

Н.В. Денисова<sup>1,2</sup>, А.В. Нестерова<sup>1,2</sup>, С.М. Минин<sup>3</sup>, Ж.Ж. Анашбаев<sup>3</sup>, С.Э. Красильников<sup>3</sup>, В.Ю. Усов<sup>3</sup>

## РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНЫХ СРЕДСТВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ФАНТОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ ОФЭКТ/КТ С $^{99m}$ Тс-ГМПАО

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Новосибирский государственный университет, Новосибирск

<sup>2</sup> Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск

Контактное лицо: Наталья Васильевна Денисова, e-mail: nvdenisova2011@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** Разработка программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}$ Тс-ГМПАО (Теоксимом)» и его практическое применение для изучения условий достижения наилучшего качества изображений при клинических исследованиях пациентов.

**Материал и методы:** Исследования были выполнены с использованием клинических данных и метода имитационного компьютерного моделирования. Клинические данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с  $^{99m}$ Тс-гексаметилпропиленаминоксимом ( $^{99m}$ Тс-Теоксимом, пр-ва ООО «ДИАМЕД») пациента с перенесенным ишемическим инсультом коры правой лобной доли были получены на двухдетекторном сканере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) с использованием высокоразрешающих низкоэнергетических коллиматоров (LEHR). Измеренные данные были обработаны с помощью специализированного программного обеспечения Q.Brain и Q.Volumetrix MI на рабочей станции Xeleris 4.0 DR (GE Healthcare, США) для получения реконструированных аксиальных томографических срезов. Для проведения имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ разработан программный комплекс, который включает математический фантом Хоффмана с возможностью моделирования клинических случаев гипоперфузии разной локализации и размера («виртуальный пациент»), моделирование сбора «сырых» проекционных данных и программу реконструкции изображений на основе алгоритма OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization). Важным преимуществом метода математического моделирования является возможность оценки качества реконструированного изображения с помощью расчета среднеквадратичной погрешности при сравнении с заданным фантомом. В численных экспериментах исследовалась зависимость погрешности реконструкции от параметров алгоритма OSEM (от количества подгрупп – subsets, и от числа итераций) с целью определения условий достижения наилучшего качества изображений. Был разработан и протестирован статистический критерий останова.

**Результаты:** Разработан и протестирован программный комплекс, который позволяет исследовать ошибки алгоритма реконструкции, что представляет большую трудность при использовании клинических методов исследования. Предложен критерий останова итераций при применении алгоритма реконструкции OSEM – минимизация функционала отклонения функции хи-квадрат от целевого значения, при этом пиксели детектора с ненулевыми значениями объединены в блоки по схеме  $2 \times 2$ .

Наблюдается достоверная хорошая корреляция между предложенным критерием останова и минимумом среднеквадратичной погрешности реконструкции изображения. Это позволяет ввести этот критерий в клиническую практику применения вычислительных средств реконструкции срезов ОФЭКТ для получения наилучшего изображения.

Результаты имитационного моделирования продемонстрировали возможность сокращения времени накопления «сырых» данных, в течение которого пациент должен оставаться неподвижным, как минимум, в два раза.

**Заключение:** Развитый в данной работе метод компьютерного имитационного моделирования является практически полезной технологией, которая способствует оптимизации использования ОФЭКТ для достижения наилучших возможных результатов визуализации головного мозга у пациентов.

**Ключевые слова:** перфузия головного мозга, ОФЭКТ/КТ, компьютерное моделирование, фантом Хоффмана, итерационный алгоритм реконструкции

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

N.V. Denisova<sup>1,2</sup>, A.V. Nesterova<sup>1,2</sup>, S.M. Minin<sup>3</sup>, Zh.Zh. Anashbayev<sup>3</sup>, S.E. Krasilnikov<sup>3</sup>, W.Yu. Ussov<sup>3</sup>

## Development of Software Tools Based on Clinical Data and Phantom Studies for Mathematical Simulation Modeling to Assess Brain Perfusion and Improve Image Quality During SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-GMPAO

<sup>1</sup> National Research Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> S.A. Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Akademian E.N. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia

Contact person: Natalia Vasilyevna Denisova, e-mail: nvdenisova2011@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To develop a software package Virtual examination of brain perfusion by the method of SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (Teoxime) and its practical application to study the conditions for achieving the best image quality in clinical studies of patients.

**Material and methods:** The studies were performed using clinical data and the method of computer simulation. Clinical data of single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography (SPECT/CT) with <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (<sup>99m</sup>Tc-Teoxime, produced by DIAMED LLC) of a patient with an ischemic stroke of the right frontal cortex were obtained on a two-detector gamma-camera NM/CT 670 DR GE Discovery (USA) using high-resolution low-energy collimators (LEHR). The measured data were processed using specialized software Q.Brain and Q.Volumetrix MI on a Xeleris 4.0 DR workstation from GE Healthcare (USA) to obtain reconstructed axial tomographic slices. To carry out simulation computer simulation of the procedure of examination of perfusion of GM by the method of SPECT/CT has developed a software package that includes a mathematical Hoffman phantom with the ability to simulate clinical cases of hyperperfusion of different localization and size (Virtual Patient), modeling the collection of "raw" projection data and an image reconstruction program based on the OSEM algorithm (Ordered Subset Expectation Maximization). An important advantage of the mathematical modeling method is the ability to assess the quality of the reconstructed image by calculating the root-mean-square error when compared with a given phantom. In numerical experiments, the dependence of the reconstruction error on the parameters of the OSEM algorithm (on the number of subgroups – subsets, and on the number of iterations) was investigated in order to determine the conditions for achieving the best image quality. A statistical stop criterion was developed and tested.

**Results:** For the first time, a software package was developed and tested that allows us to investigate errors in the reconstruction algorithm, which is a great difficulty when using clinical research methods. A criterion for stopping iterations is proposed when using the OSEM reconstruction algorithm – minimizing the functional deviation of the chi-square function from the target value, while the detector pixels with non-zero values are combined into blocks according to the 2×2 scheme.

There is a reliable good correlation between the proposed stop criterion and the minimum of the root-mean-square error of image reconstruction. This makes it possible to introduce this criterion into the clinical practice of using computational tools for reconstructing sections of the SPECT to obtain the best image.

The simulation results demonstrated the possibility of reducing the time of data recording, during which the patient must remain motionless, at least twice.

**Conclusion:** The method of computer simulation developed in this work is a practically useful technology that helps optimize the use of SPECT to achieve the best possible results of brain imaging in patients.

**Keywords:** brain perfusion, SPECT/CT, computer modeling, Hoffman's phantom, iterative reconstruction algorithm

**For citation:** Denisova NV, Nesterova AV, Minin SM, Anashbayev ZhZh, Krasilnikov SE, Ussov WYu. Development of Software Tools Based on Clinical Data and Phantom Studies for Mathematical Simulation Modeling to Assess Brain Perfusion and Improve Image Quality During SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-GMPAO. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):106–117. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-106-117

### Введение

Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения приводит к росту частоты заболеваний головного мозга (ГМ). Наиболее распространенными методами диагностики заболеваний ГМ являются анатомо-топографические методы: рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В последнее десятилетие активно развиваются функциональные методы диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Методы ПЭТ и ОФЭКТ используются для диагностики инсультов, хронических цереброваскулярных заболеваний, деменций, а также опухолевых поражений ГМ. Доступность ПЭТ в России остается ограниченной, на текущий момент стои-

мость обследования ГМ методом ПЭТ/КТ с контрастированием оценивается в среднем в 90 тыс. руб, стоимость обследования методом ОФЭКТ/КТ в среднем составляет около 30 тыс. руб. Эти две причины приводят к неуклонному росту применения метода ОФЭКТ/КТ в первичной диагностике и ведении пациентов с различными заболеваниями и патологическими состояниями ГМ.

