálja a nyomjelző anyag 3D térbeli eloszlását, ezáltal megjelenítve a test magas metabolikus aktivitású, potenciálisan rendellenes működésű régióit.



2.1. ábra. (A) Példa egy (r, ϕ) polárkoordinátájú LOR-ra és (B) a hozzá tartozó szinogramra. Az ábra építőelemeinek forrása: [17].

2.2. Rekonstrukció

A PET rekonstrukciónak két típusa van, statikus és dinamikus. Statikus rekonstrukció esetén a cél egyetlen felvétel készítése, amely a beteg testének egy adott pillanatbeli állapotát mutatja. Ezzel szemben dinamikus PET-tel egy biokémiai folyamat időbeli lefolyását tudjuk nyomon követni. Ennek érdekében a mérési időt kisebb időkeretekre osztjuk, mindegyikben egy-egy külön pillanatképet előállítva a páciens testéről, ugyanazzal az algoritmussal, mint statikus képalkotásnál. A dinamikus rekonstrukció végső kimenete viszont nem ez a felvételsorozat, hanem minden szövetrészhez egy pontos idő-aktivitás függvény, amelyet egy előre meghatározott algebrai alakban keresünk.

2.2.1. Statikus rekonstrukció

A mért térfogatot egy homogén voxelekből álló 3D voxelrácsra osztjuk. A rekonstrukció célja meghatározni a nyomjelző koncentrációját minden egyes voxelben.

A rekonstrukciót leggyakrabban egy iteratív statisztikai eljárás, a *maximum-likelihood expectation-maximization* (ML-EM) algoritmus [86] segítségével végezzük el, melynek célja megtalálni azt a nyomjelzőeloszlást, amely a lehető legnagyobb valószínűséggel generálná a mért becsapódási eseményeket.

Az eljárás valamilyen kezdeti becslésből indul ki a nyomjelző eloszlására vonatkozóan (például egyenletesen eloszlást feltételez), majd ezt a közelítést finomítja, hogy jobban illeszkedjen a mért adatokhoz. Minden iteráció két lépésből áll, *előrevetítésből* és *visszavetítésből*. Az előrevetítés a becsapódási események várható számát határozza meg a nyomjelzőeloszlás jelenlegi becslése alapján, míg a visszavetítés ezt az eloszlásbecslést frissíti a várt és a mért detektálások arányának megfelelően (2.3 egyenlet).

A becsapódási események várható száma az L LOR-ban:

$$\tilde{y}_L = \sum_V \mathbf{A}_{L,V} x_V^{(n)}, \quad (2.1)$$

ahol $x_V^{(n)}$ a becsült pozitronemisszió-sűrűség a V voxelben az n -edik iterációban, és \mathbf{A} a *rendszermatrix*, melynek $\mathbf{A}_{L,V}$ eleme azt írja le, hogy egy, a V voxelben keletkező pozitron mekkora valószínűséggel generál becsapódási eseményt az L LOR-ban.

Az y_L mért becsapódási eseményeket független véletlen változóknak tekintjük, melyek a \tilde{y}_L várható értékű Poisson-eloszlást követik. Minden iterációban az ML-EM eljárás a következő log-likelihood függvényt maximalizálja:

$$\log L = \sum_L (y_L \log \tilde{y}_L - \tilde{y}_L), \quad (2.2)$$

amelyre a megoldás, vagyis a következő emissziósűrűség-becslés a V voxelben [76]:

$$x_V^{(n+1)} = x_V^{(n)} \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L}{\tilde{y}_L}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V}}. \quad (2.3)$$

A teljes statikus rekonstrukciós eljárást az 1. algoritmus foglalja össze.

Algorithm 1 A teljes statikus ML-EM rekonstrukciós folyamat

```

1: procedure STATIKUS ML-EM REKONSTRUKCIÓ
2:   for  $i = 1 \dots N_{iteráció}$  do
3:     for  $L = 1 \dots N_{LOR}$  do in parallel ▷ előrevetítés
4:        $\tilde{y}_L \leftarrow \sum_V \mathbf{A}_{L,V} \tilde{x}_V$ 
5:     end for
6:     for  $V = 1 \dots N_{voxel}$  do in parallel ▷ visszavetítés
7:        $x_V \leftarrow \tilde{x}_V \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L}{\tilde{y}_L}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V}}$ 
8:     end for
9:   end for
10: end procedure

```

2.2.2. Dinamikus rekonstrukció

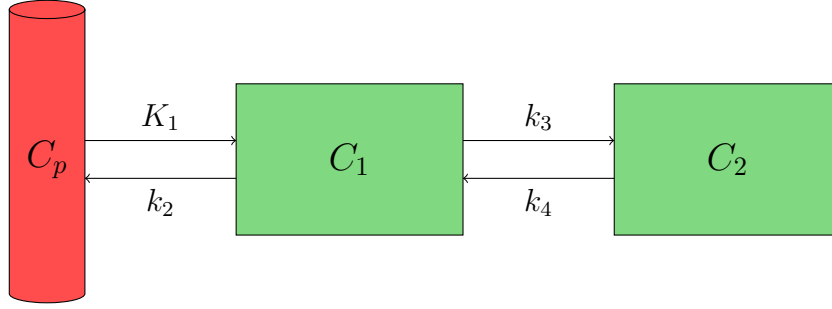
A dinamikus PET rekonstrukció a voxelek idő-aktivitás görbéit (time-activity curve, TAC) határozza meg, amelyekből az adott voxel pontos nyomjelzősűrűsége a mérés bármely pillanatára vonatkozóan kiszámítható. Ezeket a függvényeket egy előre rögzített algebrai alakban keressük, melyet a kiválasztott kinetikus modell határozza meg. A leggyakrabban alkalmazott megközelítés a nyomjelzőkinetika modellezésére a kompartmentanalízis [45, 97, 99], amely esetén a TAC algebrai alakja differenciálegyenletek megoldásán alapul, melyek a nyomjelzőnek a vér és n szövetkompartment közötti cseréjét írják le [31].

Figyelembe véve, hogy a voxelek szövet és vér keverékei, a nyomjelzőkoncentráció a V voxelben a t időpillanatban:

$$\mathcal{K}(\mathbf{p}_V, t) = f_V C_W(t) + (1 - f_V) C_p(t) * w(t), \quad (2.4)$$

ahol

- $f_V \in [0; 1]$ az ismeretlen *vérhányad* (fraction of blood) paraméter, amely azt írja le, hogy az adott voxel hányadrészét tölti ki vér (a maradék $(1 - f_V)$ -edrésze szövet).
- $C_W(t)$ a *teljes vérkoncentráció függvény*, amely a t időpillanatban a vérben található teljes nyomjelzőkoncentrációt jellemzi.
- $C_p(t)$ a *vérbemeneti függvény*, amely azt írja le, hogy a t időpillanatban mennyi olyan nyomjelző van a vérben, amely képes diffundálódni a szövetekbe. Ez kevesebb, mint a teljes vérkoncentráció, mivel a nyomjelző a vérben található más molekulákhoz is



2.2. ábra. A kétszövetes kompartmentmodell grafikus áttekintése

kötődhet, megakadályozva a felszívódást. Mindemellett az anyagcsere is korlátozott: van egy felső határa annak, hogy mennyi nyomjelzőt tudnak felszívni a szövetek, hiába állhat rendelkezésre belőle nagy mennyiség a vérben.

- $w(t)$ a szövet *impulzusválasza*, amelyet ismeretlen sebességállandójú exponenciálisok súlyozott összegének feltételezünk:

$$w(t) = \epsilon(t) \sum_{i=1}^n c_i e^{-\alpha_i t}, \quad (2.5)$$

ahol c_i az ismeretlen súlyok, α_i az ismeretlen sebességállandók, és $\epsilon(t)$ a Heaviside-függvény (másnéven egységugrás függvény), amely az impulzusválaszt a pozitív időértékekre korlátozza, feltételezve, hogy a nyomjelző a $t = 0$ időpillanatban került a páciens testébe. Minden súly és sebességállandó nemnegatív.

- \mathbf{p}_V az a paramétervektor, amelyet minden egyes voxelre ki kell számítani:

$$\mathbf{p}_V = (f_V, c_1, \dots, c_n, \alpha_1, \dots, \alpha_n). \quad (2.6)$$

A gyakorlatban általában $n = 2$ kompartmentet használunk (*kétszövetes kompartmentmodell*) [39, 68], amelyek a szövetben található szabad, illetve a kötött vagy metabolizált nyomjelzőt reprezentálják.

A 2.2 ábra a modell grafikus áttekintését jeleníti meg. A vér és az első szövetkompartment közötti nyomjelzőtranszport sebességállandóját előrefelé K_1 , visszafelé k_2 jelöli, míg az első és a második szövetkompartmentek közötti cserét k_3 (előre) és k_4 (vissza). Ezeket a sebességállandókat mikroparamétereknek is nevezik, és kombinálásukkal olyan makroparaméterek hozhatók létre, amelyek hasznos információkat nyújtanak a háttérben zajló globális élettani és farmakokinetikai folyamatokról [97]. Reverzibilis kinetikai tanulmányokban ($k_4 > 0$) a legfontosabb makroparaméter az *eloszlás térfogata* (volume of distribution, V_d), amely a rendszer ugrásválaszával egyezik meg. Irreverzibilis tanulmányokban ($k_4 = 0$) ezzel szemben a *felvételiarány-állandó* (update rate constant, K_i) a leggyakrabban vizsgált paraméter, amely a rendszer egyensúlyi állapotban való válaszát írja le [31].

A $\mathcal{K}(\mathbf{p}_V, t)$ koncentrációfüggvényt használva a V voxelben az F időkeretben, vagyis a $[t_F, t_{F+1}]$ időintervallumban a radioaktív bomlások várható száma:

$$\tilde{x}_F(\mathbf{p}_V) = \int_{t_F}^{t_{F+1}} K(\mathbf{p}_V, t) e^{-\lambda t} dt, \quad (2.7)$$

ahol λ a nyomjelző izotópjának a bomlásállandója. A rekonstrukció célja kiszámítani a \mathbf{p}_V paramétervektort minden egyes voxelhez.

A dinamikus ML-EM eljárás a következő log-likelihood függvényt maximalizálja:

$$\log \mathcal{L} = \sum_L \sum_F (y_{L,F} \log \tilde{y}_{L,F} - \tilde{y}_{L,F}). \quad (2.8)$$

A függvénynek ott lehet szélsőértéke, ahol minden parciális deriváltja nulla:

$$\sum_F \frac{\partial \tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)}{\partial \mathbf{p}_{V,P}} \sum_L \left(\mathbf{A}_{L,V} \frac{y_{L,F}}{\tilde{y}_{L,F}} - \mathbf{A}_{L,V} \right) = 0 \quad (2.9)$$

minden V voxelre és P kinetikus paraméterre.

A deriváltak kiszámításához egy statikus előre- és visszavetítést hajtunk végre minden F időkeretben. A bomlások várható száma, $\tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)$, előrevetítésre kerül a becsapódási események várható számának meghatározása érdekében:

$$\tilde{y}_{L,F} = \sum_V \mathbf{A}_{L,V} \tilde{x}_{V,F}, \quad (2.10)$$

amelyből kifejezhető, hogy

$$\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_{L,F}}{\tilde{y}_{L,F}} = \frac{x_{V,F}}{\tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)} \sum_L \mathbf{A}_{L,V}. \quad (2.11)$$

Ezt visszahelyettesítve a 2.9 egyenletbe ahhoz jutunk, hogy

$$\sum_F \frac{\partial \tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)}{\partial \mathbf{p}_{V,P}} \left(\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \right) \left(\frac{x_{V,F}}{\tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)} - 1 \right) = 0. \quad (2.12)$$

Az egyenlet mindkét oldalát elosztva $(\sum_L \mathbf{A}_{L,V})$ -vel megkapjuk a valószínűség szélsőértékének végső kritériumát:

$$\sum_F \frac{\partial \tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)}{\partial \mathbf{p}_{V,P}} \left(\frac{x_{V,F}}{\tilde{x}_F(\mathbf{p}_V)} - 1 \right) = 0. \quad (2.13)$$

Ezt az optimalizációs problémát egy Gauss–Newton-szerű iteratív módszerrel lehet megoldani, amely az $x_F(\mathbf{p}_V)$ paramétergörbéket illeszti az $x_{V,F}$ aktivitásértékekhez [89]. Ehhez $x_{V,F}$ egy hagyományos előre- és visszavetítéssel kapható meg az előző iteráció koncentrációbecsléséből kiindulva.

A teljes dinamikus rekonstrukciós eljárást a 2. algoritmus foglalja össze.

Algorithm 2 A teljes dinamikus ML-EM rekonstrukciós eljárás

```
1: procedure DINAMIKUS ML-EM REKONSTRUKCIÓ
2:   for  $i = 1 \dots N_{iteráció}$  do
3:     for  $F = 1 \dots N_{időkeret}$  do                                     ▷ időkeretek közti iterálás
4:       for  $V = 1 \dots N_{voxel}$  do in parallel                         ▷ kinetikus modell kiértékelése
5:          $\tilde{x}_{V,F} \leftarrow \int_{t_F}^{t_{F+1}} K(\mathbf{p}_V, t) e^{-\lambda t} dt$ 
6:       end for
7:       for  $L = 1 \dots N_{LOR}$  do in parallel                             ▷ előrevetítés
8:          $\tilde{y}_{L,F} \leftarrow \sum_V \mathbf{A}_{L,V} \tilde{x}_{V,F}$ 
9:       end for
10:      for  $V = 1 \dots N_{voxel}$  do in parallel                         ▷ visszavetítés
11:         $x_{V,F} \leftarrow \tilde{x}_{V,F} \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L}{\tilde{y}_L}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V}}$ 
12:      end for
13:    end for
14:    for  $V = 1 \dots N_{voxel}$  do in parallel                             ▷ paraméterillesztés
15:       $\mathbf{p}_V \leftarrow$  A 2.12 egyenlet megoldása
16:    end for
17:  end for
18: end procedure
```

3. fejezet

A vérbemeneti függvény illesztése

Dinamikus PET rekonstrukciók során a voxelek idő-aktivitás függvényének leírása egy előre kiválasztott kinetikus modellel történik. A különböző lehetséges modelleknek egy közös paramétere a vérbemeneti függvény (BF), amely azt jellemzi, hogy a mérés egy tetszőleges időpillanatában mennyi olyan nyomjelző található a vérben, amely képes felszívódni a szövetekbe. Ezt a koncentrációt ismerni kell a voxelaktivitás kvantitatív kiértékeléséhez, következésképpen a teljes rekonstrukciós folyamat során szükség van rá.

A BF mérhető úgy, hogy artériás katéterezéssel folyamatos vérmintákat veszünk a páciensből [74, 79]. Ez azonban invazív eljárás, amely számos szövődménnyel járhat [61, 10]. Magának a katéternek a behelyezése is egészségügyi kockázatokat hordoz [20], továbbá a kellemetlen érzés elriaszthatja a betegeket a PET vizsgálatban való részvételtől. A vér begyűjtése, valamint későbbi feldolgozása bonyolult és hibaérzékeny, ráadásul extra klinikai személyzetet igényel, akik ez idő alatt radioaktív sugárzásnak vannak kitéve. Mindezek miatt a szükséges vérminták számát minél jobban le kell csökkenteni.

Ebben a fejezetben olyan alternatív módszerek kerülnek bemutatásra a BF meghatározásához, amelyek nem igényelnek gyakori vérmintát a páciensről. Ezután egy új és még hatékonyabb megoldást javaslunk, amely jellegét illetően az ismertetett megközelítések egyfajta kombinációja, de azokon felül egy korszerű mély neurális hálóval is kiegészül. Ennek a hálónak az architektúrája a szakirodalom alapos tanulmányozása után került kiválasztásra, amit ezután a hiperparaméterek gondos finomhangolása követett.

3.1. Kapcsolódó munkák

Egészen az 1990-es évektől kezdve még napjainkig is egy nyitott és aktívan kutatott kérdés, hogy hogyan lehetne minimalizálni a vérbemeneti függvény meghatározásához szükséges vérminták számát [24, 9, 22]. Ez idő alatt három fő megközelítés terjedt el: a populáció-alapú, a képalapú, valamint a modellalapú módszer.

3.1.1. Populációalapú bemeneti függvény

A *populációalapú bemeneti függvény* megközelítés [103, 81] azt feltételezi, hogy a BF alakja megközelítőleg azonos azon pácienseknél, akik ugyanolyan nyomjelzőanyag és injekciós protokoll alkalmazásával kerülnek kivizsgálásra. Ebből kifolyólag a BF-et csak néhány betegnél kell pontosan kimérni, hogy meg tudjunk határozni egy átlagos görbét. A későbbi vizsgálatoknál már csak ezt a populációra jellemző függvényt kell skálázni egy konstans szorzótényezővel, amely korrigál az adott páciens egyedi paramétereire, vagyis figyelembe veszi például a korát, a nemét, a testsúlyát, illetve a befecskendezett nyomjelző mennyiségét. (Ez a görbe alakján viszont nem változtat.) A skálázás különböző heurisztikák alapján is beállítható, azonban néhány valódi vérmintával pontosabb becslést kaphatunk.

Bár ez a módszer sok esetben jó közelítést ad, előfordulhat, hogy az adott páciens vérbemeneti függvénye jelentősen eltér az átlagtól, különösen akkor, ha egy betegség vagy annak kezelése megváltoztatja a nyomjelző anyagcseréjét. Az ilyen eseteknél a populáció-alapú eljárás nem elég rugalmas.

3.1.2. Képalapú bemeneti függvény

A képalapú bemeneti függvény megközelítés [101] a $C_W(t)$ teljes vérkoncentráció függvényt számolja ki az úgynevezett *vérvoxel*ek rekonstruált aktivitásgörbéiből. Vérvoxelnek azokat a voxelket nevezzük, amelyek feltételezhetően teljes egészében vérből állnak, mivel a szívüregből, az aortából, vagy más, az adott PET képen látható nagyobb artériás területből lettek mintavételezve. A teljes vérkoncentráció függvényből a vérbemeneti függvény az alapján határozható meg, hogy az egyensúlyi állapotba kerülést követően a nyomjelző hogyan oszlik meg a vérplazma és a vörösvérsejtek között [70, 67].

A képalapú módszer a katéteres vérvétel egy neminvaszív alternatívája a BF megállapításához, azonban számos nehézséget is felvet, amelyeket kezelni kell a klinikai gyakorlatban való alkalmazás előtt [101]. Például vérvoxel pontos szegmentálását teszi szükségessé, ami problémát jelenthet preklinikai állatkísérletek esetén, ahol a kis testméret miatt a kizárólagosan vért tartalmazó voxel számja meglehetősen korlátozott. Az időkeretek hosszával kapcsolatban is nehézségek lépnek fel: a mérés elején a BF értéke gyorsan nő, majd hirtelen le is esik, így kezdetben nagyon rövid (legfeljebb 1–2 másodperces) időkeretek szükségesek a görbe csúcsának rögzítéséhez [9]. Ennyi idő alatt viszont általában csak kevés fotonbecsapódás észlelhető, ami rossz jel-zaj arányt eredményezhet. Ezenkívül a képalapú módszer csak bizonyos nyomjelző anyagok esetén kivitelezhető, és még akkor is a legtöbb esetben kell néhány valódi vérminta a kalibráláshoz [101]. Egyes állapotok is befolyásolhatják a képalapú becslés megbízhatóságát: például az érgyulladás a BF jelentős túlbecsülését okozhatja, ugyanis a gyulladt sejtek rendkívül gyorsan magukba szívják a nyomjelzőt.

A képalapú eljárás másik nagy problémája a parciálistérfogathatás [87]. Az artériákat általában vénák kísérik, és tekintettel a két struktúra vékonyságára, valamint a PET képalkotás viszonylag alacsony felbontására, a rekonstruált képen gyakran átterjed az aktivitás az érpár tagjai között. Ez azt jelenti, hogy az artériában keringő nyomjelző hibásan megnöveli a vénákban rekonstruált aktivitást, illetve fordítva. Ez rontja a BF becslésének minőségét, különösen az olyan nyomjelző anyagok esetén, amelyek lassan ürülnek ki a szövetekből, mivel ekkor a vénás aktivitás magas lesz, így jelentősen torzítja az artériában számolt értékeket. A parciálistérfogathatás korrigálására különböző megoldások léteznek, úgymint a faktoranalízis [2], a nemnegatív mátrix faktorizáció [65], a független komponens analízis [69, 8], valamint a multimodális korrekció [25, 43, 49]. A legtöbb módszer azonban továbbra is valódi vérmintákat igényel a kalibráláshoz a skálatényező határozatlansága miatt. Vannak teljesen vérmentes megoldások is [4, 7, 15], viszont ezek nem robusztusak, és súlyos hibákat véhetnek a BF becslésében [101, 8, 102]. A görbe csúcsát különösen nehezen tudják közelíteni, ezt akár négyszeres mértékben is alulbecsülhetik [59].

3.1.3. Modellalapú bemeneti függvény

A populáció- és a képalapú megközelítések először a BF-et határozzák meg, és csak ezután hajtják végre a kinetikus paraméterek rekonstrukcióját. Lehetőség van azonban a BF és a kinetikus paraméterek egyidejű becslésére is [22, 28]. Mivel a vérben található nyomjelző is az áramlás, a diffúzió és a metabolizmus kinetikai törvényeit követi, a görbéjének leírására egy újabb kinetikus modell, ezáltal egy explicit algebrai kifejezés adható. A feladat ekkor a BF modellparamétereinek a fiziológiai paraméterekkel párhuzamos finomhangolása.