Важнейшей функциональной характеристикой состояния ГМ является оценка церебральной гемодинамики (и в частности тканевого церебрального кровотока – перфузии). При исследовании перфузии ГМ применяются радиофармацевтические препараты (РФП), проникающие через гематоэнцефалический барьер. В клинической практике наиболее широко используются препараты, меченные <sup>99m</sup>Tc: гексаметилпропиленами-

ноксим (ГМПАО) и этилцистеиновый димер (ЭЦД) с периодом полувыведения 6 часов. Перфузия головного мозга представляет собой визуализацию накопления РФП в различных областях головного мозга за счет мозгового кровотока. Поскольку мозговой кровоток тесно связан с активностью нейронов, предполагается, что распределение накопления РФП отражает уровни активности нейронов и количество межнейронных связей в различных областях мозга. Это обуславливает применимость перфузионной ОФЭКТ для дифференциальной диагностики ишемических и нейродегенеративных поражений мозга. Метод ОФЭКТ/КТ особенно эффективно применяется при ведении пациентов с окклюзирующими заболеваниями брахиоцефальных артерий для диагностики до и после хирургического вмешательства.

При исследовании перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ патологические поражения наблюдаются как локализованные или распространенные дефекты с уменьшенным или увеличенным накоплением РФП по сравнению с нормальным значением. Оценка региональной церебральной гемодинамики зависит от многих факторов, влияющих на качество ОФЭКТ-изображений. Протоколы SNMMI и EANM (2009 г.) [1, 2] обследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ дают технические рекомендации по проведению процедуры записи «сырых» данных, однако не содержат рекомендаций относительно параметров алгоритма реконструкции OSEM (число итераций, количество подгрупп). Разработка современного руководства по проведению исследований перфузии головного мозга находится в стадии формирования, поэтому многие медицинские центры в этих исследованиях опираются на опубликованные данные и свой клинический опыт.

Чтобы определить оптимальные параметры протокола ОФЭКТ/КТ обследования перфузии ГМ, необходимо провести испытания при разных условиях и оценить точность полученных ОФЭКТ-изображений. Оценку точности можно получить, сравнивая реконструированные изображения с заданным эталоном. Такие исследования можно выполнить с физическим фантомом Хоффмана. Однако исследования с использованием вещественных фантомов имеют ограничения из-за лучевой нагрузки на исследователей при выполнении большого количества испытаний, высокой стоимости РФП и антропоморфных фантомов. В настоящее время в области ядерной медицины активно развивается альтернативный подход на основе метода математического моделирования, который в англоязычной литературе называется *Virtual clinical trials* [3].

Поэтому целью данной работы мы поставили разработку программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}$ Tc-тексимом» и его практическое применение для достижения наилучших возможных результатов при обследовании пациентов.

## Материал и методы

В работе использовались цифровые томографические данные, полученные методами клинических исследований *in vivo* и имитационного компьютерного моделирования *in silico*.

## Клинические исследования перфузии головного мозга

Для сравнения фантомных и клинических данных реконструкции ОФЭКТ/КТ головного мозга была использована запись исследования пациента, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения в

бассейне средней мозговой артерии справа. Пациенту с перенесенным ишемическим инсультом коры правой передневисочкой и боковой лобной областей головного мозга внутривенно ввели 1000 МБк  $^{99m}$ Tc-тексима (ГМПАО – гексаметилпропиленаминоксима, ООО «ДИАМЕД») в положении лежа на спине, состоянии функционального покоя, в тёмной и тихой комнате. Сканирование было проведено в режиме ОФЭКТ/КТ на двухдетекторном сканере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) через 40 мин после инъекции РФП. Проводилась запись 120 проекций (по 25 с) в матрицу 128×128, углом между проекциями в 3°, использовались низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения (LEHR). На рис. 1 в качестве примера представлены две из 120 измеренных проекций для данного клинического случая – левая боковая и задняя. Как можно видеть из этих данных, среднее число счета импульс/пиксел в области интереса составляло примерно 17. Аналогичные исследования были проведены также и у других 11 пациентов, однако для оценки межиндивидуального сходства результатов фантомного и клинического исследования, был избран именно представленный здесь случай.

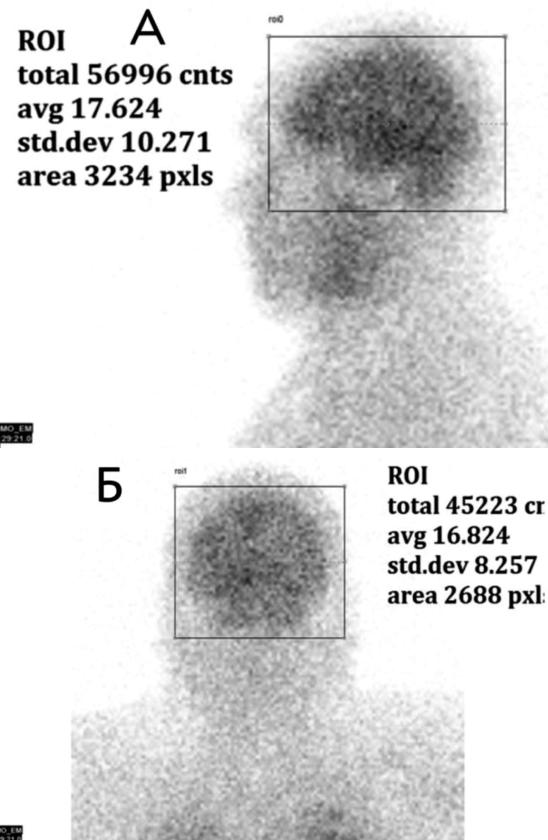


Рис. 1. «Сырые» измеренные данные проекций ОФЭКТ в области интереса, ограниченной прямоугольной рамкой. Представлены левая боковая (А – вверху) и задняя проекции (Б – внизу)

Fig. 1. Raw measured data of the SPECT projections in the area of interest bounded by a rectangular frame. The left side (A – on top) and rear projections (B – below) are presented

Количественный анализ захвата РФП в коре головного мозга проводился с использованием программного обеспечения Q.Brain, анатомическая локализация зон гипофиксации РФП проверялась средствами программного пакета Q.Volumetrix MI на рабочей станции Xeleris 4.0 DR фирмы GE Healthcare (США). Реконструкция изображений во всех программах проводилась с использо-

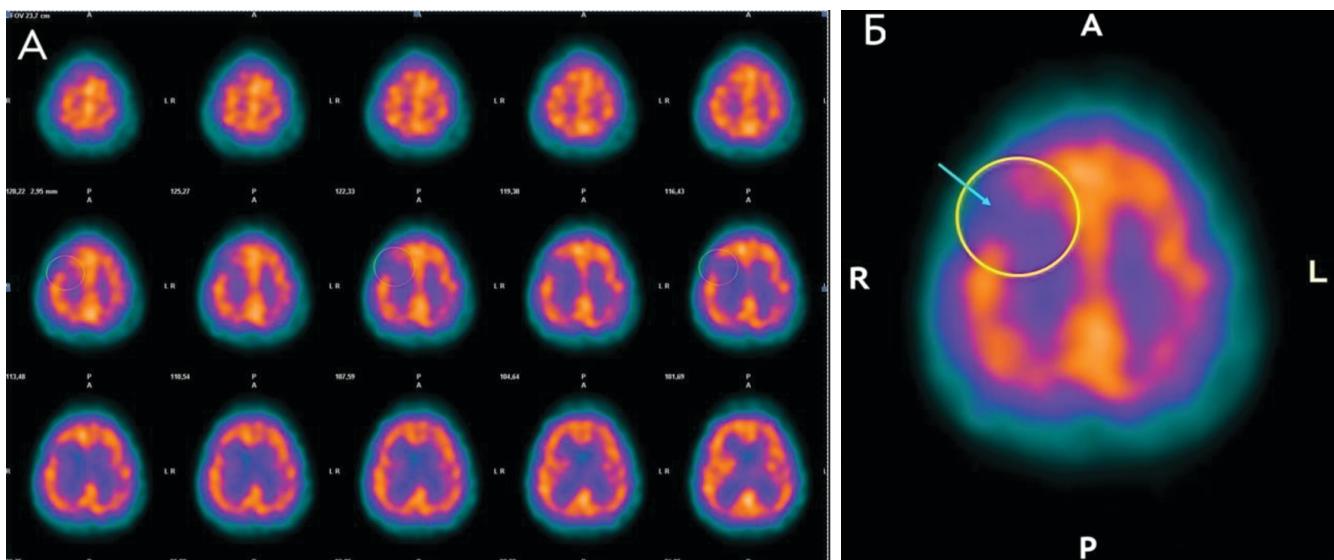


Рис. 2. А – Аксиальные срезы изображения пациента с ишемическим инсультом в коре правой лобной доли головного мозга. Желтым кругом указан патологический участок гипофиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксима. Б – срез ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксимом с наилучшей визуализацией дефекта перфузии в ишемизированном участке. Желтым кругом указан тот же, что и на А, участок гипоперфузии

Fig. 2. A – Axial sections of a patient with ischemic stroke in the cortex of the right frontal lobe of the brain. The yellow circle indicates the pathological site of hypofixation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Theoxime. B – section of the SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ -Theoxime of the best visualization of the perfusion defect in the ischemic area. Yellow circle indicates the same as on A region of hypoperfusion

ванием стандартного итерационного алгоритма Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM). На рис. 2 А, Б представлены аксиальные срезы ОФЭКТ-изображений пациента с ишемическим инсультом в коре правой лобной доли головного мозга, которые были использованы для имитационного вычислительного моделирования, как представлено ниже. Желтым кругом указан патологический участок гипофиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксима, в частности на срезе наилучшей визуализации дефекта перфузии в ишемизированном участке (рис. 2Б).

#### Метод имитационного компьютерного моделирования

Программный комплекс «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксимом»

Для проведения имитационных исследований, приближенных к клинической практике, разработан исследовательский программный комплекс «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ», в котором имитируются все последовательные этапы обследования пациентов от задания распределения введенного РФП до оценки перфузии ГМ. Программный комплекс состоит из следующих отдельных блоков:

1. Программа «Виртуальный пациент» задает распределение РФП в головном мозге.
2. Программа «Проекционные данные» рассчитывает «сырые» проекционные данные.
3. Программа «Реконструкция изображений» осуществляет реконструкцию распределения РФП в головном мозге.
4. Программа «Критерий останова итерационного процесса» определяет номер прерывания итерационного процесса на основе статистического критерия.
5. Программа «Оценка качества реконструированных изображений» осуществляет оценку среднеквадратичной погрешности реконструкции с помощью сравнения с заданным распределением РФП в фантоме.
6. «Оценка перфузии головного мозга» осуществляет оценку перфузии с помощью статистических критериев, описанных в литературе и выбираемых исследователем для каждого конкретного случая.

#### Программа «Виртуальный пациент»

Программа «Виртуальный пациент» описывает распределение радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксим в головном мозге виртуального пациента. Исследования были выполнены с использованием математического фантома Хоффмана (Hoffman). Выполнено имитационное моделирование процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксимом, приближенное к использованному клиническому случаю. Трехмерный вещественный фантом Хоффмана был разработан для имитации мозгового кровотока и распределения РФП в отделах головного мозга при ОФЭКТ-обследованиях [4]. Его математический аналог, представляющий собой трехмерную матрицу пикселов, содержащих определенные значения, соответствующие локальной «аккумуляции» активности поглощенного радиофармпрепарата, в нашем случае –  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксима, был использован в данной работе для имитационных компьютерных экспериментов. Внешний вид фантома Хоффмана представлен на рис. 3. Фантом имитирует только собственно ткань головного мозга без учета минимальной аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксима в мягких тканях и губчатом веществе костей черепа.



Рис. 3. Виртуальный вид математического фантома Хоффмана, используемый для имитационного моделирования и описания распределения кровотока в головном мозге человека

Fig. 3. A type of mathematical Hoffman phantom used to simulate and describe the distribution of blood flow in the human brain

На рис. 4 представлены поперечные сечения математической модели Хоффмана при нормальном распределении кровотока, т.е. симметричной аккумуляции радиофармпрепарата. В программе «Виртуальный пациент» фантом Хоффмана задается в нормированном пространстве в декартовой системе координат  $\{x, y, z\}$  в области  $\{-1 \leq x \leq 1; -1 \leq y \leq 1; -0,5 \leq z \leq 0,5\}$ , которая разбивается в соответствующих осях на  $100 \times 100 \times 50$  вокселов.

Таблица 1

Основные параметры клинического сканирования пациента и виртуального ОФЭКТ/КТ сканирования

Main parameters of clinical patient scanning and virtual SPECT/CT scan

Параметры исследования		
Наименования	Клинические данные	Компьютерное вычислительное моделирование
Количество проекций	120	120
Шаговый угол между проекциями, $^{\circ}$	3	3
Радиус орбиты, мм	150	150
Число отсчетов на проекцию, тыс.	$\sim 50$	$\sim 50$
Общее число зарегистрированных импульсов, млн	–	6
Алгоритм реконструкции	OSEM	OSEM
Количество подгрупп - subsets	10	10
Количество итераций	5	5

Фантом Хоффмана моделирует перфузию ГМ здорового пациента. Для исследования различных клинических случаев в фантом добавляются поражения разного размера и разной локализации. В численных экспериментах, имитирующих вышеописанный клинический случай, в фантом была введена область с пониженной перфузией, как показано на рис. 5.

#### Программа «Виртуальный томограф».

Программа «Виртуальный томограф» моделирует прохождение гамма-квантов через биологические ткани, через систему коллиматор–детектор и рассчитывает проекционные данные, регистрируемые гамма-камерой. В табл. 1 представлены параметры клинического сканирования в сравнении с параметрами «виртуального томографа», а также характеристики используемого алгоритма реконструкции. Для учета ослабления гамма-излучения в тканях ГМ в клинических обследованиях используются данные КТ той же биологической области, с помощью которых генерируется индивидуальная карта ослабления. В данной работе использовалась однородная по всем мягким тканям карта ослабления для фантома Хоффмана, с линейным коэффициентом ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ равным 0,15 (1/см).