Feng és mtsai. [22] öt különböző matematikai alakot értékelték ki a BF-görbe leírására. Azt találták, hogy egy negyedrendű exponenciális formula egy ismételt sajátértékpárral a legalkalmasabb a vérbemeneti függvény kinetikájának kifejezésére:

$$C_p(t) = A_1(t - \tau)e^{-\beta_1(t-\tau)} + \sum_{j=2}^3 A_j \left(e^{-\beta_j(t-\tau)} - e^{-\beta_1(t-\tau)} \right), \quad (3.1)$$

ha $t > \tau$, a nyomjelző befecskendezésének időpillanata, egyébként pedig $C_p(t) = 0$. A meghatározandó modellparaméterek: $(A_1, A_2, A_3, \beta_1, \beta_2, \beta_3)$.

Modellalapú megközelítésnél sem állapítható meg egyértelműen a BF skálafaktora. Például kompartmentanalízis és Feng-modell alkalmazásakor ugyanaz a TAC áll elő az a_1, a_2, \dots, a_n szövetparaméterek leskálázása és az A_1, A_2, A_3 BF-paraméterek ezzel párhuzamos felskálázása esetén. A helyes skálafaktor néhány vérminta alapján adható meg [23].

3.2. Javasolt módszer

Az általunk javasolt megoldás a képalapú és a modellalapú megközelítést kombinálja. A képalapú módszerhez hasonlóan vérvoxelek azonosítására van szükség, azonban esetünkben se nem precíz, se nem teljes szegmentáció nincs megkövetelve. (Ugyanakkor minél több vért tartalmaznak a kiválasztott voxelek, annál pontosabb az eredménye.) Eljárásunk emellett modellalapúnak is minősíthető, mivel a Feng-modellt és a párhuzamos paraméterbecslés technikáját alkalmazzuk a BF-görbe meghatározásához.

A 2.4 egyenletet továbbalakítva az n -szövetes kompartmentmodell TAC képlete:

$$\mathcal{K}(\mathbf{p}_V, t) = f_V C_W(t) + (1 - f_V) \left(\epsilon(t) \sum_{i=1}^n c_i e^{-\alpha_i t} \right) * C_p(t), \quad (3.2)$$

ahol a cél a $\mathbf{p}_V = (f_V, c_1, \dots, c_n, \alpha_1, \dots, \alpha_n)$ paramétervektorok meghatározása. A fent látható algebrai alak azonban nem optimális a görbeillesztéshez, ugyanis a TAC a \mathbf{p}_V vektortól nemlineárisan függ [88].

Tegyük fel, hogy a $C_W(t)$ teljes vérkoncentráció függvény kifejezhető a vérbeviteli függvényből egy ismert, nyomjelzőanyag-függő γ korrekciós faktor segítségével, a következő módon: $C_W(t) = \gamma C_p(t)$. Hatékonyabb görbeillesztés érhető el, ha a 3.2 egyenlet helyett egy azzal egyenértékű matematikai formát használunk [44, 39]:

$$\mathcal{K}(\mathbf{p}_V, t) = f_V^* C_p(t) + \left(\epsilon(t) \sum_{i=1}^n a_i e^{-\alpha_i t} \right) * C_p(t), \quad (3.3)$$

ahol $f_V^* = \gamma f_V$ és $a_i = (1 - f_V) c_i$ ($i = 1 \dots n$). Ebben az esetben az f_V^*, a_1, \dots, a_n paraméterek már lineárisak, amennyiben az $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ exponenciális kitevőket rögzítjük [88]. Ekkor a K_1, k_2, k_3, k_4 kinetikus mikroparaméterek, valamint a K_i, V_d makroparaméterek a következőképpen számíthatók ki [44]:

$$K_1 = \frac{a_1 + a_2}{1 - f_V}, \quad (3.4)$$

$$k_2 = \frac{a_1 \alpha_1 + a_2 \alpha_2}{a_1 + a_2}, \quad (3.5)$$

$$k_3 = \frac{a_1 a_2 (\alpha_1 - \alpha_2)^2}{(a_1 + a_2)(a_1 \alpha_1 + a_2 \alpha_2)}, \quad (3.6)$$

$$k_4 = \frac{a_1 \alpha_2}{k_2}, \quad (3.7)$$

$$K_i = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}, \quad (3.8)$$

$$V_d = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right). \quad (3.9)$$

A 3.3 egyenletből látható, hogy a vérbemeneti függvény meghatározása egy inverz feladat: a rekonstrukció során $\mathcal{K}(t)$ különböző térrészekben és időintervallumokra vett integráljára vannak becsléseink, és ezekből kell azonosítani $C_p(t)$ -t. Ez a probléma rosszul kondicionált, mivel a szövet- és a BF-paraméterek számos különböző kombinációja eredményezhet ugyanolyan TAC-ot, vagyis mind az exponenciális kitevők, mind a lineáris tagok származhatnak a vérből és a szövet impulzusválaszából is. Tulajdonképpen ha $\alpha_i \rightarrow \infty$, akkor $e^{-\alpha_i t} \rightarrow \delta(t)$, így $a_i e^{-\alpha_i t} \rightarrow f_V^* \delta(t)$, vagyis a voxel vérrészének hozzájárulása a szövetrésztől is előállítható. Ez a többértelműség feloldható, ha azonosítani tudunk néhány olyan voxel, amelyek teljes egészében vérből állnak ($f_V = 1$), valamint néhányat, amelyeket teljes egészében szövet alkot ($f_V = 0$). Ez azonban a gyakorlatban ritkán lehetséges a PET viszonylag nagy voxelméretének és az emberi test összetett szerkezetének köszönhetően, így a mi módszerünk is igényel néhány vérmintát a páciensről.

A vérbemeneti függvény modellalapú számítása egy „tyúk vagy a tojás” jellegű probléma. Ahhoz, hogy meghatározzuk a voxel TAC-okat, amelyekből a BF kinyerhető, tomográfiai rekonstrukciót kell végrehajtani. Ennek során azonban minden iterációban szükség van a BF értékére, hogy a TAC-okat illeszteni tudjuk. Ez az ellentét a BF és a voxelek kinetikus paramétereinek egyidejű becslésével oldható fel [22]. Az ilyen optimalizálási feladatoknál azonban kulcsfontosságú, hogy a kezdeti érték a valódi megoldástól ne essen messze, ugyanis ellenkező esetben könnyen lokális szélsőértékbe ragadhatunk. Különösen fontos jó induló értéket találni a BF paramétereikhez, mivel a vérbemeneti függvénytől mind a voxel TAC-ok, mind a mért becsapódási események nagymértékben függenek, amint az a következő fejezetben levezetésre kerül.

3.2.1. A voxel TAC-ok és a mért LOR-események függése a BF-től

A V voxelben az F időkeretben várható radioaktív bomlások számát a 2.7 egyenlet időintegrálja fejezi ki. Az integrandus primitív függvénye:

$$\begin{aligned} I(t) &= \int \left(\left(\epsilon(t) \sum_{i=1}^n a_i e^{-\alpha_i t} \right) * C_p(t) \right) e^{-\lambda t} dt \\ &= \sum_{i=1}^n a_i \left(A_1 H_i(t) + \sum_{j=2}^3 A_j (G_{ij}(t) - G_{i1}(t)) \right), \end{aligned} \quad (3.10)$$

ahol, az $\alpha_i^* = \alpha_i + \lambda$ és a $\beta_j^* = \beta_j + \lambda$ jelöléseket használva,

$$G_{ij}(t) = \int \left(\epsilon(t) e^{-\alpha_i t} * \epsilon(t) e^{-\beta_j t} \right) e^{-\lambda t} dt = \frac{e^{-\alpha_i^* t} / \alpha_i^* - e^{-\beta_j^* t} / \beta_j^*}{(\alpha_i^* - \beta_j^*)}, \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned} H_i(t) &= \int \left(\epsilon(t) e^{-\alpha_i t} * \epsilon(t) t e^{-\beta_1 t} \right) e^{-\lambda t} dt \\ &= \frac{e^{-\beta_1^* t} / \beta_1^* - e^{-\alpha_i^* t} / \alpha_i^* - (\alpha_i^* - \beta_1^*) (t + 1 / \beta_1^*) e^{-\beta_1^* t} / \beta_1^*}{(\alpha_i^* - \beta_1^*)^2}. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Az $I(t)$ primitív függvényből a voxel TAC a következőképpen számítható ki:

$$\tilde{x}_F(\mathbf{p}_V) = f_V \int_{t_F}^{t_{F+1}} C_W(t) dt + I(t_{F+1}) - I(t_F). \quad (3.13)$$

Megfigyelhető, hogy minden TAC a $te^{-\beta_1^*t}, e^{-\beta_1^*t}, e^{-\beta_2^*t}, e^{-\beta_3^*t}$ függvények súlyozott összege, valamint tartalmazza az $e^{-\alpha_i^*t}$ exponenciálisokat is. Ugyanakkor a tomográf által mért fotonbecsapódások a voxel TAC-ok súlyozott összegéből származnak (2.10 egyenlet). Következésképpen minden egyes LOR eseménygörbe szintén a $te^{-\beta_1^*t}, e^{-\beta_1^*t}, e^{-\beta_2^*t}, e^{-\beta_3^*t}$ függvények súlyozott összege, továbbá magába foglal egy nagy, LOR-specifikus keveréket az $e^{-\alpha_i^*t}$ exponenciálisokból. Ez azt mutatja, hogy a $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ BF-paraméterek nagyban befolyásolják mind a voxel TAC-ok, mind a mért eseménygörbék alakját, ezért kulcsfontosságú jó becslést találni rájuk. Megjegyzendő, hogy az A_1, A_2, A_3 lineáris BF-paraméterek is jelen vannak a TAC-okban és a szinogramadatokban is, azonban ezek elsősorban csak a skálázásra vannak hatással, a görbék alakját csak korlátozott mértékben befolyásolják, a relatív arányaik révén. Mivel a skálázást egyszerűen be lehet állítani vérminták alapján, ha a függvény alakja már ismert, ezért az elsődleges cél a β_1, β_2 és β_3 kitevők meghatározása.

Ha az exponenciálisok helyett szinuszfüggvények lennének, akkor a vérbemeneti függvény nemlineáris paramétereinek meghatározása kézenfekvő lenne: először a jel Fourier-transzformáltját kéne kiszámítani, majd a három legnagyobb domináns frekvencia adná a $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ kitevőket. Sajnos ez a módszer nem alkalmazható exponenciálisok esetén, mivel azok nem ortogonálisak. Számos megoldás létezik exponenciálisok összegének illesztésére [47, 30], azonban ezek bonyolultak, ráadásul nem tudják kezelni a $te^{-\beta_1^*t}$ alakú tagokat.

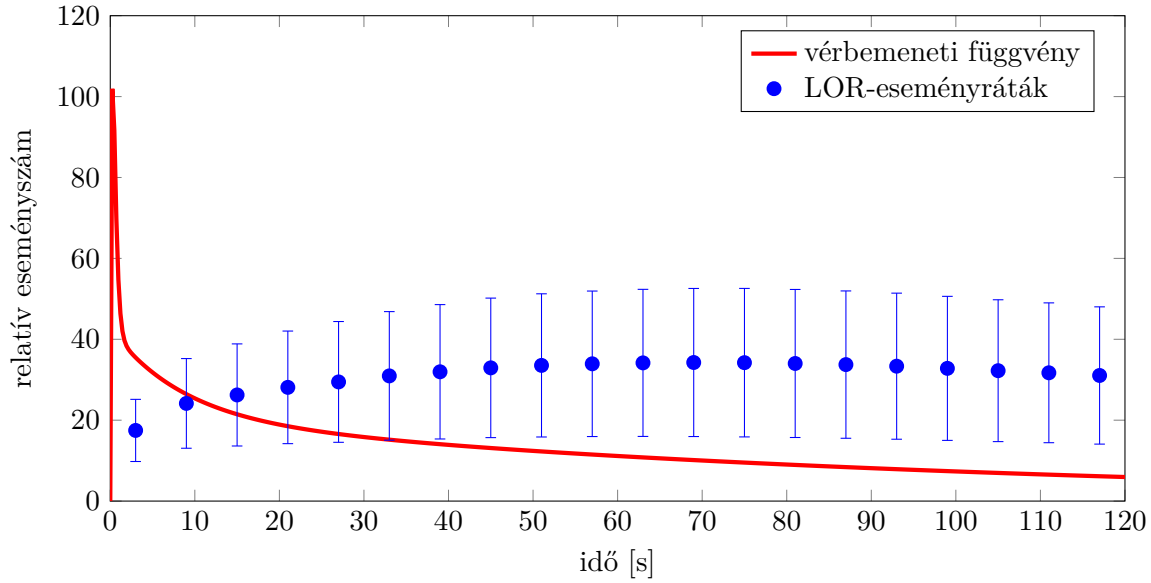
Még ha sikerül is kinyerni az exponenciálisokat a szinogramból, a vérbemeneti függvény meghatározása a kapottakból nem egyszerű feladat. A 3.1 ábra a mért becsapódási események és a BF dinamikáját hasonlítja össze a 3.3.2 fejezetben bemutatott 2D rekonstrukciós szimulációból. Jóllehet a BF be van ágyazva a becsapódási rátákba, konvolúciókon és átlagoláson megy keresztül, melynek következtében az eseménygörbék csak később és kisebb mértékben csúcsosodnak ki, mint a BF. Ebből kifolyólag a $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ kitevőknek a szinogramból való kinyerése a paraméterek jelentős alábecsléséhez vezethet.

Ezen okok miatt egy általánosabb megoldás mellett döntöttünk: egy mély neurális hálózatot alkalmazunk. Ez nemcsak a kitevőknek a szinogramból való kinyerését teszi lehetővé, hanem a lineáris paraméterek relatív arányaira is jó becslést ad. Ezt követően a lineáris paraméterek pontosabb közelítése egy rendszerszintű skálafaktor illesztésével érhető el, amely a vizsgált objektum és a mérőeszköz egyedi jellemvonásait foglalja magába.

Kiemelendő, hogy jelen esetben nem a paraméterek precíz meghatározása a célunk, hanem csak egy, a valódi megoldástól nem messze eső kezdeti értéket kell találni, amely felhasználható az iteratív rekonstrukciós eljárás inicializálásához.

3.2.2. Neurális háló a vérbemeneti függvény paramétereinek becslésére

A képalapú módszerhez hasonlóan első lépésként a túlnyomórészt vérből álló voxeleket, másnéven vérvoxeleket kell kijelölni. Ezt követően meghatározzuk az összes olyan LOR-t, amely átmegy valamelyik vérvoxelen. Ezeknek az eseménygörbéit átlagoljuk, mindegyiket súlyozva annak a valószínűségével, hogy egy, a megfelelő vérvoxelből indított fotonpár az adott LOR-ban kerül érzékelésre, vagyis az $A_{L,V}$ rendszermátrix-elemmel. A neurális háló bemenete az így kapott átlagos eseménygörbe, másnéven véreseménygörbe, amelyből a BF-paramétereket kell megbecsülni. A bemeneti adatok előállításának teljes módszerét a 3. algoritmus mutatja be. Megfigyelhető, hogy a véreseménygörbe normalizálásra került, hogy 1-re összegződjön ki. Ekkor ugyanis a háló a görbe alakjára összpontosít és a függvénytípus esetleges különböző skálázása nem nehezíti meg a tanulást. Azt találtuk, hogy ez nagymértékben javítja a becslések megbízhatóságát.



3.1. ábra. A LOR-eseménygörbék és a vérbemeneti függvény (BF) dinamikájának összehasonlítása, a 3.3.2 fejezetben bemutatott 2D rekonstrukciós szimulációból. A kék görbe a becsapódási események számát mutatja LOR-onként és időegységenként, hibasávokkal felüntetve a szórás negyedrésztét. A piros görbe a valódi BF-görbét mutatja. Megfigyelhető, hogy a LOR-eseménygörbe később és kisebb mértékben csúcsosodik ki, mint a BF-görbe.

Algorithm 3 A BF kitevőit becsülő neurális háló bemeneti adatainak előállítására

```

1: function VÉRESEMÉNYGÖRBE KISZÁMÍTÁSA
2:   Vérvoxel = Vérvoxel azonosítása a vizsgált térfogatban
3:   Véreseménygörbe = zeros[ $N_{időlépés}$ ]
4:   Súlyösszeg = 0
5:   Eseményösszeg = 0
6:   for all  $V$  voxel  $\in$  Vérvoxel do
7:     for all  $L$  LOR do
8:       if  $A_{L,V} > 0$  then ▷ ha az  $L$  LOR áthalad a  $V$  voxelen
9:         for  $t = 1 \dots N_{időlépés}$  do ▷ iterálás a teljes mérési időn
10:          Véreseménygörbe[ $t$ ] +=  $A_{L,V} * y_L[t]$ 
11:          Súlyösszeg +=  $A_{L,V}$ 
12:        end for
13:      end if
14:    end for
15:  end for
16:  for  $t = 1 \dots N_{időlépés}$  do
17:    Véreseménygörbe[ $t$ ] /= Súlyösszeg
18:    Eseményösszeg += Véreseménygörbe[ $t$ ]
19:  end for
20:  for  $t = 1 \dots N_{időlépés}$  do
21:    Véreseménygörbe[ $t$ ] /= Eseményösszeg
22:  end for
23:  return Véreseménygörbe
24: end function

```

Az architektúrát tekintve először egy konvolúciós neurális hálózatot (convolutional neural network, CNN) vizsgáltunk, mivel ez híres arról a képességéről, hogy hasznos jellemvonásokat tud kinyerni a bemeneti adatokból, aminek köszönhetően rendkívül jó teljesítményt ér el számos különböző feladatban [55, 50]. A konvolúciós rétegek azonban nem tudják megjegyezni a korábban látott mintákat, következésképp nehezen képesek ráérezni az összefüggésre az idő-aktivitás adatok és a mögöttes vérbemeneti függvény között.

A visszacsatolt neurális hálózat (recurrent neural network, RNN) a hálóarchitektúrák egy másik típusa, amely képes a múltbeli információk megjegyzésére, ezáltal különösen alkalmas idősorok elemzésére [26, 83]. A legjobb eredményeket ezen a területen általában az RNN két kifinomult változata éri el [13, 100]: a *long-short term memory* (LSTM) [37], valamint a közelmúltban javasolt *gated recurrent unit* (GRU) modellek [11].

Általánosságban elmondható, hogy a CNN kiváló a hierarchikus reprezentációk tanulásában, míg az RNN erőssége a szekvenciális kapcsolatok modellezésében rejlik [100]. A két architektúra előnyei egyetlen, konvolúciós visszacsatolt neurális hálóban (CNN-RNN) ötvözhető, amely az eddigi vizsgálatok alapján kiemelkedő hatékonyságot ér el [82, 98, 60].

Egy további javítási lehetőség a kétirányú visszacsatolt kapcsolatok bevezetése [85]. A kétirányú RNN (bidirectional RNN, BRNN) két egyirányú RNN-ből épül fel: egy előreirányú hálózatból, amely a múlttól a jövő felé propagálja az információt, valamint egy visszairányúból, amely a bemeneti adatsor megfordított másolatán tanul, így a jövőtől a múlt felé továbbít ismereteket. A kimenet előállításakor mindkét irányú információ rendelkezésre áll, ami nagyobb kontextust biztosít a hálónak, ezáltal megkönnyíti a tanulást [29].

Jelen TDK dolgozatban egy CNN-BRNN modellt javasolunk a vérbemeneti függvény paramétereinek becslésére. A teljes architektúrát a 3.3.1 fejezet mutatja be, ahol különböző rétegekombinációk és hiperparaméter-választások kerülnek kivizsgálásra a feladathoz legalkalmasabb modell meghatározása érdekében.

3.3. Eredmények és diszkusszió

Ebben a szakaszban a javasolt vérbemenetifüggvény-illesztési eljárást elemezzük. Elsőként különböző hálóarchitektúrákat és hiperparaméter-választásokat vizsgálunk meg (3.3.1 fejezet). A legjobb eredményt adó modell kiválasztását követően a javasolt illesztési technikát egy 2D rekonstrukcióban értékeljük ki (3.3.2 fejezet).

3.3.1. Neurális háló optimalizálása

A 3.2.2 fejezetben neurális háló alkalmazását javasoltuk a vérbemeneti függvény paramétereinek idő-aktivitás adatsorokból való megbecsülésére. Ehhez egy kétirányú visszacsatolt architektúrát használtunk, amelyet előfeldolgozás céljából konvolúciós rétegek előznek meg (CNN-BRNN felépítés). A modell Pythonban lett impelmentálva, a Keras mélytanuló API [12] segítségével, TensorFlow backenddel [1].

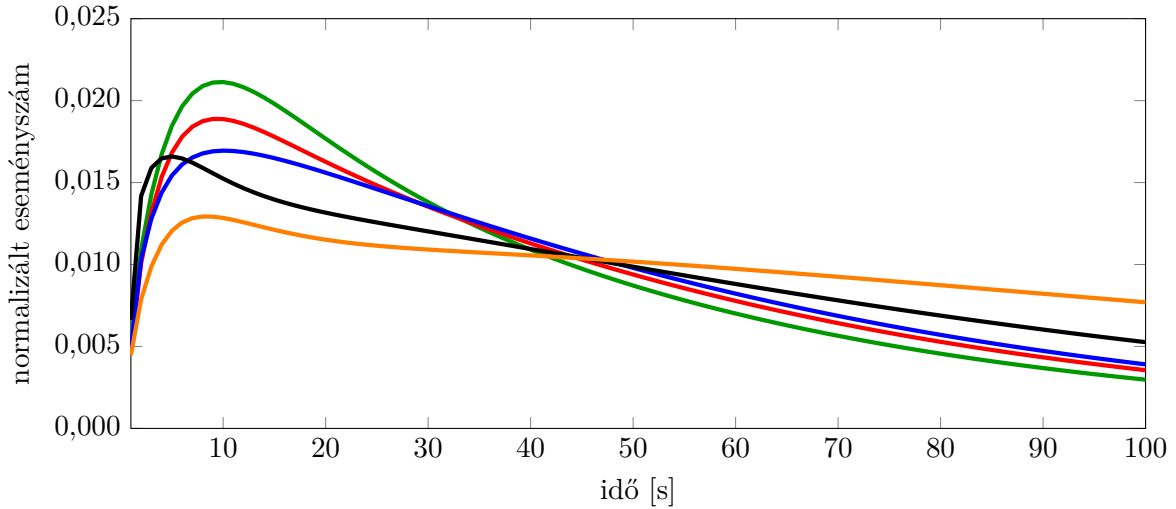
3.3.1.1. Adathalmaz

A háló véletlen paraméterezéssel szimulált véresemenygörbéken lett tanítva. Minden mintához elsőként 1024 voxel TAC-ot generáltunk a kétszövetes kompartmentmodell koncentrációfüggvényének kiértékelésével (3.3 egyenlet, $n = 2$ szövetkompartmentet feltételezve), véletlenszerűen választott paraméterértékekkel:

$$\mathcal{K}(\mathbf{p}_V, t) = f_V^* C_p(t) + \left(\epsilon(t) \sum_{i=1}^2 a_i e^{-\alpha_i t} \right) * C_p(t),$$

Paraméter	Várható érték	Szórás
a_1	100	20
a_2	10	0,2
α_1	0,20	0,05
α_2	0,02	0,005
A_1	767,3	360,0
A_2	27,42	7,48
A_3	29,13	5,22
β_1	4.195	1.380
β_2	0,232	0,112
β_3	0,0165	0,0076

3.1. táblázat. Az adatgenerálás során használt normális eloszlások várható értéke és szórása. A vérbemeneti függvény paraméterértékei Feng és mtsai. [22] mérésein alapulnak.



3.2. ábra. Példák a generált véreseménygörbékre

ahol a vérbemeneti függvény leírására a Feng-modell használtuk (3.1 egyenlet):

$$C_p(t) = A_1(t - \tau)e^{-\beta_1(t-\tau)} + \sum_{j=2}^3 A_j \left(e^{-\beta_j(t-\tau)} - e^{-\beta_1(t-\tau)} \right),$$

továbbá az $(a_1, a_2, \alpha_1, \alpha_2)$ szövetparaméterek, valamint az $(A_1, A_2, A_3, \beta_1, \beta_2, \beta_3)$ BF-paraméterek a 3.1 táblázatban összefoglalt normális eloszlásokból lettek mintavételezve. A vérhányad paraméter a $[0; 1]$ intervallumban egyenletes valószínűséggel került kiválasztásra, és ha 0,8 fölött volt, akkor a voxel vérvoxelnek lett jelölve.

Ezt követően 4096 LOR-t szimuláltunk a generált TAC-ok előrevetítésével. Minden V voxel és L LOR pároshoz az $A_{L,V}$ rendszermátrix-elemet a $[0; 1]$ intervallumból véletlenszerűen jelöltük ki, majd a LOR-eseménygörbét a TAC-ok megfelelő rendszermátrix-elemekkel súlyozott összegéből számoltuk (2.1 egyenlet). Végeztük a véreseménygörbét a 3. algoritmusnak megfelelően határoztuk meg. A 3.2 ábra öt példát mutat a generált véreseménygörbékre.

A teljes szimulációs idő 120 másodperc volt, amely alatt az eseménygörbe 100 egyenletesen elosztott időpillanatban került kiértékelésre. Ez a 100 időlépés képezte a háló bemenetét. A célváltozókat, vagyis a BF valódi paramétereit külön-külön normalizáltuk a $[0; 1]$ tartományba. Vizsgáltunk normalizálás helyett sztenderdizálást is (az adatok 0 várható értékűvé és 1 szórásúvá transzformálását), azonban ez nagyobb hibát eredményezett.

A hiperparaméter-optimalizációhoz egy 50 000 mintából álló adathalmazt alkalmaztunk, míg a végső modell 1 000 000 mintán lett tanítva. Mindkét esetben az adatok 70%-át tanításra, 15%-át validációra és a maradék 15%-át tesztelésre használtuk.

3.3.1.2. Hálóarchitektúra

A háló CNN-BRNN architektúrájú: a bemeneti adatokból konvolúciós rétegek nyerik ki a jellemzőket, majd ezek időbeli értelmezését kétirányú visszacsatolt rétegek végzik.

A bemenet egy 100 időlépésből álló egyváltozós idősor. Ez 1D konvolúciós rétegek csökkenő kernelablakméretű sorozatába kerül, a jellemzők különböző nagyságú kontextusból való kiragadása érdekében. A hiperparaméter-optimalizáció során a konvolúciós rétegek számát a $[0; 5]$ tartományból mintavételeztük. Az i -edik réteg kernelmérete:

$$\max \left(\frac{\text{MaximálisKernelméret}}{i}, 2 \right),$$

ahol *MaximálisKernelméret* a $[2; 64]$ tartományból kerül ki. Minden konvolúciós réteg nullákkal egészíti ki a kimenetét, hogy ugyanolyan széles legyen, mint a bemenete. Ezután térbeli dropout [92] kerül alkalmazásra a túlillesztés elkerülése érdekében. A tanult szűrők száma a $[2; 256]$ intervallumból véletlenszerűen van kiválasztva és ugyanaz minden rétegnél. Az utolsó konvolúciós réteg után maximum poolingot alkalmazunk a látens reprezentáció lemintavételezésére, hogy a háló csak a legfontosabb jellemzőket tartsa meg.

A konvolúciós blokkot a neurális háló legfontosabb része, a kétirányú visszacsatolt rétegek követik. A kétirányú architektúra biztosítja, hogy a bemeneti sor minden egyes időlépésében a modell mind a múltból, mind a jövőből információt tudjon szerezni. Ezt úgy érjük el, hogy két RNN-t tanítunk egyetlen rétegben, az egyiket előre felé és a másikat visszafelé a bemeneten, majd ezek kimeneteit összefűzzük. A visszacsatolt egységek típusait illetően az LSTM-eket és a GRU-kat tanulmányoztuk, ahogy azt a 3.2.2 fejezetben is javasoltuk. (A hálóban vagy minden visszacsatolt egység LSTM, vagy mindegyik GRU volt, ezek keverését nem vizsgáltuk.) A kétirányú rétegek száma a $[0; 10]$ tartományból kerül ki, míg az RNN-enkénti visszacsatolt egységek számát a $[16; 128]$ intervallumból mintavételezzük. (Az összefűzés következtében a teljes kétirányú rétegben duplaannyi, vagyis $[32; 256]$ egység van.) Az általánosítási képesség javítása érdekében minden RNN-en mind hagyományos, mind visszacsatolt dropoutot is alkalmazunk.

A háló végén teljesen összekötött (fully connected, FC) rétegek transzformálják a jellemzőket egy látens térbe, ahonnan könnyebb a kimenet becslése [82]. A rétegek száma a $[0; 10]$, míg a rétegenkénti neuronok száma a $[16; 256]$ intervallumból kerül ki. Minden FC réteg után dropoutot alkalmazunk, hogy ritkítást vezessünk a modellbe, ezáltal megakadályozzuk a túlillesztést. Minden hagyományos, térbeli és visszacsatolt dropout rátája a $[0; 0, 3]$ tartományból van választva. Végezetül egy hat neuronból álló teljesen összekötött réteg becsüli meg a vérbemeneti függvény hat modellparaméterét.

Minden réteg ReLU aktivációt [71], He uniform súlyinicializációt [34], továbbá L2 súlyregularizációt használ, melynek büntetőparamétere a $[10^{-10}; 10^{-5}]$ tartományból kerül ki. Az RNN rétegeknél visszacsatolt súlyregularizációt is alkalmaztunk, melynek büntetőparaméterét a $[10^{-5}; 10^{-3}]$ intervallumból mintavételezzük. A hiperparamétereket és azok vizsgált tartományait a 3.2 táblázat foglalja össze.

Paraméter	Minimum	Maximum
CNN rétegek száma	0	10
CNN rétegenkénti szűrők száma	2	257
CNN maximális kernelméret	2	64
CNN súlyregularizáció (L2)	10^{-10}	10^{-5}
CNN térbeli dropout rátája	0	0,3
RNN rétegek száma	0	5
RNN rétegenkénti egységek száma	16	128
RNN súlyregularizáció (L2)	10^{-10}	10^{-5}
RNN visszacsatolt súlyregularizáció (L2)	10^{-5}	10^{-3}
RNN dropout rátája	0	0,3
RNN visszacsatolt dropout rátája	0	0,3
FCN rétegek száma	0	10
FCN rétegenkénti neuronok száma	16	256
FCN súlyregularizáció (L2)	10^{-10}	10^{-5}
FCN dropout rátája	0	0,3

3.2. táblázat. A CNN-BRNN háló hiperparamétereit és azok vizsgált tartományait. A mintavételezés minden esetben egyenletes volt az alsó és a felső határ között (balról zárt, jobbról nyílt intervallumként értelmezve).

3.3.1.3. Tanítás

A bemutatott modellt 100 iteráción keresztül tanítottuk a NAdam optimalizálóval [18], $\alpha = 0,001$ tanulási rátát és 64-es batchméretet használva. A visszacsatolt rétegek hajlamosak voltak a felrobbanó gradiens problémájára, amint azt sok más tanulmányban is megfigyelték [73, 26, 83]. Ennek elkerülése érdekében gradiens vágást (gradient clippinget) [73] alkalmaztunk, amely a deriváltakat a $[-1; 1]$ tartományban tartja. A tanítást a logaritmikus hiperbolikus koszinusz (log-cosh) hibafüggvénnyel hajtottuk végre, ami a becslési hiba hiperbolikus koszinuszának a logaritmusaként áll elő:

$$L(\tilde{y}, y) = \sum_{i=1}^n \log(\cosh(\tilde{y}_i - y_i)). \quad (3.14)$$

A $\log(\cosh(x))$ kis x értékek esetén nagyjából $\frac{x^2}{2}$ -el egyezik meg, míg nagy x -eknél ($|x| - \log(2)$)-el, vagyis a log-cosh az átlagos négyzetes hibához (mean squared error, MSE) hasonlóan viselkedik, de sokkal robusztusabb a helytelen predikciókkal szemben [91].

A hiperparaméter-optimalizációt Ray Tune-nal [56] végeztük, amely egy Python könyvtár neurálháló-tanításhoz és paraméterhangoláshoz. A Ray Tune automatikusan kezeli a modellek ellenőrzését és a TensorBoardba [90] való naplózásukat. Emellett csomagoló (wrapper) osztályokat is kínál különféle nyílt forráskódú optimalizálási könyvtárak köré a hatékony hiperparaméter-keresés elősegítése érdekében. A javasolt CNN-BRNN háló finomhangolására az SkoptSearch algoritmust választottuk, amely a Scikit-Optimize könyvtár [35] Bayesi optimalizációs eljárását csomagolja. A próbák ütemezését az Async Hyperband (ASHA) ütemezővel hajtottuk végre, amely párhuzamosságot és agresszív korai leállítást használ a nagyméretű hiperparaméter-optimalizálási problémák kezeléséhez [54].

3.3.1.4. Eredmények

Mind az LSTM, mind a GRU típussal 400 próbát hajtottunk végre, így összesen 800 tanítás futott le. A három legjobb modell paramétereit LSTM-eknél a 3.3 táblázat, míg GRU-knál a 3.4 táblázat foglalja össze. A tanító és a validációs halmazon kapott hibagörbét LSTM-eknél az F.1.1–F.1.2 ábrák, GRU-knál pedig az F.1.3–F.1.4 ábrák mutatják.

Általánosságban az LSTM hálózatok gyorsabban konvergálnak és kisebb hibát eredményeznek, mint a GRU-k. Ennek okán a következőkben részletesen csak az LSTM-ek eredményeit ismertetjük és a GRU modellek elemzésére kisebb hangsúlyt fektetünk.

Megfigyelhető, hogy a legjobb eredményeket az olyan LSTM hálók érték el, amelyek 1–2 visszacsatolt rétegből, 5–6 előfeldolgozó konvolúciós rétegből, majd egyetlen teljesen összekötött rétegből álltak. Sok (≥ 3) kétirányú LSTM réteg egymás után fűzése nemhogy nem javított, hanem egyenesen rontott az eredményeken, megerősítve a mély visszacsatolt architektúrák tanításának nehézségét.

Az L2 súlyregularizációt tekintve mindhárom rétegtípus esetén 10^{-7} nagyságrendbe eső büntetőtag bizonyult a legjobb választásnak, kivéve az RNN visszacsatolt regularizációjánál, ahol 10^{-4} körüli paraméterérték eredményezte a legalacsonyabb hibát.

A két legjobb modell konzisztenciát mutatott a konvolúciós rétegek szerkezetében, mivel mindkettőnél a rétegenkénti szűrők száma nagyjából 160, a maximális kernelméret pedig 13–14 volt. Ez a konfiguráció kivételesen hatékonynak mutatkozik, ezáltal jó kiindulópontként szolgálhat a későbbi vizsgálatokhoz.

Az RNN-rétegenkénti visszacsatolt egységek optimális száma nagy változatosságot mutatott, nem lehetett egyetlen legjobb választást felfedezni. Ugyanez vonatkozik a teljesen összekötött rétegekre is, ahol a három legjobb modell közül kettőben magas volt a neuronok száma (> 200), de a harmadikban csak 133 volt.

A visszacsatolt dropout rátái viszonylag magasak voltak, akár 0,3 körüli értékeket is felvettek, amikor is a visszacsatolt állapot majdnem minden harmadik egységben nullázva lett. Ezzel ellentétben az RNN-ek hagyományos dropout rátái nagyon alacsonyak voltak (10^{-2} nagyságrendűek), a teljesen összekötött rétegekéhez hasonlóan. A CNN-ek térbeli dropout rátái közepesen magasak, a $[0,1; 0,12]$ tartományban voltak.

Kiemelendő, hogy ezek a megfigyelések csak az LSTM modellekre érvényesek, a GRU hálózatok esetén más paraméterezés működött jól (lásd a 3.4 táblázatot). Azonban mivel a GRU-k jelentősen magasabb hibát eredményeztek, nem lettek részletesen elemezve.

Ezen eredmények alapján a legjobban teljesítő LSTM modellt választottuk ki, hogy megbecsülje a BF-paramétereket a javasolt eljárásunkat kiértékelő 2D PET rekonstrukcióban. Ennek érdekében a hálót újratanítottuk egy nagyobb adathalmazon (1 000 000 mintán a hiperparaméter-optimalizáláshoz használt 50 000 minta helyett) és hosszabb ideig (300 iterációig a korábbi 100 helyett). A végső tanítás hibagörbéi a 3.3 ábrán láthatók.

3.3.2. Módszerünk kiértékelése PET rekonstrukcióban

A javasolt bemenetifüggvény-illesztő eljárást egy 2D rekonstrukcióban értékeltük ki. A vizsgált objektum egy agyfantom volt (3.4 ábra), amely négy régióból állt: szürkeállományból (200 Bq aktivitás), fehérállományból (600 Bq aktivitás), vérből (1400 Bq aktivitás), illetve levegőből (0 Bq aktivitás). Az egyes régióknak a kétszövetes kompartmentmodell szerinti kinetikus paramétereit a 3.5 táblázat foglalja össze. A vérbemeneti függvény paramétereit a Feng és mtsai. [22] által mért értékek átlagára lettek beállítva: $A_1 = 767,3$; $A_2 = 27,42$; $A_3 = 29,13$; $\beta_1 = 4,196$; $\beta_2 = 0,232$; $\beta_3 = 0,0165$.

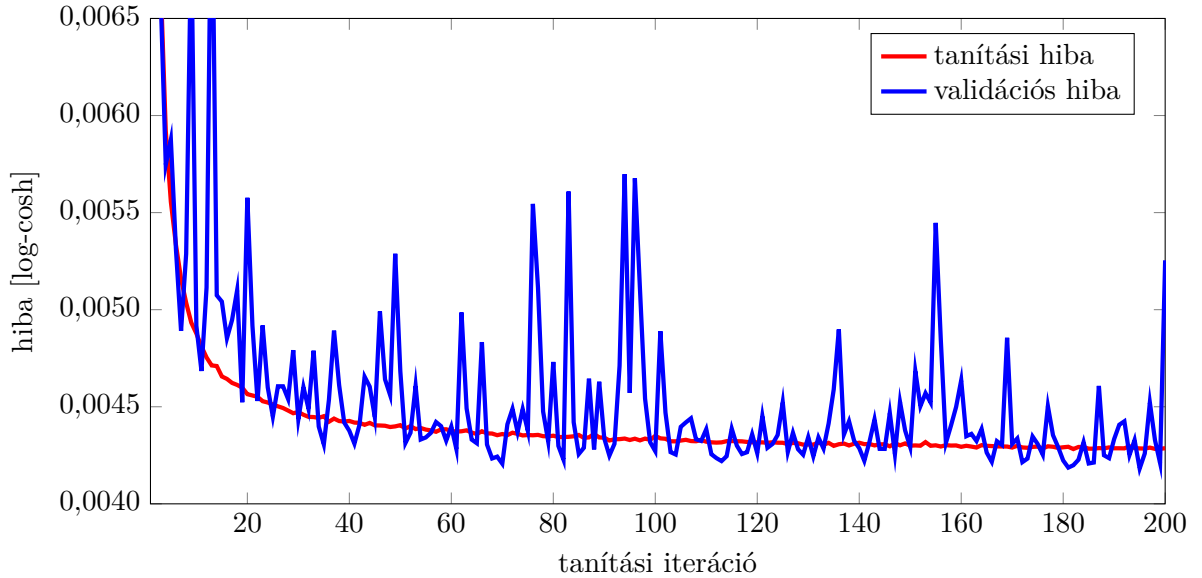
A fantomot egy 200 detektorból álló gyűrű vette körül, amely 10 100 LOR-t alkotott. A rekonstruált térfogat 32×32 voxelből állt. A teljes szimulációs idő 120 másodperc volt, melyet 40 időkeretre osztottunk. A rekonstrukció 50 iterációs volt.

Paraméter	1. LSTM	2. LSTM	3. LSTM
CNN rétegek száma	5	6	5
CNN rétegenkénti szűrők száma	160	167	128
CNN maximális kernelméret	14	13	24
CNN súlyregularizáció	$1,02 \cdot 10^{-7}$	$1,05 \cdot 10^{-7}$	$1,04 \cdot 10^{-7}$
CNN térbeli dropout rátája	0,1145	0,1077	0,1200
RNN rétegek száma	2	2	1
RNN rétegenkénti egységek száma	66	111	156
RNN súlyregularizáció	$2,70 \cdot 10^{-7}$	$2,65 \cdot 10^{-7}$	$1,00 \cdot 10^{-7}$
RNN visszacsatolt súlyregularizáció	$9,79 \cdot 10^{-5}$	$7,95 \cdot 10^{-5}$	$1,00 \cdot 10^{-4}$
RNN dropout rátája	0,0022	0,0942	0,0177
RNN visszacsatolt dropout rátája	0,2947	0,1042	0,3000
FCN rétegek száma	1	1	1
FCN rétegenkénti neuronok száma	248	133	225
FCN súlyregularizáció	$1,24 \cdot 10^{-7}$	$2,88 \cdot 10^{-7}$	$1,00 \cdot 10^{-7}$
FCN dropout rátája	0,0157	0,0021	0

3.3. táblázat. A három legjobb LSTM modell hiperparaméterei

Paraméter	1. GRU	2. GRU	3. GRU
CNN rétegek száma	8	7	8
CNN rétegenkénti szűrők száma	138	147	171
CNN maximális kernelméret	6	8	6
CNN súlyregularizáció	$1,40 \cdot 10^{-6}$	$1,16 \cdot 10^{-6}$	$1,12 \cdot 10^{-6}$
CNN térbeli dropout rátája	0,2032	0,22	0,2103
RNN rétegek száma	1	2	1
RNN rétegenkénti egységek száma	104	97	101
RNN súlyregularizáció	$6,22 \cdot 10^{-6}$	$6,59 \cdot 10^{-6}$	$7,08 \cdot 10^{-6}$
RNN visszacsatolt súlyregularizáció	$7,26 \cdot 10^{-4}$	$8,31 \cdot 10^{-4}$	$7,46 \cdot 10^{-4}$
RNN dropout rátája	0,1734	0,1818	0,1824
RNN visszacsatolt dropout rátája	0,2477	0,2783	0,3776
FCN rétegek száma	1	2	1
FCN rétegenkénti neuronok száma	248	219	228
FCN súlyregularizáció	$9,80 \cdot 10^{-6}$	$6,41 \cdot 10^{-6}$	$1,09 \cdot 10^{-6}$
FCN dropout rátája	0,0283	0,0073	0,0246

3.4. táblázat. A három legjobb GRU modell hiperparaméterei



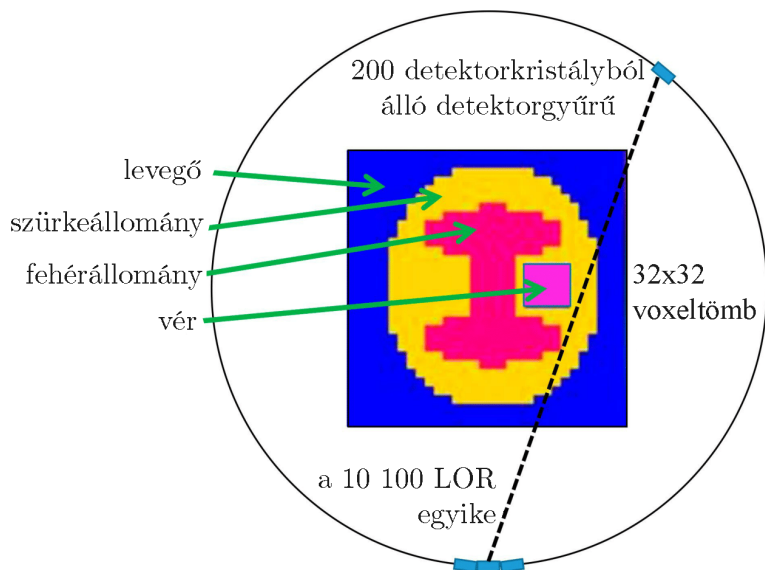
3.3. ábra. A végső tanítás hibagörbéi, a legjobb LSTM modellt és egy nagy adathalmazt használva. A záró tanítási hiba 0,00429, míg a validációs hiba 0,00525 volt.