В соответствии с руководствами SNMMI [1] и EANM [2] по проведению исследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ, общее число зарегистрированных импульсов должно быть больше 5 млн. В данной работе моделировался суммарный набор 6 млн импульсов. Рассчитывалось прохождение гамма-

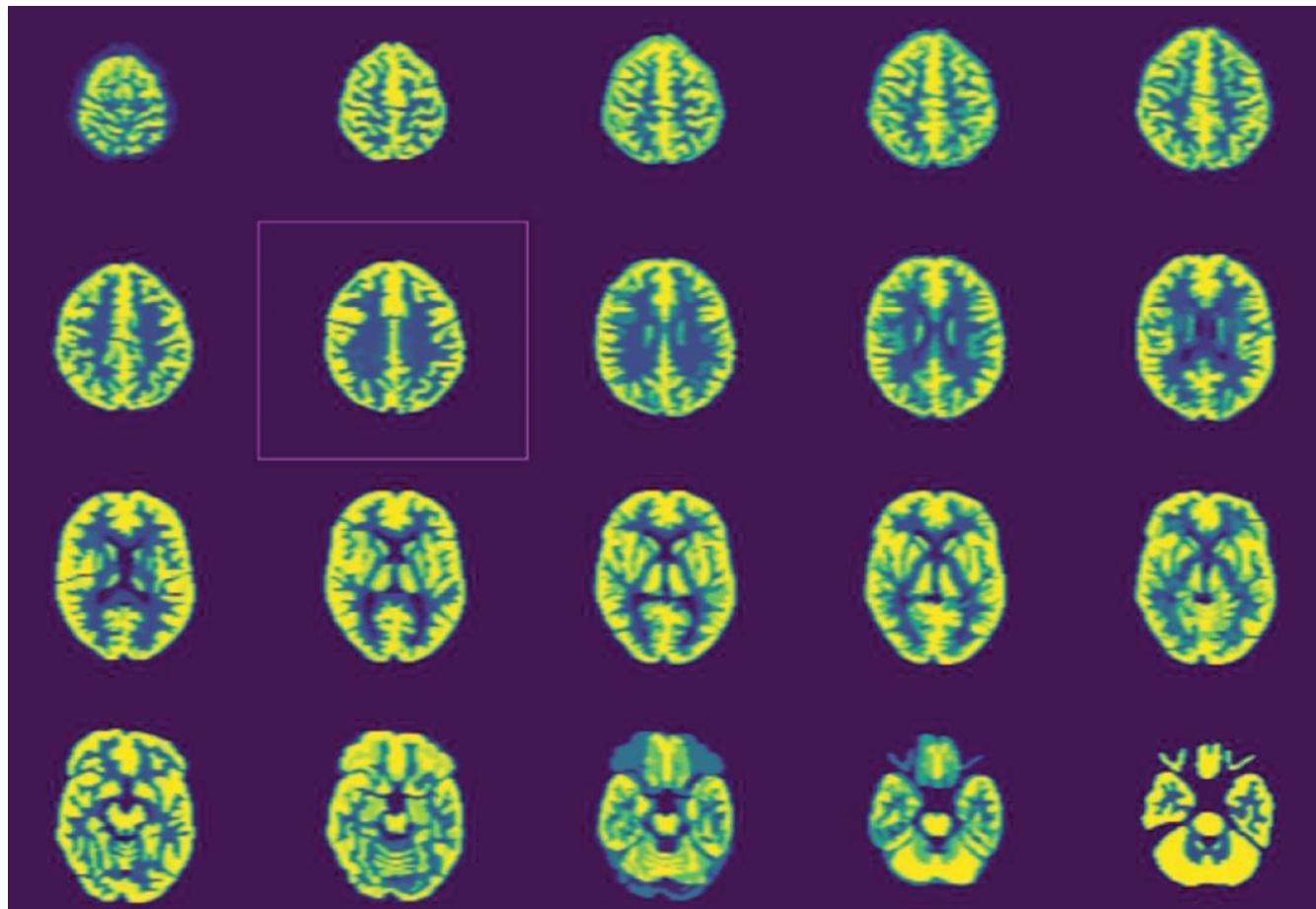


Рис. 4. Поперечные сечения математической модели Хоффмана. Рамкой выделено сечение, которое используется в данной работе для визуального сравнения с результатами реконструкции

Fig. 4. Cross sections of the Hoffman mathematical model. The frame highlights the cross-section, which is used in this work for visual comparison with the reconstruction results

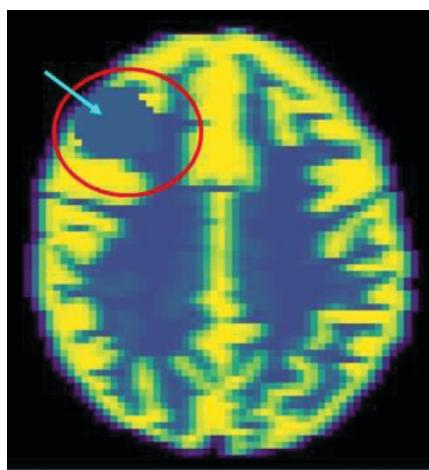


Рис. 5. Математическая модель Хоффмана с областью гипоперфузии (указана стрелкой)

Fig. 5. Hoffman mathematical model with hypoperfusion area (indicated by arrow)

квантов через низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения – Low Energy High Resolution (LEHR). Расчет проекционных данных осуществляется с использованием метода статистического моделирования с учетом пуассоновского распределения данных. На рис. 6А представлены проекционные данные, рассчитанные для боковой проекции модели Хоффмана. На рис. 6Б демонстрирует количественно статистику фотонов вдоль линии, указанной стрелкой на рис. 6А.

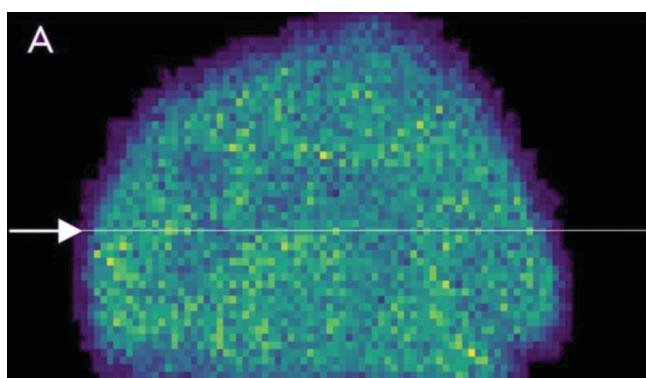
Как видно из рис. 6, среднее число импульсов на пиксель в области интереса составляет примерно 17, что соответствует клиническим данным на рис. 1.

#### Программа «Реконструкция изображений»

Задача реконструкции изображений решается в дискретной постановке. Фантом Хоффмана представляет собой 3D матрицу, в которой в каждом voxelе  $j$  задана накопленная активность  $f_j$ . Прямая задача, моделирующая процедуру сбора данных, представляется в виде матричного уравнения:

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i, \quad (1)$$

где  $g_i$  – число зарегистрированных импульсов в  $i$ -ом пикселе детектора,  $a_{ij}$  – системная матрица, которая описывает вероятность того, что фотон, испущенный в  $j$ -ом voxelе карты накопления, будет зарегистрирован в  $i$ -ом пикселе детектора.



А

Решение обратной задачи реконструкции изображений на современных коммерческих ОФЭКТ/КТ-системах осуществляется с помощью алгоритма максимизации ожидания по упорядоченным подмножествам, в англоязычной литературе – Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM). OSEM является ускоренной версией алгоритма на основе метода максимального правдоподобия (MLEM) [5]. Алгоритм OSEM записывается в виде следующего итерационного соотношения:

$$\tilde{f}_j^{n+1} = \frac{\tilde{f}_j^n}{\sum_i a_{ij}^i} \sum_k \frac{g_i a_{ij}}{\sum_k a_{ik} \tilde{f}_k^n}, \quad (2)$$

где  $\tilde{f}_j^{n+1}$  и  $\tilde{f}_j^n$  – значения накопления активности (в единицах импульс/воксель) в  $j$ -ом voxelе на  $(n+1)$ -ом и  $n$ -ом шагах итерационного процесса. На первом шаге распределение  $\tilde{f}_j$  берется однородным.