Régió	a_1	a_2	α_1	α_2	f_V
Levegő	0	0	0	0	0
Szürkeállomány	0,14	0,86	1,46	0,34	0
Fehérállomány	0,05	0,45	1,79	0,01	0
Vér	0	0	0	0	1

3.5. táblázat. A 2D agyfantom kétszövetes kompartmentmodell szerinti paramétereit

A BF meghatározását illetően az alábbi négy stratégiát hasonlítottuk össze:

1. *Előre ismert:* a vérbemeneti függvény paramétereinek pontos értéke már a rekonstrukció előtt ismert. A gyakorlatban ez vérminták folyamatos mérését jelenti, míg szimuláció esetén ugyanazokat a paramétereket állítjuk be a rekonstrukcióhoz, mint amelyekkel az adatokat előállítottuk.
2. *Modellalapú:* a Feng és mtsai. [22] által javasolt megközelítés (3.1.3 fejezet). A szinogramadatok statisztikai elemzésével valamilyen kezdeti becslést kapunk a vérbemeneti függvény paramétereire, amelyeket ezután a fiziológiai paraméterekkel párhuzamosan finomhangolunk a rekonstrukció során.
3. *Mélytanulás-alapú:* a 3.3.1 fejezetben bemutatott és optimalizált mély neurális háló becsli meg a vérbemeneti függvény paramétereit a szinogramadatokból. A kapott paraméterek (3.6 táblázat) rögzítettek a rekonstrukció során, leszámítva egy rendszerszintű skálatényezőt a lineáris paraméterekhez, amelyet a 10. iterációt követően a BF-görbe illesztési hibájának minimalizálására finomítunk.
4. *Kombinált mélytanulás-alapú és modellalapú:* a mély neurális háló által becsült paramétereket kezdeti értéként használjuk. Az első 10 iterációban rögzítettek, utána a modellalapú megközelítésnek megfelelően további finomhangolásra kerülnek. Ez az a stratégia, amit a 3. fejezetben javasoltunk.



3.4. ábra. A 2D agyfantom és a tomográfmodell

	A_1	A_2	A_3	β_1	β_2	β_3
Valódi	767,3	27,42	29,13	4,196	0,232	0,0165
Becsült	672,2	33,50	27,10	4,610	0,221	0,0170

3.6. táblázat. A valódi és a neurális háló által becsült BF-paraméterek

A különböző megközelítések által kapott vérbemeneti függvények a 3.5 és a 3.6 ábrákon láthatók, míg a hozzájuk tartozó illesztési hibákat a 3.7 ábra jeleníti meg. Megfigyelhető, hogy a modellalapú algoritmus jelentősen alábecsülte a vérbemeneti görbe csúcsát, de túlbecsülte a farkát, egy egyenes vonalhoz közeli görbét eredményezve. Ezzel ellentétben a mélytanulás-alapú megoldás túlbecsülte a csúcsot, viszont a farkat nagyon pontosan tudta közelíteni. A kombinált stratégia lényegesen jobb eredményt ért el, mint a modellalapú módszer, de némileg rosszabbat, mint a mélytanulás-alapú megközelítés a vizsgált 40 iteráció alatt. A kombinált módszer hibagörbéje azonban gyorsan csökken, így lehetséges, hogy néhány további iteráción belül felzárkózna a mélytanulás-alapú megoldáshoz, vagy akár át is venné a vezetést. Ezt a jövőben mindenképpen érdemes lesz kivizsgálni.

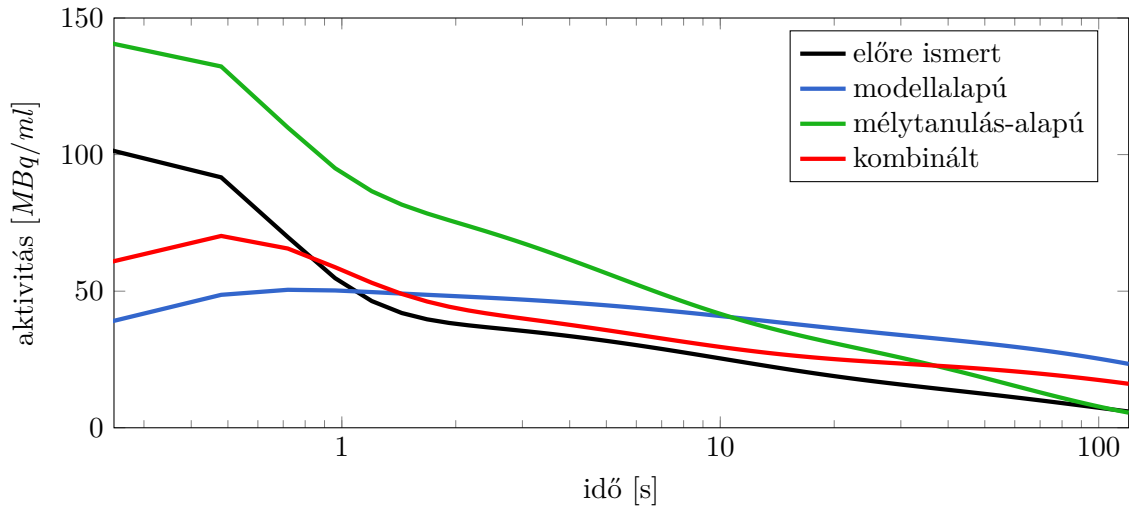
A kapott vérbemeneti függvények mellett a szövetparaméterek rekonstrukciójának pontosságát is összehasonlítottuk. Az F.2.1–F.2.4 ábrák a keletkezett voxel TAC-okat jelenítik meg. A teljes rekonstrukciós hibát a 3.8 ábra mutatja, míg a K_1 kinetikus sebességállandó és a V_d eloszlás térfogata a 3.9 ábrán látható.

Ahogy az várható volt, a legjobb eredményt akkor kaptuk, amikor a vérbemeneti függvény előzetesen ismert volt (F.2.1 ábra). A modellalapú megközelítés által adott TAC-ok (F.2.2 ábra) nagy szórást mutattak a BF-becslés magas hibája miatt. Ezzel szemben a mélytanulás-alapú és a kombinált megoldások által eredményezett TAC-oknak mind a torzítása (bias), mind a szórása alacsony volt (F.2.3 és F.2.4 ábrák).

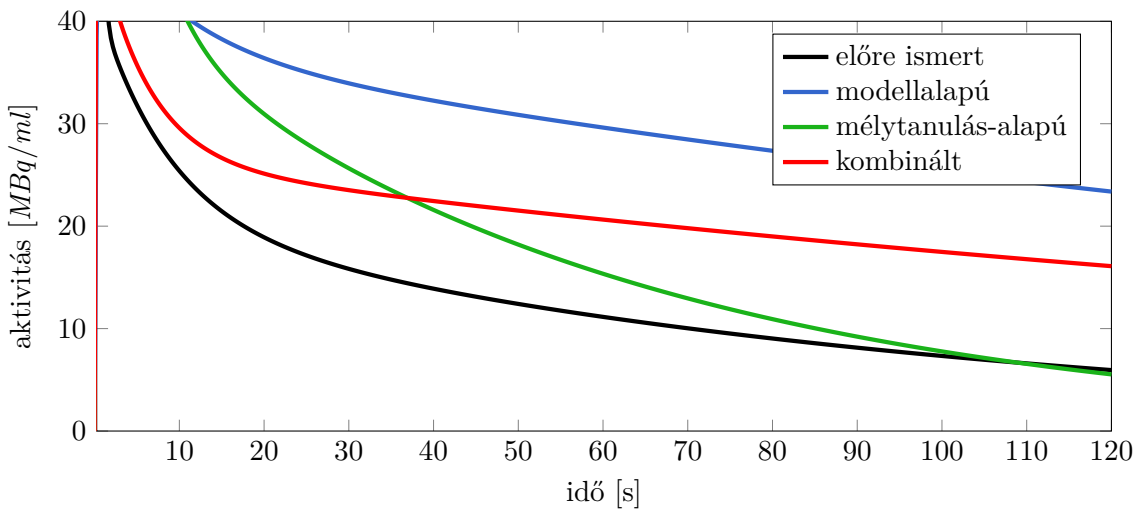
A rekonstrukció kezdetén a mélytanulás-alapú és a kombinált megközelítések TAC hibái gyakorlatilag megegyeztek az előre ismert módszerével (3.8 ábra). (Mindössze egy kismértékű különbség jelentkezett, a lebegőpontos számábrázolás pontatlansága miatt.) A 10. iterációban elindult a bemenetifüggvény-paraméterek (a kombinált módszer esetén), illetve a rendszerszintű lineáris skálatényező (a mélytanulás-alapú módszer esetén) finomhangolása, ami a rekonstrukciós hiba átmeneti megnövekedését okozta. Azonban ez a hiba hamarosan ismét lecsökkent, sőt, a 17. iterációtól kezdve a mélytanulás-alapú és a kom-

binált módszerek átvették a vezetést az előre ismert módszer felett. Végül a kombinált stratégia eredményezte a vizsgált megközelítések közül a legalacsonyabb hibát.

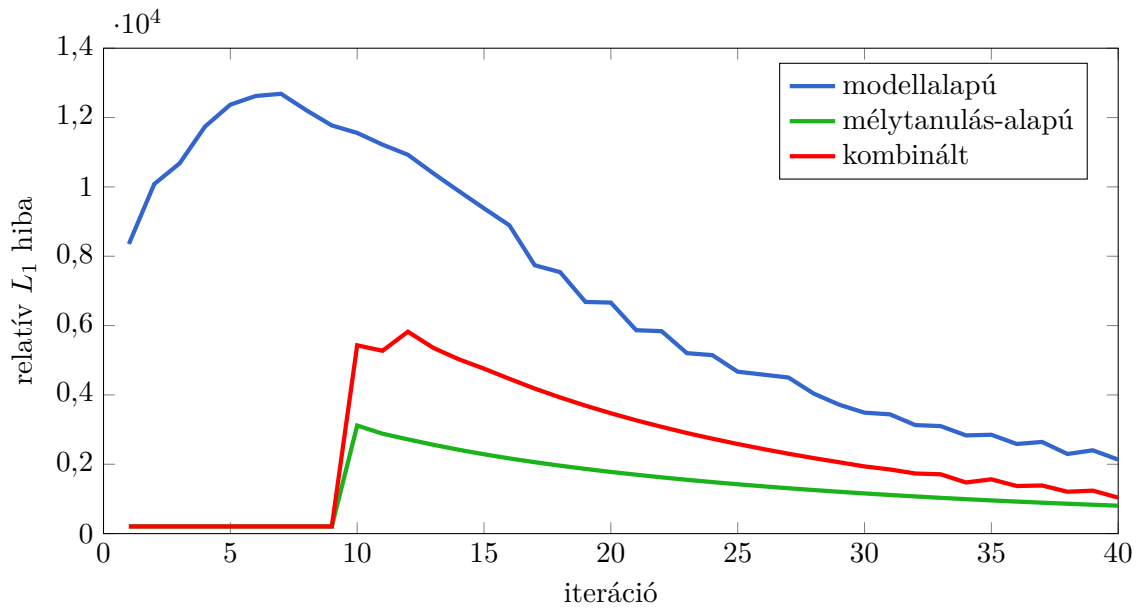
Hasonló következtetéseket lehet levonni az előállt K_1 , illetve V_d paraméterek alapján (3.9 ábra): a kombinált megoldás eredményezte a legpontosabb kinetikusparaméter-rekonstrukciót azon módszerek közül, ahol a vérbemeneti függvény nem volt előre ismert.



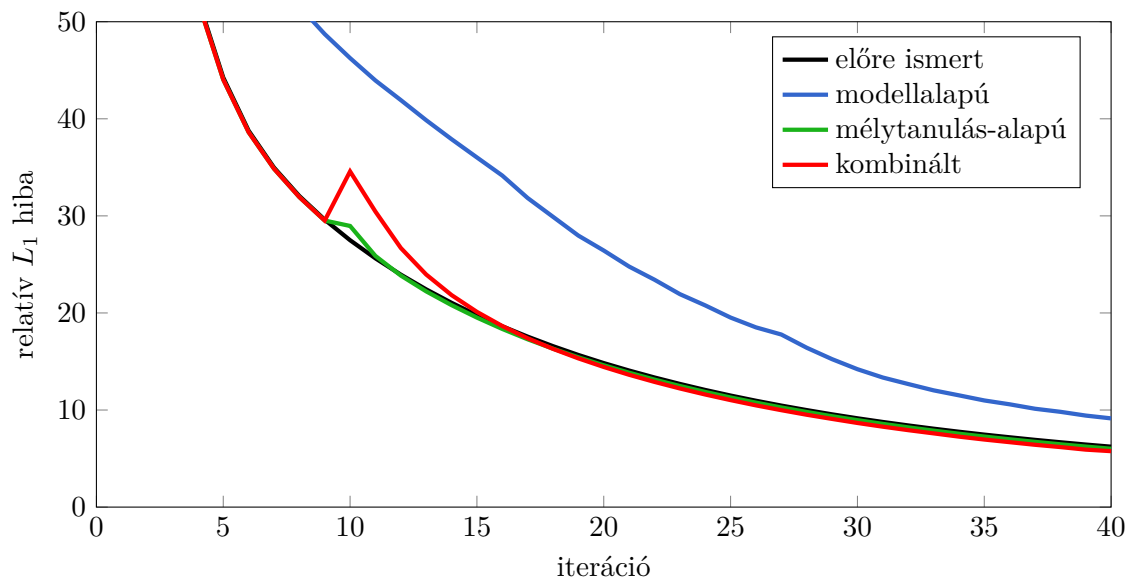
3.5. ábra. A különböző becslési stratégiák által adott vérbemeneti függvények. Az x tengely logaritmikusan van skálázva, hogy jobban látszódnak a csúcsok. A görbék farkait a 3.6 ábra mutatja.



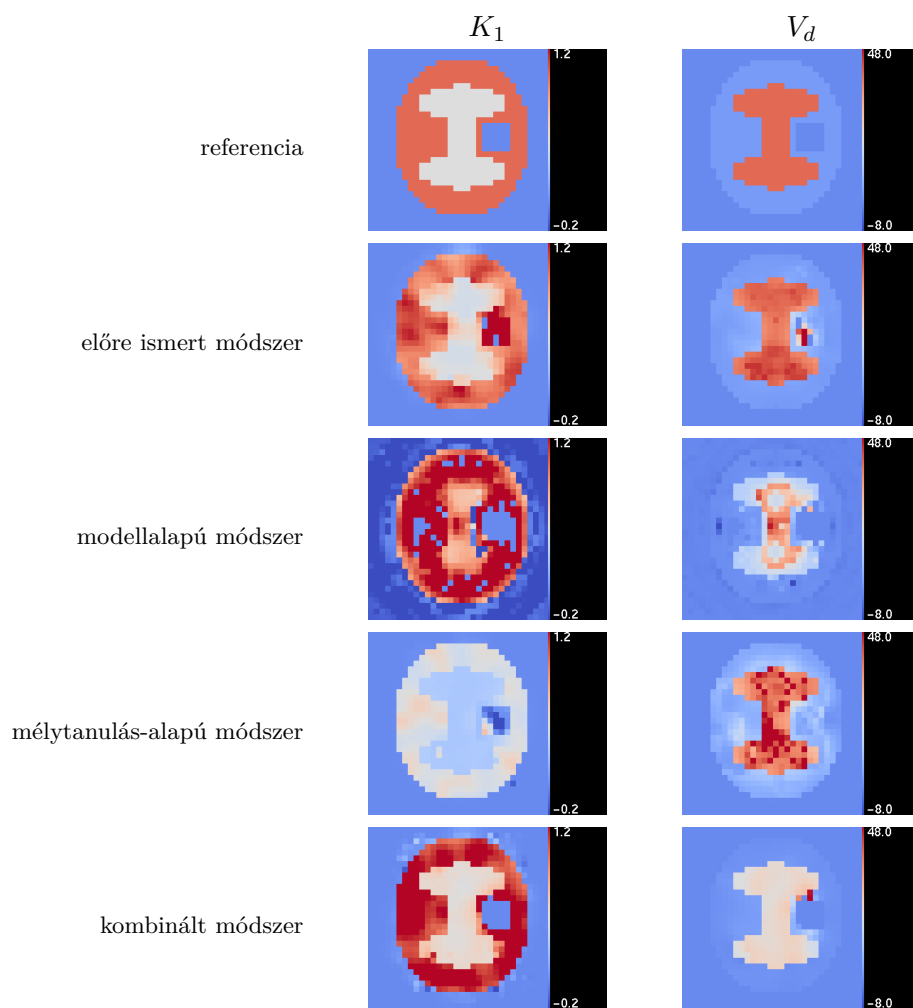
3.6. ábra. A különböző becslési stratégiák által adott vérbemeneti függvények farkai. A görbék csúcsait a 3.5 ábra mutatja.



3.7. ábra. A kapott vérbemeneti függvények L_1 hibája a rekonstrukció előrehaladtával, a különböző becslési stratégiákat használva. A végső értékek: 2133,51 a modellalapú, 805 a mélytanulás-alapú, illetve 1037,58 a kombinált megközelítésnél.



3.8. ábra. A kapott voxel TAC-ok teljes relatív L_1 hibája a rekonstrukció előrehaladtával, különböző stratégiákat alkalmazva a vérbemeneti függvény meghatározásához. A végső értékek: 6,2232 az előre ismert, 9,1388 a modellalapú, 6,0116 a mélytanulás-alapú, illetve 5,7621 a kombinált megközelítésnél.



3.9. ábra. A rekonstruált K_1 kinetikus sebességállandó és V_d eloszlás térfogata

4. fejezet

Torzításcsökkentés

A PET rekonstrukció végrehajtását leggyakrabban a maximum-likelihood expectation-maximization (ML-EM) algoritmussal [86] végzik, amely egy, a mért detektortalálatok Poisson-statisztikáját felhasználó, iteratív módszer. Az ML-EM azonban nemnegativitási korlátot szab az adatoknak, vagyis a radioaktív bomlások száma egyetlen voxelben sem lehet nulla alatt. Bár ez kézenfekvőnek tűnhet, pozitív torzítást okoz a kis aktivitású régiókban, különösen nagy bomlásszámú struktúrák környezetében [93].

Felidézve a visszavetítés képletét (2.3 egyenlet), az előző iterációban x_V aktivitásának becsült V voxel következő iterációbeli közelítése:

$$x'_V = x_V \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L}{\tilde{y}_L}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V}}, \quad (4.1)$$

ahol y_L a mért, \tilde{y}_L pedig a várt becsapódási események száma az L LOR-ban:

$$\tilde{y}_L = \sum_V \mathbf{A}_{L,V} x_V + \tilde{r}_L. \quad (4.2)$$

Következésképpen a detektálási események várható száma két tag összegéből áll:

1. a voxelek direkt kontribúciójából, $\sum_V \mathbf{A}_{L,V} x_V$ -ből, ahol \mathbf{A} a rendszermátrix, melynek $\mathbf{A}_{L,V}$ eleme azt írja le, hogy egy, a V voxelben keletkező pozitron mekkora valószínűséggel generál becsapódási eseményt az L LOR-ban,
2. illetve a \tilde{r}_L indirekt tagból, amely a szórt és a random fotonok által előidézett becsapódási eseményeket kompenzálja az L LOR-ban.

A multiplikatív sémát additívrá átírva a következőt kapjuk:

$$x'_V - x_V = \Delta x_V = x_V \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L - \tilde{y}_L}{\tilde{y}_L}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V}}. \quad (4.3)$$

A Poisson likelihoodot használó ML-EM egy torzítatlan és optimális becslő, más szóval a valódihoz legközelebb eső és a legalacsonyabb varianciájú megoldást állítja elő, de csak aszimptotikus rendszerben, vagyis amikor végtelen sok becsapódási esemény áll rendelkezésre [14]. Különösen az alacsony aktivitású régiók konvergálnak lassan ML-EM esetén, mivel a voxelek változtatásának mértéke a jelenlegi aktivitásbecslésükkel, x_V -vel arányos. Az alacsony aktivitású régiók konvergálásához szükséges nagy iterációs szám a gyakorlatban nem megvalósítható, konvergencia hiányában pedig torzítás jelentkezik [93].

Egy további probléma, hogy a nulla átlagú régiók (az úgynevezett hideg régiók) csak akkor rekonstruálhatók precízen, ha minden voxel pontosan nulla aktivitásúnak becsülünk, hiszen nem megengedettek a negatív értékek, amelyek kompenzálni tudnák a hamis

pozitívakat. A zaj miatt azonban mindig van valamekkora aktivitás, ezáltal a hideg régiók egzakt rekonstrukciója nem valósítható meg. Nagyon zajos adatok, például kis dózisu mérések esetén az ML-EM még a nagyobb aktivitású régiókban is torzulást okoz, még konvergencia esetén is [93].

Két lehetséges megoldás a torzítás csökkentésére az AML és a NEGML algoritmus [93], melyek az ML-EM rekonstrukció különböző, negatív aktivitást is lehetővé tevő módosításai. Mindkét eljárásnak van egy szabad paramétere, amelyet a felhasználónak kell beállítania. Az optimális érték meghatározása azonban nem egyszerű, mivel az a mért objektum aktivitásától függ, amely nem ismert előre a rekonstrukció előtt. Ebben a fejezetben egy mély neurális hálót javasolunk az AML, illetve a NEGML módszerek szabad paraméterének a szinogramadatokból való becslésére.

4.1. AML

Az AML a Byrne és mtsai. által javasolt ABML algoritmus [6] egy speciális esete. Az ABML az ML-EM-hez hasonló iteratív rekonstrukciót hajt végre, miközben a képértéket a felhasználó által megadott A alsó és B felső határ közé korlátozza. Az eljárás által minimalizált költségfüggvény a várt és a mért becsapódási események, \tilde{y}_L és y_L Kullback–Leibler (KL) távolságainak összegéből áll, A -t és B -t eltolásként (offsetként) használva. $A = 0$ és $B = \infty$ esetén, amelyek az ML-EM természetes korlátai, az adott KL költségfüggvény minimalizálása megegyezik a Poisson likelihood maximalizálásával, vagyis az ABML ekvivalens az ML-EM-mel [6, 93]. Ennek alapján megállapítható, hogy az ABML lényegében az ML-EM algoritmus kiterjesztése.

Ha A -t negatív értékre állítjuk, akkor lehetővé válnak a negatív voxelaktivitások és LOR eseményszámok, ezáltal csökkentve az eredendően pozitív torzítást [19, 95, 77]. Ezenfelül a különböző régiók konvergenciasebessége is kevésbé fog függeni az aktivitásuk nagyságától.

Az A és a B határok optimális értékei a mért objektum aktivitásától függenek, amely azonban nem ismert a rekonstrukció előtt. Ebből adódóan B -t általában egy nagyon magas pozitív értékre, míg A -t egy nagyon alacsony negatív értékre szokták állítani. Van Slambrouck és mtsai. [93] az ABML egy módosított változatát mutatták be, amelyet AML-nek neveztek el. Ennek lényege, hogy a B felső határt végtelenre állítjuk, ami által a számítások egyszerűsíthetők és a numerikus problémák elkerülhetők. Az ő módszerük a V voxel aktivitását a következőképpen frissíti:

$$x'_V - x_V = \Delta x_V = (x_V - A) \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L - \tilde{y}_L}{\tilde{y}_L - A \sum_V \mathbf{A}_{L,V'}}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V}}. \quad (4.4)$$

Lényegében az algoritmus átmenetileg eltolja a képintenzitásokat A -val, valamint a szinogramadatokat $A \sum_V \mathbf{A}_{L,V'}$ -vel, hogy a Poisson-eloszlást magasabb tartományban értékelje ki, ahol a nemnegativitási kényszer hatása gyenge. Az is megfigyelhető, hogy $A = 0$ esetén visszkapjuk az eredeti ML-EM eljárást.

Az A alsó határ egy felhasználó által állítható szabad paraméter. Az optimális értékének meghatározása azonban nem egyszerű. Ha A nem elég alacsony a mért objektum aktivitásához képest, akkor a rekonstruált képen továbbra is torzítás figyelhető meg. Következésképpen A -t általában egy nagyon nagy negatív értékre állítják, ami az AML-t lényegében a legkisebb négyzetek módszerévé alakítja [93]. Van Slambrouck és mtsai. nem tudtak meggyőződésre jutni, hogy valóban egy ilyen extrém érték a legjobb választás. Ez adta a motivációt arra, hogy mélytanuló eljárások segítségével vizsgáljuk meg a problémát.

4.2. NEGML

A NEGML módszert eredetileg Nuyts és mtsai. [72] fejlesztették ki, majd később ezt egészítették ki Van Slambrouck és mtsai. [93]. Az új algoritmus jobb torzításcsökkentési képességeket mutat, különösen a nagyon kis dózisu mérések esetén [93], ezért úgy döntöttünk, hogy ebben a dolgozatban a kibővített verzióval dolgozunk.

A NEGML lehetővé teszi a negatív értékeket mind a kimeneti képen, mind a szinogram adatokban. Ezt úgy éri el, hogy kis detektor-találatszámok esetén, vagyis ahol a becsapódási események várható száma a felhasználó által beállított ψ küszöb alatt van, a Poisson-eloszlást Gauss-ra cseréli. A két eloszlást úgy illeszti egymáshoz, hogy mind a minimalizálandó költségfüggvény, mind annak deriváltja folytonos legyen (részletek: [93]).

A NEGML az alacsony aktivitású régiók konvergenciasebességét is javítja azáltal, hogy a frissítési lépésben olyan skálafaktort használ, amely nem, vagy csak kis mértékben függ az x_V aktuális aktivitásbecsléstől. Az algoritmus additív sémája a következő:

$$x'_V - x_V = \Delta x_V = \alpha_V \frac{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{y_L - \tilde{y}_L}{\max(\tilde{y}_L, \psi)}}{\sum_L \mathbf{A}_{L,V} \frac{\tilde{\beta}_L}{\max(\tilde{y}_L, \psi)}}. \quad (4.5)$$

ahol $\alpha_V \geq 0$ ($V = 1, 2, \dots, N_{voxels}$) súlyparaméterek és $\tilde{\beta}_L$ ($L = 1, 2, \dots, N_{LORs}$) azok előrevetítései:

$$\tilde{\beta}_L = \sum_V \mathbf{A}_{L,V} \alpha_V. \quad (4.6)$$

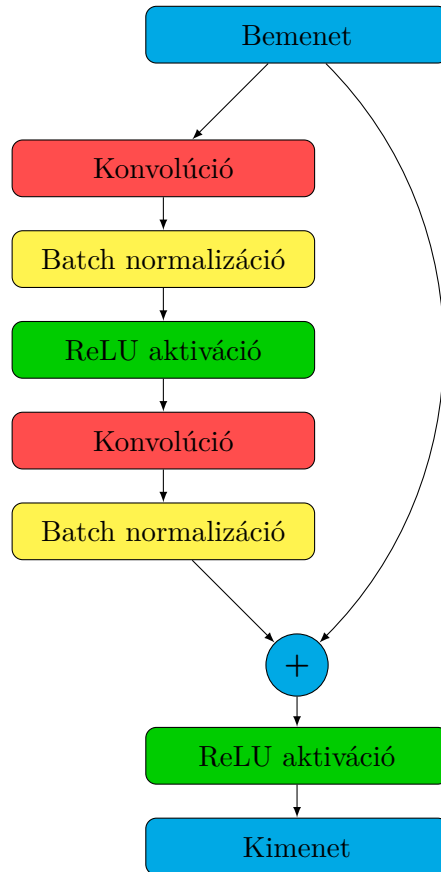
Ha $\psi = 0$ (vagyis csak a Poisson-eloszlást használjuk), $\alpha_V = x_V$ és $\tilde{r}_L = 0$, akkor az ML-EM frissítést kapjuk vissza. Ezzel szemben ha a $\psi = 1$ és az $\alpha_V = 1$ értékeket állítjuk be, akkor az eredeti NEGML eljáráshoz [72] jutunk. Az eredeti algoritmus úgy kerüli el a nullával való osztást, hogy 1-es alsó határt szab a nevezőnek, amelyet azáltal ér el, hogy $\tilde{y}_L \geq 1$ -et ír elő minden várható LOR-találatszámára. Más megvalósítások néha kisebb értékeket használtak, például $\tilde{y}_L \geq 10^{-4}$ -t [95], ami érdekes módon különböző torzításcsökkentési viselkedést eredményez [93].

A rögzített $\alpha_V = 1$ súlyozás felgyorsítja az alacsony aktivitású régiók konvergenciáját, mivel azon területek aktivitásfrissítése egyébként $x_V \ll 1$ -vel lett volna skálázva, viszont egyúttal sajnos a magas aktivitású ($x_V \gg 1$) régiók konvergenciáját is lelassítja. Ennek okán az eredeti NEGML módszer vegyes frissítési lépést alkalmaz: Δx_V -t mind az ML-EM, mind a NEGML szerint kiszámítja, majd a két érték közül a nagyobbikat használja. Ez a vegyes frissítés azonban a túlrelaxációval egyenértékű, ezáltal konvergenciaproblémákat okozhat [93]. Az új NEGML algoritmus úgy oldja ezt meg, hogy az α_V súlyparamétereket x_V függvényében határozza meg úgy, hogy értékei az $[1; x_V]$ intervallumba essenek, például

$$\alpha_V = \frac{1}{1 + |x_V|}.$$

Ily módon a frissítési lépés voxelaktivitástól való függése gyengül, de a magas aktivitású régiók így is nagyobb súlyokat kapnak. Ez jó konvergenciasebességet biztosít bármekkora mértékű aktivitás esetén.

A NEGML algoritmus egyetlen szabad paramétere a ψ küszöb. Van Slambrouck és mtsai. [93] azt találták, hogy $\psi \geq 16$ jó eredményt ad egy egyszerű, szimulált 2D fantom esetén. Valódi, humán fantomot azonban nem vizsgáltak, és további útmutatást sem adtak a küszöb optimális értékének meghatározásához. Ennek következtében úgy döntöttünk, hogy bevezetünk egy mély neurális hálózatot, amely megjósolja ψ -t a szinogram adatokból.



4.1. ábra. A reziduális blokk felépítése

4.3. Neurális háló az AML és a NEGML módszerekhez

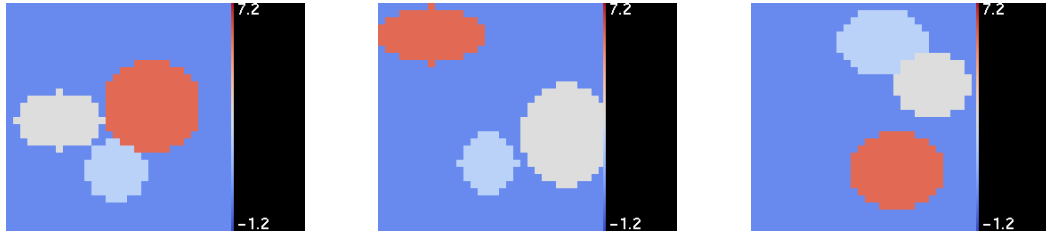
Célunk egy mély neurális hálózat építése és tanítása, amely képes a szinogramadatokból robusztusan megjósolni az AML és a NEGML eljárások szabad paramétereit. A modell tervezése során a Kaiming He és mtsai. [33] által kifejlesztett *reziduális hálózat* architektúrából nyertünk inspirációt. A reziduális hálózatok képesek úgynevezett *átugrási kapcsolatok* (skip connections) segítségével nem szomszédos rétegek között is közvetlenül információt továbbítani, ezáltal náluk sokkal kisebb mértékben jelentkezik a mély modelleknél tapasztalt degradációs probléma [33]. Ez az architektúra számos alkalmazásban hatékonyan bizonyult [3, 52, 41], emiatt úgy döntöttünk, hogy hálónk építőköveit az eredeti reziduális modellt is alkotó *reziduális blokkok* fogják képezni (4.1 ábra).

4.4. Eredmények és diszkusszió

Ebben a szakaszban a javasolt torzításcsökkentési technika teljesítményét értékeljük ki. A háló hiperparaméter-optimalizálását a 4.4.1 fejezet mutatja be. Ezután a mélytanulás-alapú módszerek egy 2D PET rekonstrukcióban kerülnek elemzésre, a 4.4.2 fejezetben.

4.4.1. Neurális háló optimalizálása

Az AML/NEGML módszer paramétereinek a szinogramadatok alapján való megbecsüléséhez egy mély rekurrens neurális hálót hoztunk létre és tanítottunk be. A modellt Pythonban lett implementálva, a Keras mélytanuló API [12] segítségével, TensorFlow backenddel [1]. A hiperparaméterek optimalizálásához a Ray Tune [56] könyvtárt használtuk.



4.2. ábra. Példák a generált ellipsziszfantomokra

4.4.1.1. Adathalmaz

A háló becsapódási események normalizált hisztogramjain lett tanítva. Minden minta alapja egy 32×32 voxeles kép, amelyen három ellipszist generáltunk, rendre 2, 3 és 6 Bq radioaktivitással. (A háttér 0 Bq aktivitású.) Az ellipszisek sugarai a $[4; 8]$ voxel tartományból, egyenletesen lettek mintavételezve. A középpontjaik mind az x , mind az y koordinátát tekintve a $[4; 28]$ voxel tartományból kerültek kijelölésre, így elkerülve, hogy az ellipszisek közvetlenül a kép szélein legyenek elhelyezve. (Egymást azonban átfedhetik.) A 4.2 ábra három példát mutat a kapott voxelképekre.

Minden fantomot egy másodpercig szimuláltunk egy 200 detektorból álló érzékelőgyűrű segítségével. Összesen 10 100 LOR volt, amelyeket 100 osztályba soroltunk a bennük mért becsapódási események száma szerint: a zérus aktivitású LOR-ok az 1. osztályba, míg a legnagyobb eseményszámúak a 100.-ba kerültek. (A legmagasabb aktivitású LOR-okban jellemzően 6 becsapódási esemény volt mérhető.) Ezután a kapott hisztogramot normalizáltuk, hogy az összege egyet adjon. Ez a 100 osztályból álló normalizált hisztogram képezte a neurális hálózatunk bemenetét.

A célkimenetet úgy kaptuk meg, hogy a fantomokat különböző AML és NEGML paraméterekkel rekonstruáltuk, majd kiválasztottuk azt a beállítást, amely a legalacsonyabb torzítást eredményezte. AML-hez az $A = \{0; 1; 5; 10; 50; 100\}$ eseteket vettük figyelembe, míg a NEGML szimulációk a $\psi = \{0; 1; 2; 3; 4; 5; 10\}$ beállításokat vizsgálták. (Észrevehető, hogy mivel a legnagyobb mért becsapódásszám jellemzően 6 volt, így a $\psi = 10$ választás esetén a Poisson-eloszlást teljes mértékben a Gauss-görbe helyettesíti.) Mind az AML, mind a NEGML adathalmaz 10 000 mintából állt és 70%–15%–15% arányban lett felosztva tanító-, validációs-, illetve tesztelési felhasználásra.

4.4.1.2. Hálóarchitektúra

A háló N_{blocks} egymás után kapcsolt reziduális blokkból áll, ahol N_{blocks} egy állítható hiperparaméter, melynek értéke a $[0; 10)$ tartományból kerül ki. Minden blokkban két 1D konvolúciós réteg van, amelyeket ReLU aktiváció [71] és batch normalizáció követ. A második konvolúciós réteg kimenetéhez (még a ReLU aktiváció előtt) átugrási kapcsolat csatlakozik, amely az identitásfüggvényt propagálja azzal a céllal, hogy megkönnyítse a modell tanulását és megakadályozza az eltűnő gradienseket. Egy-egy blokkon belül állandó a kernelméret, viszont az egymást követő blokkok egyre csökkenő kernelmérettel dolgoznak, hogy a jellemzőket különböző kontextusablakokból rögzítsék. Az i -edik blokk kernelmérete:

$$\max \left(\frac{MaxKernelSize}{i}, 2 \right),$$

ahol *MaximálisKernelméret* a $[2; 64)$ tartományból kerül ki. Minden konvolúciós réteg ugyanannyi szűrőt tanul, amely hiperparaméter értéke a $[2; 256)$ intervallumból van kiválasztva. Kimenetük nullákkal kerül kiegészítésre, hogy ugyanolyan széles legyen, mint a bemenetük (*zero padding*). A túlilleszkedést L2 súlyregularizációval akadályozzuk meg,

Paraméter	Minimum	Maximum
optimalizáló	–	–
tanulási ráta	10^{-3}	10^{-2}
reziduális blokkok száma	1	10
rétegenkénti szűrők száma	2	256
maximális kernelméret	2	64
súlyregularizáció (L2)	10^{-10}	10^{-5}

4.1. táblázat. A reziduális háló hiperparamétereit és azok vizsgált tartományait. A mintavételezés minden esetben egyenletes volt az alsó és a felső határ között (balról zárt, jobbról nyílt intervallumként értelmezve). Az optimalizáló véletlenszerűen lett kiválasztva a következő algoritmusok közül: SGD, RMSProp, Adam, Adadelta, Adagrad, Adamax, Nadam, illetve Ftrl [48].

melynek büntetőparaméterét a $[10^{-10}; 10^{-5}]$ tartományból mintavételezzük. A háló végén a kimenetet egy egyetlen neuronból álló, ReLU aktivációt használó teljesen összekötött réteg jósolja meg.

4.4.1.3. Tanítás

Az optimalizáló és a tanulási ráta is állítható hiperparaméterek. A tanulási ráta a $[10^{-3}; 10^{-2}]$ intervallumból kerül mintavételezésre, míg az optimalizáló SGD, RMSProp, Adam, Adadelta, Adagrad, Adamax, Nadam vagy Ftrl lehet [48]. A tanítás hossza 100 epoch és a log-cosh veszteségfüggvénnyel [91], valamint 32-es batchmérettel kerül végrehajtásra. A hiperparamétereket és azok vizsgált tartományait a 4.1 táblázat foglalja össze. Összesen 500 kísérletet hajtottunk végre mind AML, mind NEGML esetén.

4.4.1.4. Eredmények

A kísérleteket a végső tanítási hiba alapján rangsoroltuk. A három legjobb hálózat paramétereit AML-nél a 4.2 táblázat, míg NEGML-nél a 4.3 táblázat foglalja össze. A tanító, illetve a validációs halmazon kapott hibagörbéket AML-nél az F.3.1–F.3.2 ábrák, NEGML-nél pedig az F.3.3–F.3.4 ábrák jelenítik meg.

Az eredmények azt mutatják, hogy különböző architektúrák működnek jól AML és NEGML esetén. Megfigyelhető, hogy a legjobban teljesítő AML-modellek 2–6 reziduális blokkból álltak, és a konvolúciós rétegek csak 2 szűrőt tanultak. Ezzel szemben NEGML-nél 1–4 reziduális blokk és konvolúciós rétegenként 50–76 szűrő működött a legjobban. A maximális kernelméret mindkét módszer esetén megközelítőleg azonos volt, 20–64. Az L2 súlyregularizáció paraméterénél a $4 \cdot 10^{-6}$, valamint a 10^{-5} körüli értékek értek el jó eredményt. NEGML esetében mindhárom legjobb modellt az RMSProp optimalizáló tanította, hozzávetőleg $5 \cdot 10^{-3}$ tanulási rátával. AML-nél a két legjobb háló szintén RMSProp-ot használt, de valamivel alacsonyabb, $1\text{--}4 \cdot 10^{-3}$ körüli tanulási rátával. A harmadik modellt viszont az Adam optimalizáló tanította, és kezdeti tanulási rátája 10^{-2} volt.