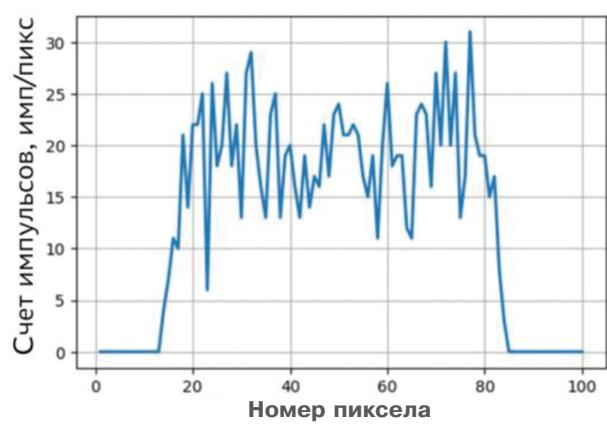
Программное обеспечение собственной разработки использовалось в данной работе для расчета системной матрицы, которая позволяет учитывать физические эффекты, связанные с прохождением гамма-излучения через биологические ткани и через систему коллиматор-детектор. От точности расчета системной матрицы зависит качество реконструированных изображений. Элементы системной матрицы  $a_{ij}$  представляются тогда в виде:

$$a_{ij} = P_{jk}^{att} \times P_{ki}^{col-det}, \quad (3)$$

где  $P_{jk}^{att}$  описывает эффект ослабления потока гамма-квантов за счет рассеяния в биологических тканях,  $P_{ki}^{col-det}$  описывает эффект прохождения через коллиматор и кристалл детектора.

#### Программа «Оценка качества реконструированных изображений»

В численных экспериментах оценка качества реконструированного изображения осуществлялась путем его сравнения с фантомом. Количественная оценка определялась с помощью расчета среднеквадратичной погрешности реконструкции по следующей формуле:



Б

Рис. 6. А – проекционные данные, рассчитанные для боковой проекции модели Хоффмана, Б – гистограмма распределения числа зарегистрированных импульсов вдоль линии элементов изображения, указанной стрелкой на рис. 6А

Fig. 6. А – projection data calculated for the side view of the Hoffman model, Б – histogram of the distribution of the number of registered pulses along the line of image elements indicated by the arrow in Fig. 6A

$$err^n = \sqrt{\frac{\sum_j (\tilde{f}_j^n - f_j^{ex})^2}{\sum_j (f_j^{ex})^2}}, \quad (4)$$

где  $\tilde{f}_j^n$  – решение, которое получается на  $n$ -ом шаге итерационного процесса,  $f_j^{ex}$  – точное решение (фантом).

#### Программа «Критерий останова итерационного процесса».

С математической точки зрения, алгоритм OSEM не является регуляризованным, поэтому его поведение в итерационном процессе характеризуется неустойчивостью. На первых итерациях неточность реконструкции уменьшается, достигает минимума, а затем начинает быстро возрастать. Возрастание погрешности связано с зашумлением изображения. От зашумления пытаются избавиться, вводя различные процедуры сглаживания, но сглаживание изображения чревато потерей тонкой структуры – важных мелких диагностических деталей изображения. Можно осуществить итерационную регуляризацию решения, остановив итерационный процесс с помощью заданного критерия останова. Для решения этой проблемы предложено использовать статистический критерий Пирсона хи-квадрат в качестве правила останова итерационного процесса [8]:

$$\chi^2(\tilde{f}^n) = \sum_{i=1}^K \frac{(g_i - \sum_j a_{ij} \tilde{f}_j^n)^2}{\sum_j a_{ij} \tilde{f}_j^n}, \quad (5)$$

где  $K$  – общее число пикселей с ненулевыми значениями  $g$ . При статистическом подходе определение номера итерации останова обычно осуществляется как вычисление  $\tilde{f}^n = (\tilde{f}_1^n, \tilde{f}_2^n, \dots, \tilde{f}_K^n)$ , при котором отклонение функции хи-квадрат  $\chi^2(\tilde{f}^n)$  от целевого значения  $K$  должно стремиться к нулю. Обычно задают величину промежутка  $[K-2\sqrt{K}, K+2\sqrt{K}]$ , поскольку это соответствует 95 % доверительного интервала критерия согласия.

В программе «Критерий останова итерационного процесса» рассчитывался функционал  $F$  отклонения функции хи-квадрат от целевого значения  $K$ :

$$F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K \quad (6)$$

Статистический критерий останова был ранее предложен в работе [6], однако не нашел широкого применения из-за ошибок, накапливаемых в областях с низкой статистикой регистрируемых гамма-квантов. Чтобы преодолеть эти ошибки, мы ранее предложили [7, 8], и в данной работе продолжили применять модифицированный критерий останова, в котором пиксели детектора с ненулевыми значениями объединены в блоки по схеме  $2 \times 2$ . В формулах (5) и (6)  $K$  – это число блоков пикселов  $2 \times 2$ .

#### Программа «Оценка перфузии ГМ»

Оценка нарушений перфузии ГМ в первую очередь основана на визуально наблюдаемой асимметрии между полушариями. Количественная оценка регионального мозгового кровотока (РМК) с помощью ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тексимом в рутинной клинической практике не применяется ввиду ее сложности. Основное внимание уделяется полукачественной оценке относительного распределения мозгового кровотока на основе отношения накопленной активности в выделенной области интереса к активности в эталонной области. Областью интереса обычно является выделенный объем, включающий визуально наблюдаемый дефект перфузии, а в

качестве эталонной области используется аналогичный объем в контралатеральном полушарии. Рассчитывается среднее значение импульс/воксель в каждом из этих двух выделенных объемов.

## Результаты

### Имитационные компьютерные испытания

Были выполнены компьютерные имитационные испытания с использованием разработанного программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ». В численных экспериментах исследовались параметры алгоритма реконструкции, нацеленные на получение наилучших результатов. Также исследовалась проблема возможного сокращения длительности процедуры записи данных.

### Имитационный компьютерный эксперимент № 1

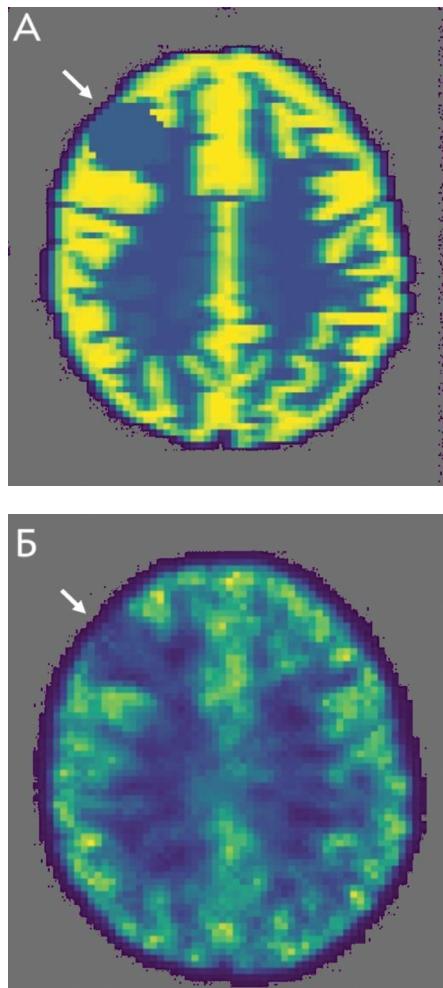
Выполнено имитационное моделирование процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тексимом, приближенное к вышеописанному клиническому случаю. В качестве виртуального пациента использовался фантом Хоффмана с локальной зоной сниженного накопления РФП в правой височной области. Изображение выделенного сечения фантома с зоной гипоперфузии показано на рис. 4.

Результаты имитационного компьютерного эксперимента № 1 представлены на рис. 7–9. На рис. 7 представлено сравнение фантома Хоффмана в выделенном сечении с добавленной областью гипоперфузии и соответствующего реконструированного изображения. При клинических исследованиях пациента реконструкция выполнялась алгоритмом OSEM в режиме: 10 подгрупп и 5 итераций. Аналогичные параметры алгоритма реконструкции задавались в имитационном компьютерном эксперименте.

Численный эксперимент позволяет рассчитывать среднеквадратичную погрешность реконструкции (4) на каждом итерационном шаге. Рационально полагать, что номера итераций с самыми низкими значениями погрешности соответствуют получению наилучших изображений. На рис. 8 представлена зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации в численном эксперименте № 1. Эта зависимость демонстрирует типичное поведение итерационного алгоритма OSEM: на первых итерациях погрешность снижается – изображение как бы проявляется, затем в течение одной или нескольких итераций погрешность соответствует самым низким значениям, а далее погрешность начинает быстро расти – изображение зашумляется.

В клинических исследованиях пациентов невозможна рассчитать погрешность реконструкции, чтобы остановить итерационный процесс на итерациях с ее самыми низкими значениями. Заметим, что разница в 2–3 % при расчете погрешности визуально не видна, поэтому остановка итерационного процесса в промежутке от 2-ой до 6-ой итерации дает изображения, которые визуально мало различаются.

Вопрос об остановке итерационного процесса на «правильной» итерации является нерешенной ранее проблемой алгоритма OSEM. В рамках развития программного комплекса «Виртуальный ОФЭКТ» нами был предложен модифицированный критерий останова, представленный детально выше в параграфе «Программа «Критерий останова итерационного процесса»». В численном эксперименте было выполнено исследование поведения модифицированного критерия (6) в ите-



**Рис. 7.** Сечение фантома Хоффмана (А) и его реконструкция (Б), полученная с использованием алгоритма OSEM после 5-ой итерации. Область гипоперфузии указана стрелками

**Fig. 7.** Section of the Hoffman phantom (A) and its reconstruction (B) obtained using the OSEM algorithm after the 5th iteration. The hypoperfusion area is indicated by arrows

рационном процессе. Результаты расчета представлены на рис. 9.

Как было указано выше, критерием остановки считается попадание функционала  $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$  в доверительный интервал вблизи нуля. Из рис. 9 видно, что это условие выполняется между второй и третьей итерациями, и это достаточно хорошо согласуется с минимальными значениями среднеквадратичной ошибки, представленными на рис. 8. Результаты эксперимента № 1 показывают в таком случае, что клинический протокол обследования перфузии головного мозга с использованием итерационного алгоритма OSEM (10 подгрупп, 5 итераций) обеспечивает получение решения задачи реконструкции поперечных томографических срезов перфузии ОФЭКТ в области с самыми низкими значениями ошибки реконструкции.

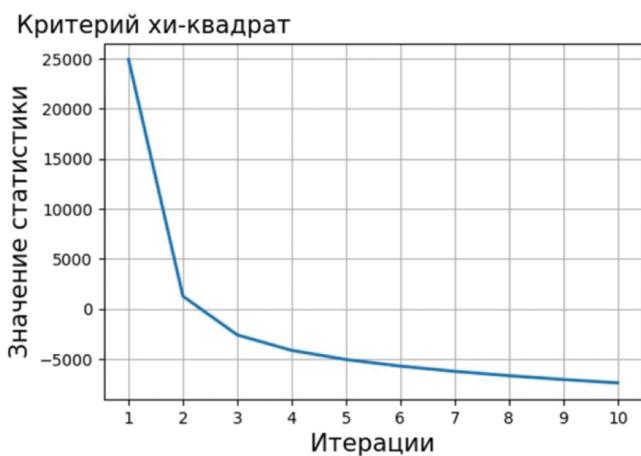
### Имитационный компьютерный эксперимент № 2

В этом эксперименте выполнены исследования и количественная оценка реконструированных изображений в зависимости от количества подгрупп и числа итераций в алгоритме OSEM. Выполнено имитационное моделирование процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тексимом с накоплением данных



**Рис. 8.** Результаты эксперимента № 1. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 10 подгрупп

**Fig. 8.** Results of experiment No. 1. The dependence of the root-mean-square error of reconstruction on the iteration number. The OSEM algorithm was used, 10 subgroups



**Рис. 9.** Результаты вычислительного эксперимента № 1. Зависимость значения функционала  $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$  от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 10 подгрупп.

**Fig. 9.** Results of computational experiment No. 1. The dependence of the functional value  $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$  on the iteration number. The OSEM algorithm was used, 10 subgroups.

со 120 проекциями. Исследовалось поведение алгоритма реконструкции OSEM в зависимости от количества подгрупп. Число подгрупп (subsets) – это количество упорядоченных подмножеств на множестве планарных проекций сканирования ОФЭКТ, по которым осуществляется реконструкция алгоритмом OSEM. В этих исследованиях были рассчитаны следующие варианты: 5, 10 и 20 подгрупп. Расчеты были выполнены для 10 последовательных итераций. Полученные реконструированные изображения в выделенном сечении представлены на рис. 10.

Были рассчитаны среднеквадратичные погрешности реконструированных изображений, сечения которых показаны на рис. 10. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации представлена на рис. 11.

Как видно из этого рисунка, минимальная среднеквадратичная погрешность практически одинаковая во всех трех вариантах. Достижение ее минимального значения (наилучшего решения) осуществляется тем быстрее, чем больше подгрупп используется в алгоритме. Однако увеличение числа подгрупп делает решение неустойчивым.

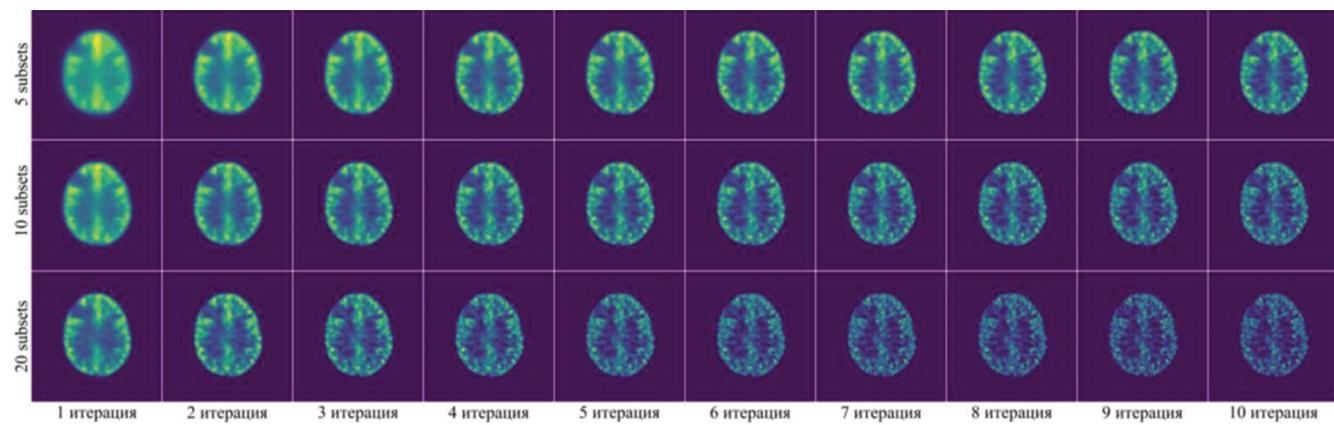


Рис. 10. Эксперимент № 2. Изображения, полученные в имитационном компьютерном моделировании процедуры ОФЭКТ/КТ с использованием 120 проекций. Реконструкция изображений выполнена алгоритмом OSEM с количеством подгрупп 5 (верхний ряд), 10 (средний ряд) и 20 (нижний ряд)