4.4.2. Módszerünk kiértékelése PET rekonstrukcióban

A javasolt mélytanulás-alapú torzításcsökkentő eljárások egy 2D PET rekonstrukcióban kerültek kiértékelésre. A célobjektum az az agyfantom volt, amelyet korábban a vérbemeneti függvény illesztéséhez használtunk (4.4.2 fejezet, 3.4 ábra). A tomográfmodell szintén

Paraméter	1. AML	2. AML	3. AML
optimalizáló	RMSProp	RMSProp	Adam
tanulási ráta	$1,00 \cdot 10^{-3}$	$3,96 \cdot 10^{-3}$	$1,00 \cdot 10^{-2}$
reziduális blokkok száma	6	3	2
rétegenkénti szűrők száma	2	2	2
maximális kernelméret	61	32	64
súlyregularizáció (L2)	$4,00 \cdot 10^{-6}$	$9,34 \cdot 10^{-6}$	$1,00 \cdot 10^{-5}$

4.2. táblázat. A három legjobb AML modell hiperparaméterei

Paraméter	1. NEGML	2. NEGML	3. NEGML
optimalizáló	RMSProp	RMSProp	RMSProp
tanulási ráta	$5,41 \cdot 10^{-3}$	$5,29 \cdot 10^{-3}$	$5,80 \cdot 10^{-3}$
reziduális blokkok száma	4	1	1
rétegenkénti szűrők száma	56	76	50
maximális kernelméret	21	22	64
súlyregularizáció (L2)	$4,83 \cdot 10^{-6}$	$9,67 \cdot 10^{-6}$	$4,03 \cdot 10^{-6}$

4.3. táblázat. A három legjobb NEGML modell hiperparaméterei

ugyanaz volt, mint korábban: a detektorgyűrű 200 kristályból állt, amelyek összesen 10 100 LOR-t alkottak, és a rekonstruált kép 32×32 voxel méretű volt. Ezúttal azonban a bonyolultabb dinamikus eljárás helyett egyszerű statikus rekonstrukciót hajtottunk végre. (A 4.4.2 fejezetben azért választottuk a dinamikus algoritmust, mert a vérbemeneti függvény csak így volt hatékonyan elemezhető. Torzítás azonban az ML-EM rekonstrukció minden típusában ugyanúgy előfordul.) A szimulációs idő 1 másodperc volt, amely nem lett időkeretekre osztva. A rekonstrukció 20 iterációig tartott. Az agyfantom aktivitása alacsonyabb volt, mint a korábbi kiértékelés során: ezúttal a szürkeállományban 4 Bq, a fehérállományban 6 Bq, a vérben pedig 8 Bq radioaktivitás került szimulálásra. Ennek oka, hogy a torzítás az alacsony statisztikájú méréseknél a legnagyobb [93].

Az alábbi három rekonstrukciós algoritmust hasonlítottuk össze:

1. a klasszikus ML-EM-et,
2. az AML-t,
3. illetve a NEGML-t.

Az utóbbi két eljárásnál a szabad paraméter értékét a korábban betanított neurális hálók becsülték meg (az 1. legjobb AML/NEGML modell a 4.2 és 4.3 táblázatokból). Az AML A -jának a 2, a NEGML ψ -jének pedig az 1 érték lett jósolva.

A kvantitatív analízis során két metrikát használtunk, a hibát és a torzítást. Mindkettő kiszámításra került szövetrégióként és összesítve is. A hiba a voxelaktivitások sztenderd L1 hibája volt, vagyis az R szövetrégió esetén

$$E(R) = \frac{\sum_{V \in R} |x_V - x_V^{\text{ref}}|}{N_{\text{voxels} \in R}}. \quad (4.7)$$

Algoritmus	Levegő	Szürkeállomány	Fehérállomány	Vér	Összesítve
ML-EM	0,017456	0,660492	0,658853	1,207577	2,544377
AML	0,213393	0,651067	0,601886	1,073824	2,540170
NEGML	0,504980	0,636066	0,483369	0,573477	2,197891

4.4. táblázat. A három vizsgált rekonstrukciós algoritmus végső hibái

Algoritmus	Levegő	Szürkeállomány	Fehérállomány	Vér	Összesítve
ML-EM	0,017456	0,076007	0,085928	1,194381	1,373771
AML	0,028184	0,076554	0,100548	1,073823	1,279108
NEGML	0,044087	0,069132	0,100518	0,566247	0,779984

4.5. táblázat. A három vizsgált rekonstrukciós algoritmus végső torzításai

A torzítás a rekonstruált és a valódi aktivitások átlagának a különbségének abszolútértéke:

$$B(R) = \frac{|\sum_{V \in R} (x_V - x_V^{\text{ref}})|}{N_{\text{voxels} \in R}} \quad (4.8)$$

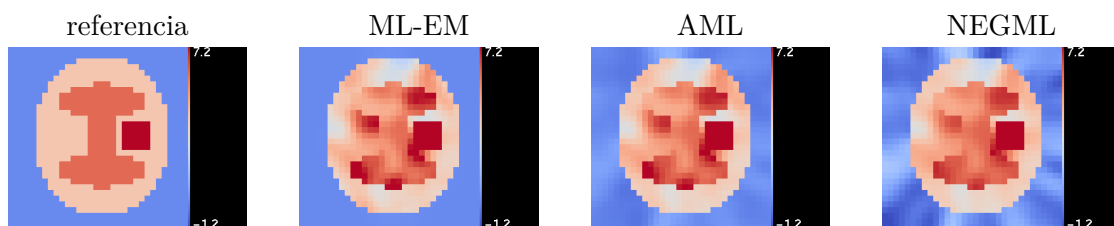
Az aggregált hiba és torzítás a négy régió hibáinak és torzításainak összegeként állt elő.

A három vizsgált rekonstrukciós algoritmus végső hibáit és torzításait a 4.4 és a 4.5 táblázatok foglalják össze, míg a kimeneti képeket a 4.3 ábra jeleníti meg.

Az egyes szövetrégiókat tekintve változatos kimenetel figyelhető meg:

- a levegőnél az ML-EM adta a legjobb eredményt,
- a szürkeállománynál az AML a hibát csökkentette, de a torzítást növelte az ML-EM-hez képest, a NEGML viszont mindkettőn javított,
- a fehérállománynál a hibát az AML és a NEGML is csökkentette, viszont a torzítást mindkét eljárás növelte,
- a vérnél az AML és a NEGML is nagymértékben javította mind a hibát, mind a torzítást (a NEGML több, mint a felére csökkentette ezeket az ML-EM-hez képest!).

Az összesítés alapján egyértelműen megállapítható, hogy a legalacsonyabb aggregált hibát és torzítást is a NEGML algoritmus érte el, de az AML is jobb eredményeket adott, mint a klasszikus ML-EM eljárás. Ez arra enged következtetni, hogy a mélytanulás által támogatott torzításcsökkentő technikák nagyban hozzájárulhatnak a PET javításához.



4.3. ábra. Az elvárt és a három vizsgált rekonstrukciós algoritmus által előállított kimenet

5. fejezet

Összefoglalás

E dolgozatban a PET képalkotás két aktívan kutatott területét, a vérbemeneti függvény-illesztést és a torzításcsökkentést mutattuk be, majd alkottuk meg rájuk a saját, mélytanuláson alapuló megoldásunkat.

A vérbemeneti függvény illesztéséhez javasolt eljárásunk két elterjedt módszert, a kép- és a modellalapú megközelítéseket kombinálja, kiegészítve egy neurális hálóval a görbeparaméterek kezdeti értékének robusztus és hatékony becslésére. Első lépésként vérvoxeleket jelölünk ki, majd meghatározzuk az összes rajtuk áthaladó LOR-t. Ezeknek az eseménygörbéit átlagoljuk, mindegyiket súlyozva a hozzájuk tartozó rendszermátrix-elemmel. Az így kapott úgynevezett véresemenygörbe képezi a neurális hálónk bemenetét, ennek alapján becsüli meg a vérbemeneti függvény paramétereit. Az általunk javasolt megoldás ezt a becslést csak kezdeti értéként használja, a rekonstrukció tizedik iterációja után a vérbemeneti függvény paramétereit a modellalapú módszernek megfelelően tovább finomítjuk.

A háló a felépítését tekintve a konvolúciós és a visszacsatolt architektúrákat ötvözi. Különböző rétegekombinációk és hiperparaméter-értékek kerültek kivizsgálásra a feladathoz legalkalmasabb struktúra meghatározása érdekében. Szimulációs adatok felhasználásával azt találtuk, hogy öt konvolúciós réteg, két kétirányú LSTM réteg, valamint egyetlen teljesen összekötött réteg egymásután kapcsolása adja a legjobb eredményt.

Modellünk kiértékelését egy agyfantomon végeztük. Három másik megközelítéssel hasonlítottuk össze: az előre ismert, a tisztán modellalapú, valamint a tisztán mélytanulásalapú stratégiákkal. Az eredmények azt mutatták, hogy az általunk javasolt, kombinált mélytanulás- és modellalapú megoldás éri el a legalacsonyabb rekonstrukciós hibát.

A torzításcsökkentés területén az AML és a NEGML algoritmusok kerültek bemutatásra. Mindkét eljárásnak van egy felhasználó által állított paramétere, melynek optimális értékét azonban nem egyszerű meghatározni. E feladatra egy reziduális hálót javasoltunk, amely a becsapódási események normalizált hisztogramjából megbecsli a szabad paraméter értékét. Az architektúrát külön optimalizáltuk AML-hez és NEGML-hez. A kiértékelés során a klasszikus ML-EM eljárást hasonlítottuk össze a két, neurális háló által támogatott torzításcsökkentő algoritmussal. Azt találtuk, hogy a NEGML éri el a legalacsonyabb hibát és torzítást, de az AML is jobb eredményeket ad, mint az ML-EM.

Mindezek arra engednek következtetni, hogy mélytanuló eljárások segítségével a PET képalkotás számos kihívása hatékonyan kezelhető, a rekonstruált kép minősége egy-egy megfelelően felépített és tanított neurális hálózattal nagymértékben javítható.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



Irodalomjegyzék

- [1] Martín Abadi–Ashish Agarwal–Paul Barham–Eugene Brevdo–Zhifeng Chen–Craig Citro–Greg S. Corrado–Andy Davis–Jeffrey Dean–Matthieu Devin–Sanjay Ghemawat–Ian Goodfellow–Andrew Harp–Geoffrey Irving–Michael Isard–Yangqing Jia–Rafal Jozefowicz–Lukasz Kaiser–Manjunath Kudlur–Josh Levenberg–Dandelion Mané–Rajat Monga–Sherry Moore–Derek Murray–Chris Olah–Mike Schuster–Jonathon Shlens–Benoit Steiner–Ilya Sutskever–Kunal Talwar–Paul Tucker–Vincent Vanhoucke–Vijay Vasudevan–Fernanda Viégas–Oriol Vinyals–Pete Warden–Martin Wattenberg–Martin Wicke–Yuan Yu–Xiaoqiang Zheng: TensorFlow: Large-Scale Machine Learning on Heterogeneous Systems, 2015. URL <https://www.tensorflow.org/>. Software available from tensorflow.org.
- [2] J. Y. Ahn–K. Seo–J. S. Lee–D. S. Lee: Factor analysis for the quantification of renal cortical blood flow using O-15 water dynamic PET. In *2000 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (Cat. No.00CH37149)* (konferenciaanyag), 3. köt. 2000. október, 153–156. p. ISSN 1082-3654.
- [3] Qasem Abu Al-Haija–Adeola Adebajo: Breast Cancer Diagnosis in Histopathological Images Using ResNet-50 Convolutional Neural Network. In *2020 IEEE International IOT, Electronics and Mechatronics Conference (IEMTRONICS)* (konferenciaanyag). 2020, 1–7. p.
- [4] Heiko Backes–Roland Ullrich–Bernd Neumaier–Lutz Kracht–Klaus Wienhard–Andreas H. Jacobs: Noninvasive quantification of ^{18}F -FLT human brain PET for the assessment of tumour proliferation in patients with high-grade glioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36. évf. (2009), 1960–1967. p. ISSN 1619-7070,1619-7089.
- [5] J. Borrajo-Sánchez–F. J. Cabrero-Fraile: Positron emission tomography (PET): fundamentals and technological limitations. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, 85. évf. (2010), 129–130. p. ISSN 2173-5794.
- [6] Charles Byrne: Iterative algorithms for deblurring and deconvolution with constraints. *Inverse Problems*, 14. évf. (1998), 1455–1467. p. ISSN 0266-5611,1361-6420.
- [7] Richard Carson–Beata Planeta-Wilson–Timothy Mulnix–J. Frost: Image-based input functions from the carotid arteries with the HRRT. *Journal of Nuclear Medicine*, 47. évf. (2006) suppl 1. sz., 57P–57P. p. ISSN 0161-5505.
URL https://jnm.snmjournals.org/content/47/suppl_1/57P.1.
- [8] K. Chen–X. Chen–R. Renaut–G. E. Alexander–D. Bandy–H. Guo–E. M. Reiman: Characterization of the image-derived carotid artery input function using independent component analysis for the quantitation of ^{18}F fluorodeoxyglucose po-

- positron emission tomography images. *Physics in Medicine and Biology*, 52. évf. (2007), 7055–7071. p. ISSN 0031-9155,1361-6560.
- [9] Kewei Chen–Daniel Bandy–Eric Reiman–Sung-Cheng Huang–Michael Lawson–Dagan Feng–Lang-sheng Yun–Anita Palant: Noninvasive Quantification of the Cerebral Metabolic Rate for Glucose Using Positron Emission Tomography, 18F-Fluoro-2-Deoxyglucose, the Patlak Method, and an Image-Derived Input Function. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1998., 716–723. p. ISSN 0271-678X,1559-7016.
- [10] Harvey Chim–Karim Bakri–Steven L. Moran: Complications Related to Radial Artery Occlusion, Radial Artery Harvest, and Arterial Lines. *Hand Clinics*, 31. évf. (2015), 93–100. p. ISSN 0749-0712.
- [11] Kyunghyun Cho–Bart van Merriënboer–Çağlar Gülçehre–Fethi Bougares–Holger Schwenk–Yoshua Bengio: Learning Phrase Representations using RNN Encoder-Decoder for Statistical Machine Translation. *CoRR*, abs/1406.1078. évf. (2014).
- [12] François Chollet és mások: Keras. <https://github.com/fchollet/keras>, 2015.
- [13] Junyoung Chung–Çağlar Gülçehre–KyungHyun Cho–Yoshua Bengio: Empirical Evaluation of Gated Recurrent Neural Networks on Sequence Modeling. *CoRR*, abs/1412.3555. évf. (2014).
- [14] Christophe Cloquet–Michel Defrise: Mlem and osem deviate from the cramer-rao bound at low counts. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 60. évf. (2013), 134–143. p. ISSN 0018-9499,1558-1578.
- [15] Etienne Croteau–Éric Lavallée–Sébastien M. Labbe–Laurent Hubert–Fabien Pifferi–Jacques A. Rousseau–Stephen C. Cunnane–André C. Carpentier–Roger Lecomte–François Bénard: Image-derived input function in dynamic human PET/CT: methodology and validation with 11C-acetate and 18F-fluorothioheptadecanoic acid in muscle and 18F-fluorodeoxyglucose in brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37. évf. (2010), 1539–1550. p. ISSN 1619-7070,1619-7089.
- [16] Casper O. da Costa-Luis–Andrew J. Reader: Deep Learning for Suppression of Resolution-Recovery Artefacts in MLEM PET Image Reconstruction. In *2017 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)* (konferenciaanyag). 2017. október, IEEE.
- [17] Susana Margarida Vieira da Silva: Study of compton scattering in pet. Diplomateriv (University of Coimbra). 2011.
- [18] Timothy Dozat: Incorporating Nesterov Momentum into Adam. 2016.
- [19] K. Erlandsson–D. Visvikis–W. A. Waddington–I. Cullum–P. H. Jarritt–L. S. Polowsky: Low-statistics reconstruction with AB-EMML. In *2000 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (Cat. No.00CH37149)* (konferenciaanyag), 2. köt. 2000, 249–253. p.
- [20] B. A. Everett–M. A. Oquendo–A. Abi-Dargham–M. S. Nobler–D. P. Devanand–S. H. Lisanby–J. J. Mann–R. V. Parsey: Safety of Radial Arterial Catheterization in PET Research Subjects. *Journal of Nuclear Medicine*, 50. évf. (2009), 1742–1742. p. ISSN 0161-5505.

- [21] Frederic H. Fahey: Data acquisition in pet imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 30. évf. (2002) 2. sz., 39–49. p. ISSN 0091-4916.
URL <https://tech.snmjournals.org/content/30/2/39>.
- [22] Dagan Feng–Sung-Cheng Huang–Xinmin Wang: Models for computer simulation studies of input functions for tracer kinetic modeling with positron emission tomography. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 32. évf. (1993), 95–110. p. ISSN 0020-7101.
- [23] Dagan Feng–Xinmin Wang–Hong Yan: A computer simulation study on the input function sampling schedules in tracer kinetic modeling with positron emission tomography (PET). *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 45. évf. (1994) 3. sz., 175–186. p. ISSN 0169-2607. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0169260794902011>.
- [24] David Dagan Feng–Kewei Chen–Lingfeng Wen: Non-invasive Input Function Acquisition and Simultaneous Estimations with Physiological Parameters for PET Quantification: A Brief Review. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2020., 1–1. p. ISSN 2469-7311,2469-7303.
- [25] E. K. Fung–B. Planeta-Wilson–T. Mulnix–R. E. Carson: A multimodal approach to image-derived input functions for brain PET. In *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)* (konferenciaanyag). 2009. október, 2710–2714. p. ISSN 1082-3654.
- [26] John Cristian Borges Gamboa: Deep Learning for Time-Series Analysis. *CoRR*, abs/1701.01887. évf. (2017).
- [27] Farnaz Garehdaghi–Saeed Meshgini–Reza Afrouzian–Ali Farzamnia: PET Image Super Resolution using Convolutional Neural Networks. In *2019 5th Iranian Conference on Signal Processing and Intelligent Systems (ICSPIS)* (konferenciaanyag). 2019, 1–5. p.
- [28] M. M. Graham: Physiologic smoothing of blood time-activity curves for PET data analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 38. évf. (1997. július) 7. sz., 1161–1168. p. ISSN 0161-5505.
- [29] Alex Graves–Jürgen Schmidhuber: Framewise phoneme classification with bidirectional LSTM and other neural network architectures. *Neural Networks*, 18. évf. (2005), 602–610. p. ISSN 0893-6080.
- [30] P. De Groen–B. De Moor: The fit of a sum of exponentials to noisy data. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 20. évf. (1987), 175–187. p. ISSN 0377-0427.
- [31] Roger N. Gunn–Steve R. Gunn–Vincent J. Cunningham: Positron Emission Tomography Compartmental Models. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2001., 635–652. p. ISSN 0271-678X,1559-7016.
- [32] William G. Hatcher–Wei Yu: A Survey of Deep Learning: Platforms, Applications and Emerging Research Trends. *IEEE Access*, 2018., 1–1. p. ISSN 2169-3536.
- [33] Kaiming He–Xiangyu Zhang–Shaoqing Ren–Jian Sun: Deep Residual Learning for Image Recognition, 2015.

- [34] Kaiming He – Xiangyu Zhang – Shaoqing Ren – Jian Sun: Delving Deep into Rectifiers: Surpassing Human-Level Performance on ImageNet Classification. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)* (konferenciaanyag). 2015. december, 1026–1034. p.
- [35] Tim Head – Manoj Kumar – Holger Nahrstaedt – Gilles Louppe – Iaroslav Shcherbatiy: scikit-optimize/scikit-optimize, 2020. szeptember.
- [36] G. T. Herman: A survey of 3D medical imaging technologies. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 9. évf. (1990), 15–17. p. ISSN 0739-5175.
- [37] Sepp Hochreiter – Jürgen Schmidhuber: Long Short-term Memory. *Neural computation*, 9. évf. (1997. december), 1735–80. p.
- [38] Xiang Hong – Yunlong Zan – Fenghua Weng – Weijie Tao – Qiyu Peng – Qiu Huang: Enhancing the image quality via transferred deep residual learning of coarse PET sinograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018., 1–1. p. ISSN 0278-0062,1558-254X.
- [39] Young T. Hong – Tim D. Fryer: Kinetic modelling using basis functions derived from two-tissue compartmental models with a plasma input function: General principle and application to [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *NeuroImage*, 51. évf. (2010), 164–172. p. ISSN 1053-8119,1095-9572.
- [40] Jose Ignacio Andres – Meri De Angelis – Jesus Alcazar – Sofie Celen – Guy Bormans: Recent Advances in Positron Emission Tomography (PET) Radiotracers for Imaging Phosphodiesterases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12. évf. (2012), 1224–1236. p. ISSN 1568-0266.
- [41] Yating Jiang – Lingling Yang – Yao Lu: An Epileptic Seizure Prediction Model based on a Simulation Block and a Pretrained ResNet. In *2020 13th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI)* (konferenciaanyag). 2020, 709–714. p.
- [42] Xing Jin – Wenyun Sun – Zhong Jin: A discriminative deep association learning for facial expression recognition. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 2019. ISSN 1868-8071,1868-808X.
- [43] Thies H. Jochimsen – Vilia Zeisig – Jessica Schulz – Peter Werner – Marianne Patt – Jörg Patt – Antje Y. Dreyer – Johannes Boltze – Henryk Barthel – Osama Sabri – Bernhard Sattler: Fully automated calculation of image-derived input function in simultaneous PET/MRI in a sheep model. *EJNMMI Physics*, 3. évf. (2016), 2. p. ISSN 2197-7364.
- [44] A. Kacsó – B. Tóth – L. Szirmay-Kalos: Improving the Robustness of Compartmental Model Fitting for Emission Tomography. In *Ninth Hungarian Conference on Computer Graphics and Geometry, 2018, Budapest* (konferenciaanyag). 2018, 132–142. p.
- [45] M. E. Kamasak – C. A. Bouman – E. D. Morris – K. Sauer: Direct reconstruction of kinetic parameter images from dynamic PET data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24. évf. (2005), 636–650. p. ISSN 0278-0062,1558-254X.
- [46] Yutaka Katayama – Kentaro Ueda – Shinsaku Hiura – Daisuke Kimura – Yoshinori Takao – Takashi Yamanaga – Takao Ichida – Shigeaki Higashiyama – Joji Kawabe:

- Using Super Resolution to Denoise on PET Images. *Japanese Journal of Radiological Technology*, 74. évf. (2018), 653–660. p. ISSN 0369-4305,1881-4883.
URL http://doi.org/10.6009/jjrt.2018{}_jsrt_74.7.653.
- [47] Bernhard Kaufmann: Fitting a Sum of Exponentials to Numerical Data. 2003. június.
- [48] Keras: Optimizers. <https://keras.io/api/optimizers/>. Hozzáférés dátuma: 2021.10.12.
- [49] Mohammad Mehdi Khalighi–Timothy W. Deller–Audrey Peiwen Fan–Praveen K. Gulaka–Bin Shen–Prachi Singh–Jun-Hyung Park–Frederick T. Chin–Greg Zaharchuk: Image-derived input function estimation on a TOF-enabled PET/MR for cerebral blood flow mapping. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2017., 0271678X1769178. p. ISSN 0271-678X,1559-7016.
- [50] Asifullah Khan–Anabia Sohail–Umme Zahoora–Aqsa Saeed Qureshi: A survey of the recent architectures of deep convolutional neural networks. *Artificial Intelligence Review*, 2020. ISSN 0269-2821,1573-7462.
- [51] Ji Hye Kim–Il Jun Ahn–Woo Hyun Nam–Jong Beom Ra: An Effective Post-Filtering Framework for 3-D PET Image Denoising Based on Noise and Sensitivity Characteristics. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 62. évf. (2015), 137–147. p. ISSN 0018-9499,1558-1578.
- [52] Christopher Lamprecht–Pasha Bekhrad–Hristo Ivanov–Erich Leitgeb: Modelling the Refractive Index Structure Parameter: A ResNet Approach. In *2020 International Conference on Broadband Communications for Next Generation Networks and Multimedia Applications (CoBCom)* (konferenciaanyag). 2020, 1–4. p.
- [53] A. Le Pogam–H. Hanzouli–M. Hatt–C. Cheze Le Rest–D. Visvikis: Denoising of PET images by combining wavelets and curvelets for improved preservation of resolution and quantitation. *Medical Image Analysis*, 17. évf. (2013), 877–891. p. ISSN 1361-8415.
- [54] Liam Li–Kevin Jamieson–Afshin Rostamizadeh–Ekaterina Gonina–Moritz Hardt–Benjamin Recht–Ameet Talwalkar: A System for Massively Parallel Hyperparameter Tuning, 2020.
- [55] Zewen Li–Wenjie Yang–Shouheng Peng–Fan Liu: A Survey of Convolutional Neural Networks: Analysis, Applications, and Prospects, 2020.
- [56] Richard Liaw–Eric Liang–Robert Nishihara–Philipp Moritz–Joseph E. Gonzalez–Ion Stoica: Tune: A Research Platform for Distributed Model Selection and Training. *arXiv preprint arXiv:1807.05118*, 2018.
- [57] M. Lin–I. Ho Shon–P. Lin: Positron emission tomography: current status and future challenges. *Internal Medicine Journal*, 40. évf. (2010), 19–29. p. ISSN 1444-0903,1445-5994.
- [58] Geert Litjens–Thijs Kooi–Babak Ehteshami Bejnordi–Arnaud Arindra Adiyoso Setio–Francesco Ciompi–Mohsen Ghahfoorian–Jeroen A. W. M. van der Laak–Bram van Ginneken–Clara I. Sánchez: A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 42. évf. (2017), 60–88. p. ISSN 1361-8415.

- [59] Brian Lopresti–William Klunk–Chester Mathis–Jessica Hoge–Scott Ziolkko–Xueling Lu–Carolyn Meltzer–Kurt Schimmel–Nicholas Tsopelas–Steven DeKosky–Julie Price: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: A comparative analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46. évf. (2006. január), 1959–72. p.
- [60] Wenjie Lu–Jiazheng Li–Yifan Li–Aijun Sun–Jingyang Wang–Abd E. I.-Baset Hassanien: A CNN-LSTM-Based Model to Forecast Stock Prices. *Complexity*, 2020. évf. (2020), 1–10. p. ISSN 1076-2787,1099-0526.
- [61] Mark A. Mandel–Paul J. Dauchot: Radial artery cannulation and complications in 1,000 patients: Precautions. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*, 2. évf. (1977), 482–485. p. ISSN 0266-7681,0363-5023.
- [62] Maciej A. Mazurowski–Mateusz Buda–Ashirbani Saha–Mustafa R. Bashir: Deep learning in radiology: An overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2018. ISSN 1053-1807,1522-2586.
- [63] John C. Mazziotta: The continuing challenge of primary brain tumor management: The contribution of positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 29. évf. (1991), 345–346. p. ISSN 0364-5134,1531-8249.
- [64] Jose Mejia–Boris Mederos–Ramon A. Mollineda–Leticia Ortega Maynez: Noise Reduction in Small Animal PET Images Using a Variational Non-convex Functional. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2016., 1–1. p. ISSN 0018-9499,1558-1578.
- [65] Kyeong Min Kim–Hiroshi Watabe–Miho Shidahara–Ji Young Ahn–Seungjin Choi–Nobuyuki Kudomi–Kohei Hayashida–Yoshuonori Miyake–Hidehiro Iida: Noninvasive estimation of cerebral blood flow using image-derived carotid input function in H/sub 2//sup 15/O dynamic PET. In *2001 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (Cat. No.01CH37310)* (konferenciaanyag), 3. köt. 2001. november, 1282–1285. p. ISSN 1082-3654.
- [66] Helmuth Möhwald: Conference report on particles 2010 focusing on particle-based advances in medical/biochemical diagnostic, pharmaceutical and drug delivery application in particle technology. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7. évf. (2010), 1247–1249. p. ISSN 1742-5247,1744-7593.
- [67] Jurgen E. M. Mourik–Mark Lubberink–Alie Schuitemaker–Nelleke Tolboom–Bart N. M. van Berckel–Adriaan A. Lammertsma–Ronald Boellaard: Image-derived input functions for PET brain studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36. évf. (2009), 463–471. p. ISSN 1619-7070,1619-7089.
- [68] Mark Muzi–Hubert Vesselle–John Grierson–David Mankoff–Rodney Schmidt–Lanell Peterson–Joanne Wells–Kenneth Krohn: Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET studies: Validation studies in patients with lung cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46. évf. (2005. február), 274–82. p.
- [69] M. Naganawa–Y. Kimura–K. Ishii–K. Oda–K. Ishiwata–A. Matani: Extraction of a plasma time-activity curve from dynamic brain PET images based on independent component analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52. évf. (2005) 2. sz., 201–210. p.

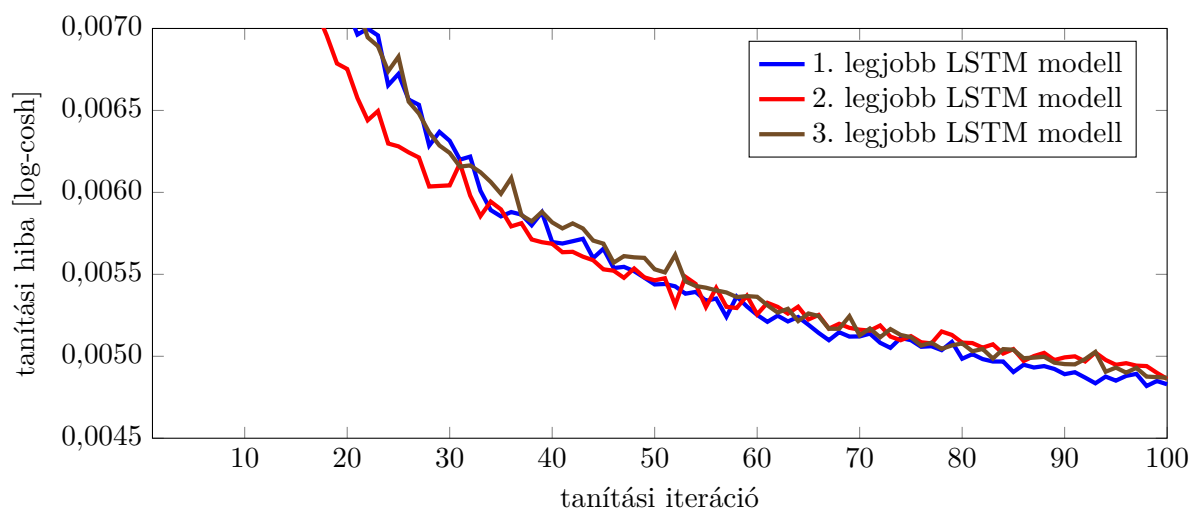
- [70] C. Nahmias–L. M. Wahl–S. Amano–M. C. Asselin–R. Chirakal: Equilibration of 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine between plasma and erythrocytes. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 41. évf. (2000. október) 10. sz., 1636–1641. p. ISSN 0161-5505.
URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11037992/>.
- [71] Vinod Nair–Geoffrey E. Hinton: Rectified Linear Units Improve Restricted Boltzmann Machines. In *Proceedings of the 27th International Conference on International Conference on Machine Learning, ICML’10 konferenciasorozat*. Madison, WI, USA, 2010, Omnipress, 807–814. p. ISBN 9781605589077. 8 p.
- [72] Johan Nuyts–Sigrid Stroobants–Patrick Dupont–Stefaan Vleugels–Patrick Flamen–Luc Mortelmans: Reducing loss of image quality because of the attenuation artifact in uncorrected pet whole-body images. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 43. évf. (2002. szeptember), 1054–62. p.
- [73] Razvan Pascanu–Tomas Mikolov–Y. Bengio: On the difficulty of training Recurrent Neural Networks. *Proceedings of the 30th International Conference on Machine Learning (ICML 2013)*, 2013. február.
- [74] Dr M. E. Phelps–S. C. Huang–E. J. Hoffman–C. Selin–L. Sokoloff–D. E. Kuhl: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Annals of Neurology*, 6. évf. (1979), 371–388. p. ISSN 0364-5134,1531-8249.
- [75] Marios Politis–Paola Piccini: Positron emission tomography imaging in neurological disorders. *Journal of Neurology*, 259. évf. (2012), 1769–1780. p. ISSN 0340-5354,1432-1459.
- [76] Jinyi Qi–Richard M. Leahy: Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 51. évf. (2006), R541–R578. p. ISSN 0031-9155,1361-6560.
- [77] Arman Rahmim–Yun Zhou–Jing Tang–Lijun Lu–Vesna Sossi–Dean F. Wong: Direct 4d parametric imaging for linearized models of reversibly binding pet tracers using generalized ab-em reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 57. évf. (2012), 733–755. p. ISSN 0031-9155,1361-6560.
- [78] Andrew J. Reader–Guillaume Corda–Abolfazl Mehranian–Casper da Costa-Luis–Sam Ellis–Julia A. Schnabel: Deep Learning for PET Image Reconstruction. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2020., 1–1. p. ISSN 2469-7311,2469-7303.
- [79] M. Reivich–D. Kuhl–A. Wolf–J. Greenberg–M. Phelps–T. Ido–V. Casella–J. Fowler–E. Hoffman–A. Alavi–P. Som–L. Sokoloff: The [18f]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circulation Research*, 44. évf. (1979), 127–137. p. ISSN 0009-7330,1524-4571.
- [80] Sven N. Reske–Jörg Kotzerke: Fdg-pet for clinical use. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28. évf. (2001), 1707–1723. p. ISSN 0340-6997,1619-7089.
- [81] Eero Rissanen–Jouni Tuisku–Pauliina Luoto–Eveliina Arponen–Jarkko Johansson–Vesa Oikonen–Riitta Parkkola–Laura Airas–Juha O. Rinne: Automated reference region extraction and population-based input function for brain [11C]TMSX

- PET image analyses. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35. évf. (2015), 157–165. p. ISSN 0271-678X,1559-7016.
- [82] Tara N. Sainath–Oriol Vinyals–Andrew Senior–Hasim Sak: Convolutional, Long Short-Term Memory, fully connected Deep Neural Networks. In *2015 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)* (konferenciaanyag). 2015. április, IEEE.
- [83] Hojjat Salehinejad–Julianne Baarbe–Sharan Sankar–Joseph Barfett–Errol Colak–Shahrokh Valaee: Recent Advances in Recurrent Neural Networks. *CoRR*, abs/1801.01078. évf. (2018).
- [84] H. R. Schelbert: Positron emission tomography and the changing paradigm in coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*, 89. évf. (2000), IV55–IV60. p. ISSN 1861-0684,1861-0692.
- [85] M. Schuster–K. K. Paliwal: Bidirectional recurrent neural networks. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 45. évf. (1997), 2673–2681. p. ISSN 1053-587X,1941-0476.
- [86] L. Shepp–Y. Vardi: Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 1. évf. (1982), 113–122. p.
- [87] M. Soret–S. L. Bacharach–I. Buvat: Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48. évf. (2007), 932–945. p. ISSN 0161-5505.
- [88] L. Szirmay-Kalos–Á. Kacsó–M. Magdics–B. Tóth: Robust compartmental model fitting in direct emission tomography reconstruction. *The Visual Computer*, 2020.
- [89] László Szirmay-Kalos–Ágota Kacsó–Milán Magdics–Balázs Tóth: Dynamic PET Reconstruction on the GPU. *Periodica Polytechnica Electrical Engineering and Computer Science*, 62. évf. (2018) 4. sz., 134–143. p.
URL <https://pp.bme.hu/eecs/article/view/11739>.
- [90] TensorFlow: TensorBoard | TensorFlow. <https://www.tensorflow.org/tensorboardh>. Hozzáférés dátuma: 2021.04.10.
- [91] TensorFlow: tf.keras.losses.log_cosh | TensorFlow Core v2.4.1. https://www.tensorflow.org/api/_docs/python/tf/keras/losses/log_cosh. Hozzáférés dátuma: 2021.04.10.
- [92] Jonathan Tompson–Ross Goroshin–Arjun Jain–Yann LeCun–Christoph Bregler: Efficient Object Localization Using Convolutional Networks. *CoRR*, abs/1411.4280. évf. (2014).
- [93] Katrien Van Slambrouck–Simon Stute–Claude Comtat–Merence Sibomana–Floris H. P. van Velden–Ronald Boellaard–Johan Nuyts: Bias Reduction for Low-Statistics PET: Maximum Likelihood Reconstruction With a Modified Poisson Distribution. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34. évf. (2015) 1. sz., 126–136. p.
- [94] Juan José Vaquero–Paul Kinahan: Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 17. évf. (2015), 385–414. p. ISSN 1523-9829,1545-4274.

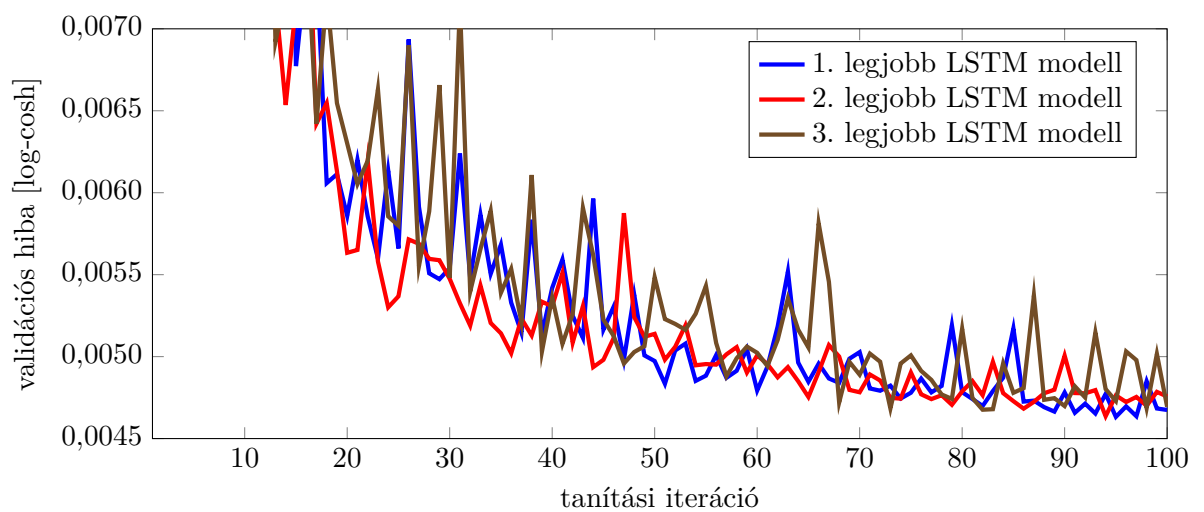
- [95] Jeroen Verhaeghe – Andrew J. Reader: Ab-osem reconstruction for improved patlak kinetic parameter estimation: a simulation study. *Physics in Medicine and Biology*, 55. évf. (2010), 6739–6757. p. ISSN 0031-9155,1361-6560.
- [96] Zhongmin Wang – Xiaoxiao Zhou – Wenlang Wang – Chen Liang: Emotion recognition using multimodal deep learning in multiple psychophysiological signals and video. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 2020. ISSN 1868-8071,1868-808X.
- [97] Hiroshi Watabe – Yoko Ikoma – Yuichi Kimura – Mika Naganawa – Miho Shidahara: PET kinetic analysis—compartmental model. *Annals of Nuclear Medicine*, 20. évf. (2006), 583–588. p. ISSN 0914-7187,1864-6433.
- [98] Gaowei Xu – Tianhe Ren – Yu Chen – Wenliang Che: A One-Dimensional CNN-LSTM Model for Epileptic Seizure Recognition Using EEG Signal Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 14. évf. (2020), 578126. p. ISSN 1662-4548,1662-453X.
- [99] Jianhua Yan – Beata Planeta-Wilson – Richard E. Carson: Direct 4D list mode parametric reconstruction for PET with a novel EM algorithm. In *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (konferenciaanyag). 2008. október, IEEE.
- [100] Wenpeng Yin – Katharina Kann – Mo Yu – Hinrich Schütze: Comparative Study of CNN and RNN for Natural Language Processing. *CoRR*, abs/1702.01923. évf. (2017).
- [101] Paolo Zanotti-Fregonara – Kewei Chen – Jehi-San Liow – Masahiro Fujita – Robert B. Innis: Image-derived input function for brain PET studies: many challenges and few opportunities. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31. évf. (2011), 1986–1998. p. ISSN 0271-678X,1559-7016.
- [102] Paolo Zanotti-Fregonara – El Mostafa Fadaili – Renaud Maroy – Claude Comtat – Antoine Souloumiac – Sebastien Jan – Maria-Joao Ribeiro – Véronique Gaura – Avner Bar-Hen – Régine Trébossen: Comparison of eight methods for the estimation of the image-derived input function in dynamic [18F]-FDG PET human brain studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 29. évf. (2009), 1825–1835. p. ISSN 0271-678X,1559-7016.
- [103] Paolo Zanotti-Fregonara – Jussi Hirvonen – Chul Hyounng Lyoo – Sami S. Zoghbi – Denise Rallis-Frutos – Marilyn A. Huestis – Cheryl Morse – Victor W. Pike – Robert B. Innis – Alberico Catapano: Population-Based Input Function Modeling for [18F]FMPEP-d2, an Inverse Agonist Radioligand for Cannabinoid CB1 Receptors: Validation in Clinical Studies. *PLoS ONE*, 8. évf. (2013), e60231. p. ISSN 1932-6203.
- [104] Chunyang Zhang – Qun Dai – Gang Song: DeepCascade-WR: a cascading deep architecture based on weak results for time series prediction. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 2019. ISSN 1868-8071,1868-808X.
- [105] Y. O. N. G. Q. I. N. G. ZHANG – Shaojie Qiao – Shengjie Ji – Yizhou Li: DeepSite: bidirectional LSTM and CNN models for predicting DNA–protein binding. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 11. évf. (2020. április).