Fig. 10. Experiment No. 2. Images obtained in simulation computer simulation of the SPECT procedure/CT using 120 projections. Image reconstruction was performed by the OSEM algorithm with 5 (upper row), 10 (middle row) and 20 (lower row) subgroups

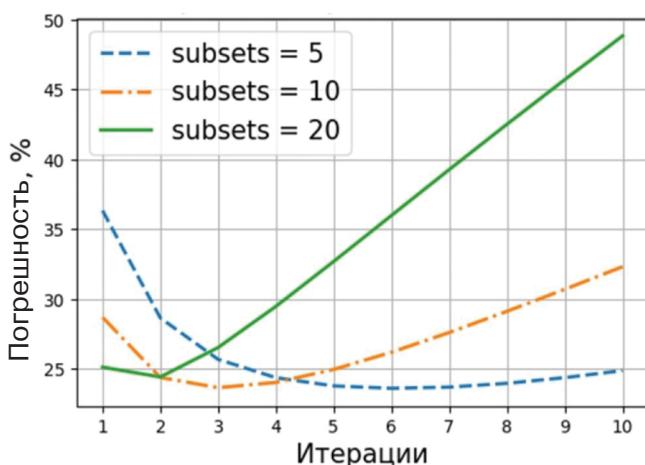


Рис.11. Результаты эксперимента №2. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 5, 10 и 20 подгрупп

Fig. 11. Experiment No. 2. The dependence of the root-mean-square error of reconstruction on the iteration number. The OSEM algorithm, 5, 10 and 20 subgroups were used

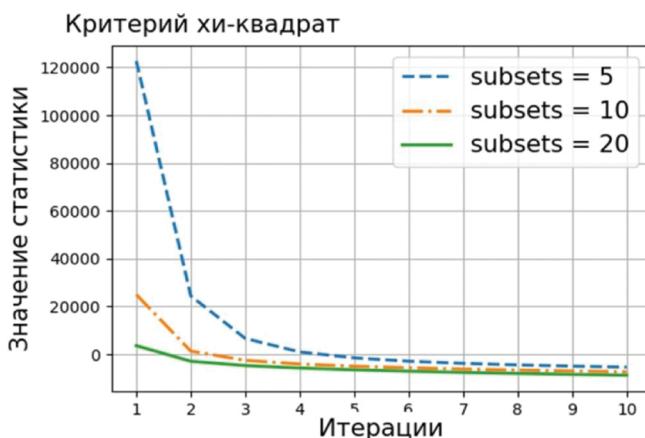


Рис. 12. Результаты эксперимента № 2. Зависимость значения функционала  $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$  от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 5, 10 и 20 подгрупп.

Fig. 12. Experiment No. 2. The dependence of the functional value  $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$  on the iteration number. The OSEM algorithm, 5, 10 and 20 subgroups were used

ным. Например, как видно из рис. 11, если количество подгрупп равно 20, решение достигает минимальной ошибки на второй итерации, а затем ошибка очень быстро возрастает. При количестве подгрупп, равном 5, среднеквадратичная погрешность остается минимальной в интервале от 4-ой до 10-й итерации, т.е. на любой из этих итераций можно остановить алгоритм.

В численном эксперименте было выполнено исследование поведения модифицированного критерия останова хи-квадрат в итерационном процессе. Результаты расчета представлены на рис. 12.

Как видно из сравнения рис. 11 и 12, наблюдается взаимосвязь между среднеквадратичной погрешностью и критерием останова. Это также хорошо видно из табл. 2.

Таблица 2

Взаимосвязь критериев останова по минимальному значению среднеквадратичной погрешности реконструкции и по критерию хи-квадрат при накоплении 120 планарных проекций

The relationship of the stop criteria by the minimum value of the root-mean-square error of reconstruction and by the chi-square criterion with acquisition of 120 planar projections

Номер итерации останова алгоритма OSEM (при записи 120 проекций)		
Количество подгрупп	Итерации с минимальными значениями среднеквадратичной погрешности реконструкции	Итерации останова по критерию хи-квадрат
5	4–10	5
10	2–4	2 или 3
20	1 или 2	1 или 2

### Имитационный компьютерный эксперимент № 3

Было выполнено имитационное моделирование процедуры исследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с использованием 60 проекций вместо 120, с теми же временными параметрами, что очевидно приводит к снижению времени сбора исходных данных. Исследовалось поведение алгоритма реконструкции в зависимости от количества подгрупп и числа итераций. В этих исследованиях были рассчитаны следующие варианты: 5, 10 и 20 подгрупп. Расчеты были выполнены для 10 последовательных итераций. Полученные изображения представлены на рис. 13.

Как видно из рис. 13, область гипоперфузии хорошо визуализируется уже при использовании проекционных

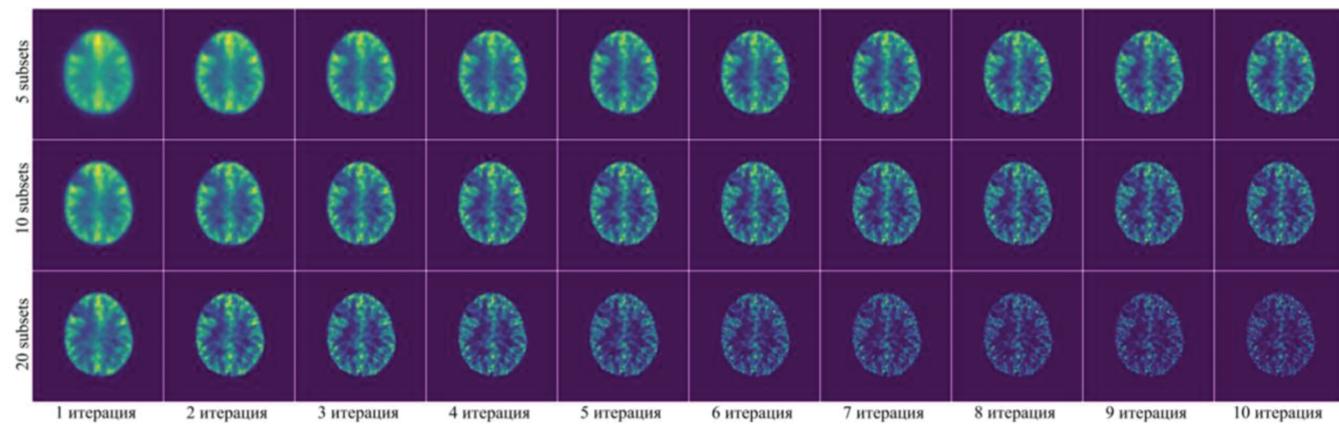


Рис. 13. Изображения, полученные в имитационном компьютерном моделировании процедуры ОФЭКТ/КТ с использованием 60 проекций.

Реконструкция изображений выполнена алгоритмом OSEM с количеством subsets 5 (верхний ряд), 10 (средний ряд) и 20 (нижний ряд)

Fig. 13. Experiment No. 3. Images obtained in simulation computer simulation of the SPECT procedure/CT using 60 projections. Image reconstruction was performed by the OSEM algorithm with 5 (top row), 10 (middle row) and 20 (bottom row) subgroups

планарных данных с 60 проекций вместо 120. Были рассчитаны среднеквадратичные погрешности реконструированных изображений, выделенные сечения которых показаны на рис. 13. Поведение погрешности в итерационном процессе представлено на рис. 14.