Függelék

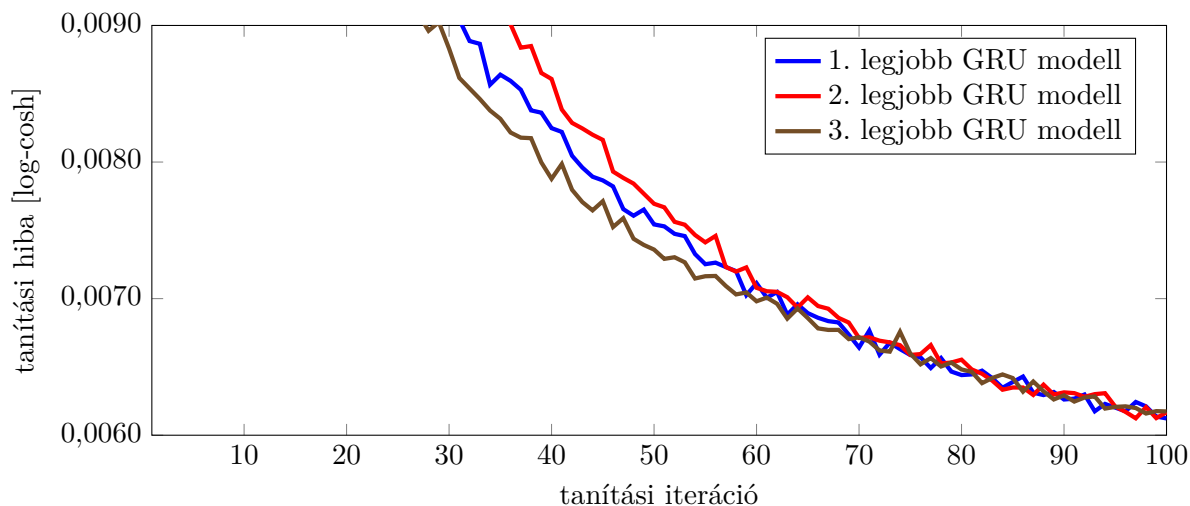
F.1. A vérbemeneti függvény paramétereit becslő neurális háló hiperparaméter-optimalizálásának hibagörbéi



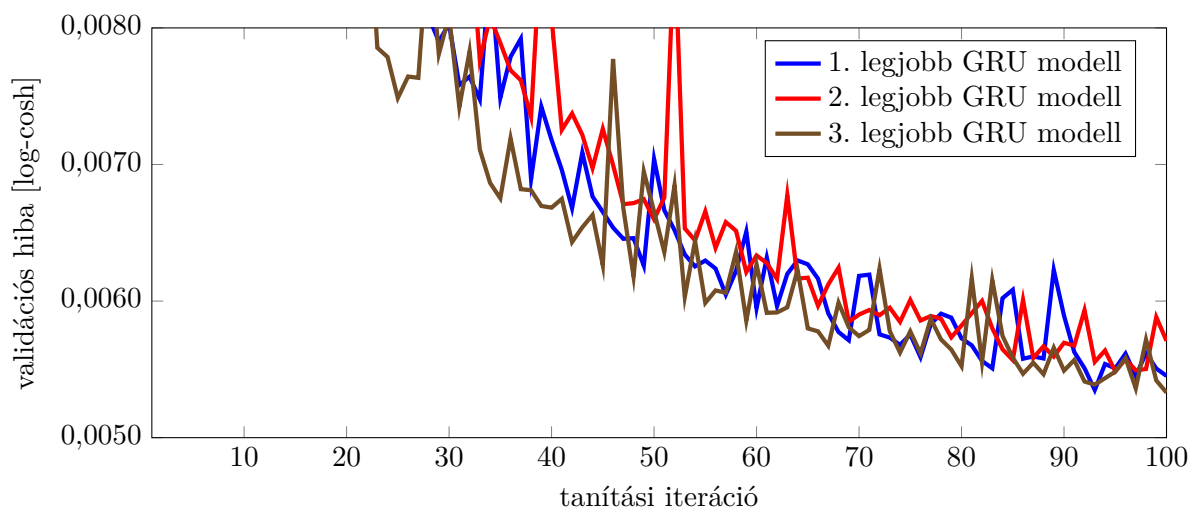
F.1.1. ábra. A három legjobb LSTM modell tanítási hibája. A végső értékek: 0,004829, 0,004862, valamint 0,004869.



F.1.2. ábra. A három legjobb LSTM modell validációs hibája. A végső értékek: 0,004675, 0,004756, valamint 0,004694.



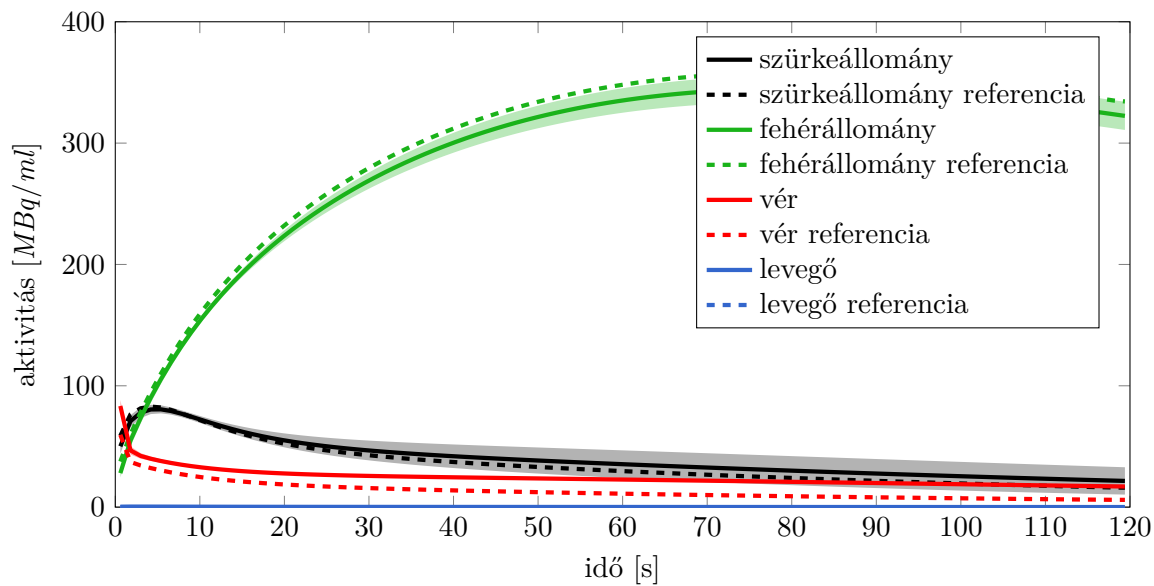
F.1.3. ábra. A három legjobb GRU modell tanítási hibája. A végső értékek: 0,006123, 0,006168, valamint 0,006174.



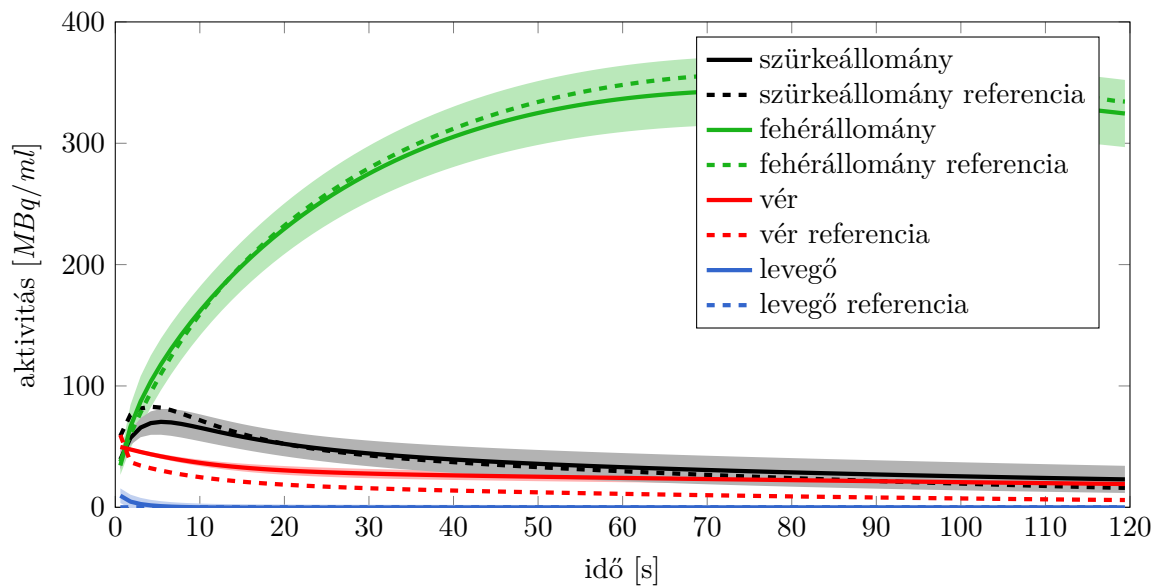
F.1.4. ábra. A három legjobb GRU modell validációs hibája. A végső értékek: 0,005452, 0,00571, valamint 0,00533.

F.2. A különböző vérbemenetifüggvény-illesztő stratégiák által eredményezett idő-aktivitás görbék

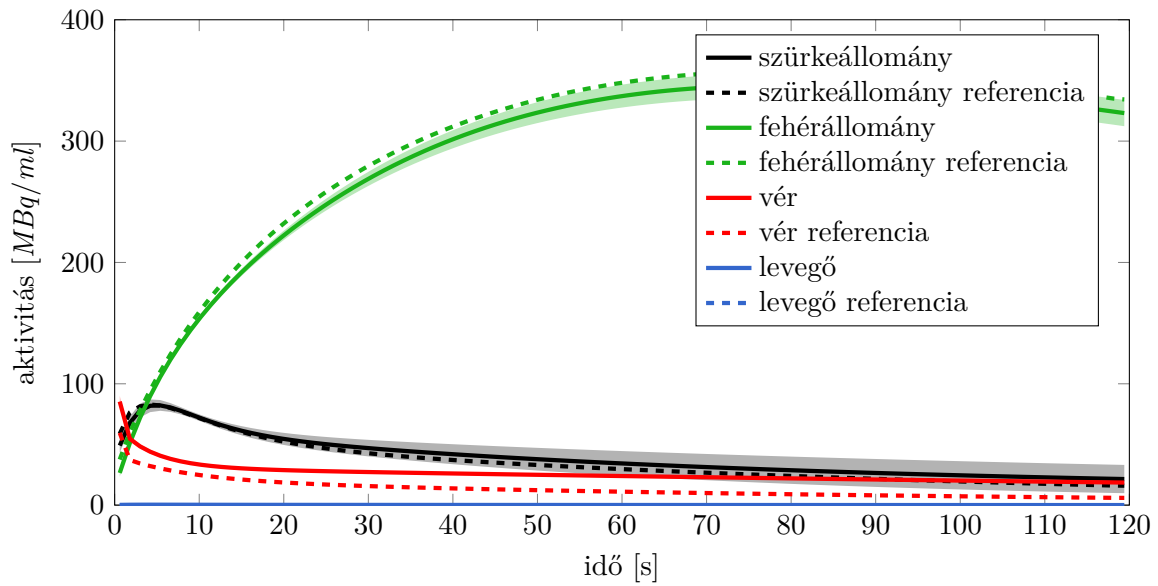
A referenciákat szaggatott, míg a rekonstruált görbéket folytonos vonalak jelzik, és az utóbbiakat árnyékolt terület veszi körül, amely a megfelelő szövetrégió szórását szemlélteti.



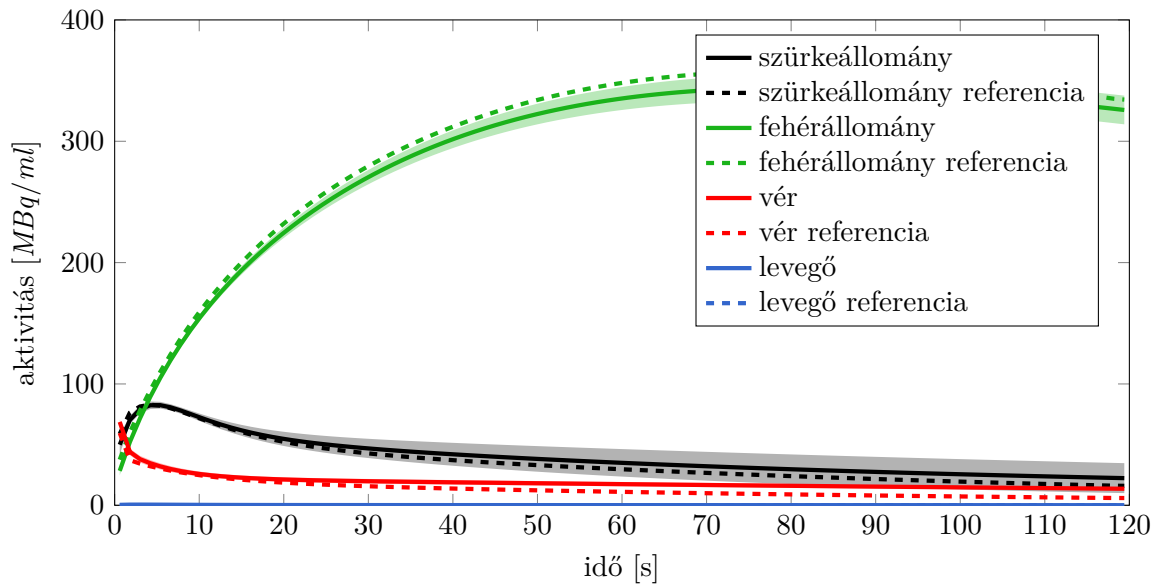
F.2.1. ábra. Az előre ismert módszer által adott idő-aktivitás görbék



F.2.2. ábra. A modellalapú módszer által adott idő-aktivitás görbék

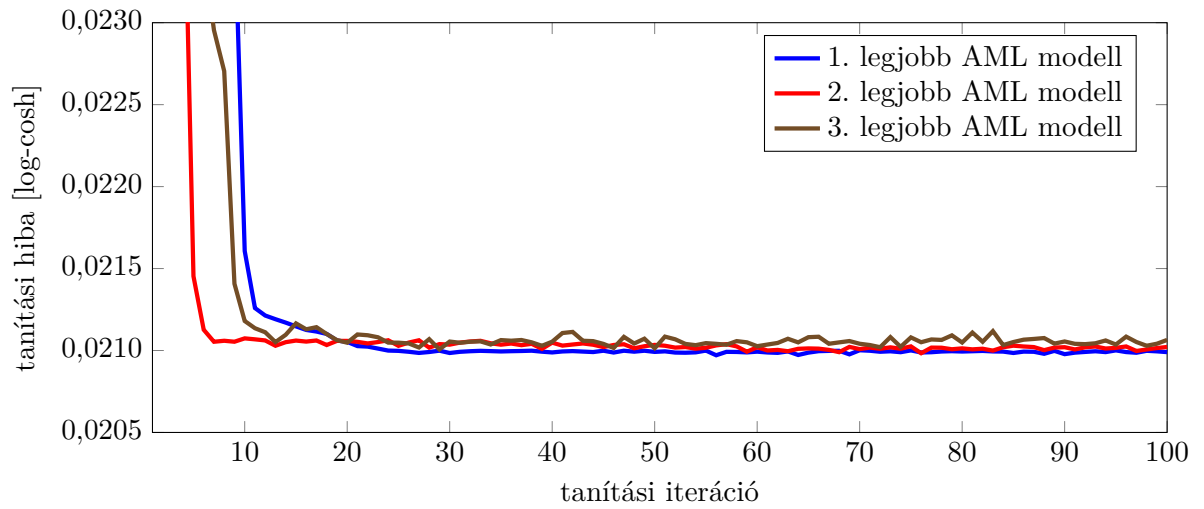


F.2.3. ábra. A mélytanulás-alapú módszer által adott idő-aktivitás görbék

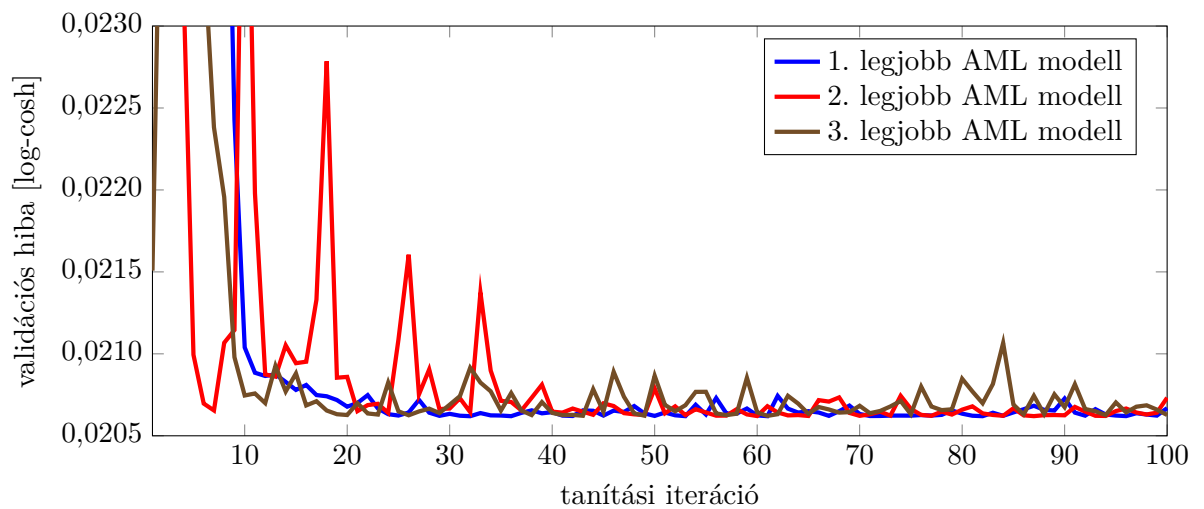


F.2.4. ábra. A kombinált módszer által adott idő-aktivitás görbék

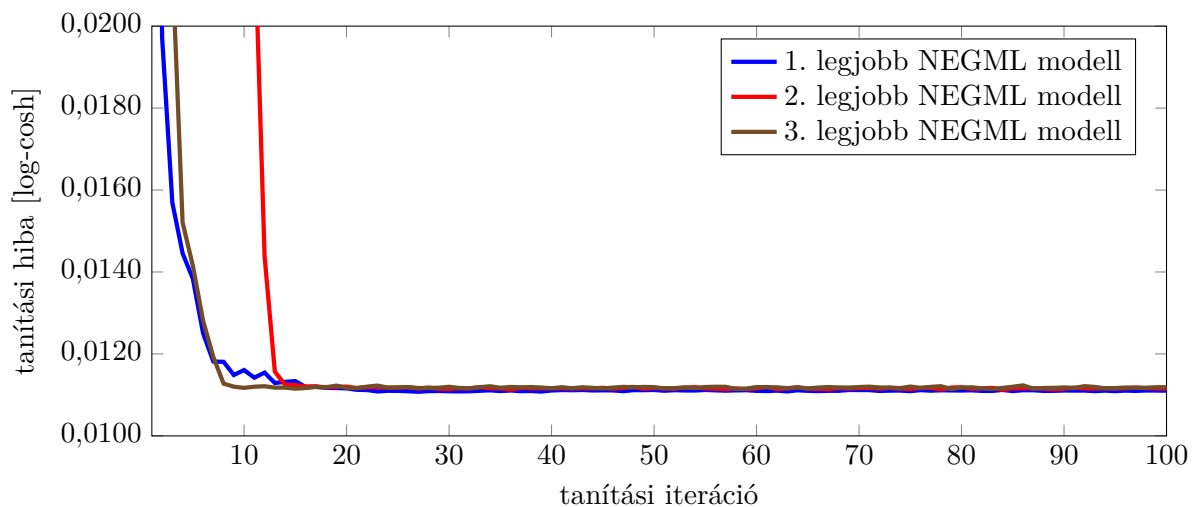
F.3. Az AML/NEGML paramétert becslő neurális háló hiperparaméter-optimalizálásának hibagörbéi



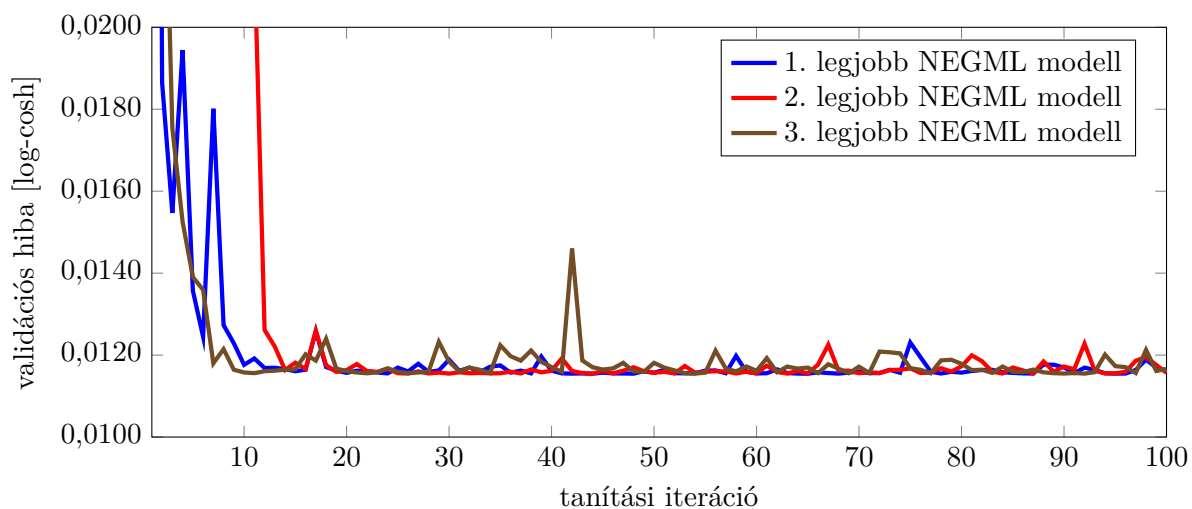
F.3.1. ábra. A három legjobb AML modell tanítási hibája. A végső értékek: 0,0209901, 0,0210215 valamint 0,0210646.



F.3.2. ábra. A három legjobb AML modell validációs hibája. A végső értékek: 0,020669, 0,0207324, valamint 0,020627.



F.3.3. ábra. A három legjobb NEGML modell tanítási hibája. A végső értékek: 0.0111034, 0.0111531, valamint 0.0111885.



F.3.4. ábra. A három legjobb NEGML modell validációs hibája. A végső értékek: 0.0116221, 0.0115665, valamint 0.0116601.