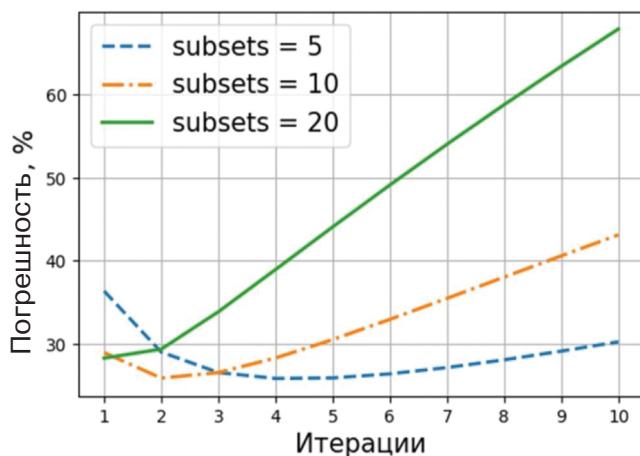


Рис. 14. Результаты эксперимента №3. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM 5, 10 и 20 подгрупп

Fig. 14. Results of experiment No.3. The dependence of the root-mean-square error of reconstruction on the iteration number. The OSEM algorithm of 5, 10 and 20 subgroups was used

Сравнивая рис. 11 и 14, видно, что при уменьшении числа проекций со 120 до 60 минимальная погрешность увеличилась с 24 до 26 %. Визуально, 2 % – это совершенно не заметная для глаза разница. При этом поведение алгоритма реконструкции в итерационном процессе характеризуется возросшей неустойчивостью. При реконструкции алгоритмом с количеством подгрупп 20 ошибка возрастает, начиная уже с первой итерации.

Как видно из сравнения рис. 13, 14 и 15, а также из данных в табл. 3, имеется взаимосвязь между среднеквадратичной погрешностью и критерием останова.

### Обсуждение

Разработан программный комплекс для имитационного математического моделирования процедуры исследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тексоцином. Программный комплекс верифицирован

### Критерий хи-квадрат

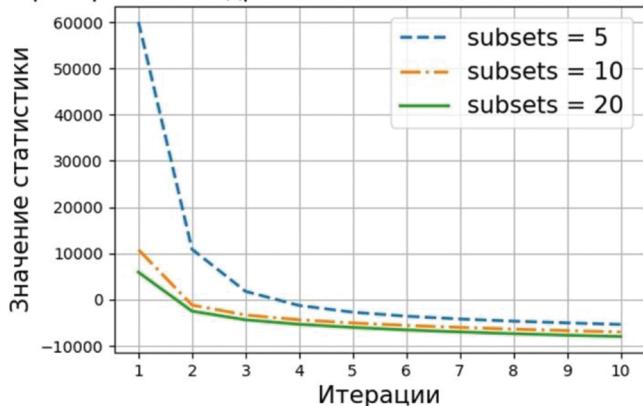


Рис. 15. Результаты эксперимента №3. Зависимость значения функционала  $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$  от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 5, 10 и 20 подгрупп

Fig.15. Results of experiment No.3. The dependence of the functional value  $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$  on the iteration number. The OSEM algorithm, 5, 10 and 20 subgroups were used

### Таблица 3

Взаимосвязь критериев останова по минимальному значению среднеквадратичной погрешности реконструкции и по критерию хи-квадрат при регистрации 60 планарных проекций

The relationship of the stop criteria by the minimum value of the root-mean-square error of reconstruction and by the chi-square criterion with acquisition of 60 planar projections

Номер итерации останова алгоритма OSEM (60 проекций)		
Количество подгрупп	Итерации с минимальными значениями среднеквадратичной погрешности реконструкции	Итерации останова по критерию хи-квадрат
5	3–7	3,4
10	1–4	2
20	1	1 или 2

путем сравнения средних значений зарегистрированных фотонов на клинических и рассчитанных «сырых» данных, которые показали хорошее совпадение. Также хорошее согласие получено между клиническими и рассчитанными параметрами алгоритма реконструкции для получения наилучшего изображения (эксперимент №1). При клинических исследованиях использовалось 5 итераций для получения решения. В имитационном мо-

делировании минимальная погрешность реконструкции 23,7 % была получена на 3-й итерации, на 5-й итерации погрешность составляла 25 %, т.е. разница составляет менее 2 %. Такие изображения визуально практически не отличаются. Таким образом, численные эксперименты продемонстрировали, что параметры алгоритма реконструкции OSEM при клинических исследованиях пациента (10 подгрупп, 5 итераций) были выбраны оптимально для получения наилучшего изображения.

Имитационное моделирование (эксперимент № 2) показало, что поведение алгоритма реконструкции в итерационном процессе неустойчиво: вначале погрешность реконструкции уменьшается, достигает минимума, а затем начинает возрастать, а изображение – зашумляться. То, насколько быстро возрастает погрешность и насколько широк интервал итераций с низкой ошибкой решения, зависит от количества подгрупп. Чем больше количество подгрупп, тем больше неустойчивость алгоритма, поэтому необходимо остановить итерационный процесс на тех итерациях, где погрешность реконструкции близка к минимальной. В руководствах Европейской и Американской ассоциаций ядерной медицины по выполнению исследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ не указаны оптимальное число подгрупп, а также номер итерации останова алгоритма OSEM при исследовании перфузии ГМ. Раннее прерывание процесса может привести к недостаточно точной реконструкции, а позднее – к увеличению шума на изображении и появлению краевых артефактов.

Для решения этой проблемы в литературе было предложено использовать статистический критерий Пирсона хи-квадрат. Однако в практических приложениях этот критерий был недостаточно точным из-за ошибок, связанных с областями решения с низкой статистикой квантов. Для уточнения критерия в данной работе предложен модифицированный критерий, который продемонстрировал удовлетворительное согласие с расчетом среднестатистической погрешности реконструкции.

Важной проблемой является длительность процедуры накопления данных, во время которой пациент должен лежать неподвижно. В современных руководствах говорится о 25–30 мин. Снижение времени получения «сырых» данных является актуальной задачей, особенно для возрастных пациентов. Снижение времени может осуществляться за счет уменьшения числа проекций сбора данных, а также за счет уменьшения времени регистрации данных на каждой проекции. Результаты имитационного моделирования (эксперимент № 3) продемонстрировали возможность сокращения времени записи данных (в течение которого пациент должен оставаться неподвижным), по крайней мере, в два раза.

Нельзя здесь не отметить, что решение задачи получения оптимальной реконструкции томографических ОФЭКТ/КТ изображений является традиционной для отечественной школы математической томографии [8–11], на основе как аналитических, так и статистических подходов. Широкое распространение математических алгоритмов реконструкции на основе вероятностных

методов максимизации математического ожидания потребовало решить эту задачу новыми средствами, что и было осуществлено, первоначально для случая реконструкции ОФЭКТ/КТ изображений сердца [8], а затем и головного мозга в настоящем исследовании.

Необходимость достижения оптимальных параметров изображения при реконструкции ОФЭКТ/КТ важна не только для повышения визуального разрешения для его последующей диагностической оценки врачом-радиологом, но и для точного определения стандартизированного показателя накопления РФП (СПН, в англоязычной нотации SUV – standardizes uptake value), поскольку именно точная оценка СПН лежит в основе расчетов тканевого кровотока, плотности различных рецепторов и ряда других [11–13]. Использование представленных здесь методов расчетов и оценок для достижения наилучшего качества ОФЭКТ-изображений представляется полезным и может быть реализовано в ближайшее время.

Поэтому задача оптимизации регистрации и реконструкции данных ОФЭКТ/КТ требует не только применения относительно простых методов оценки протоколов сбора с помощью фантомной и комплексной многокомпонентной оптимизации, решаемой только средствами математического моделирования. Именно на развитие такого подхода направлена наша настоящая публикация. Отметим здесь, что использованные нами подходы для оптимизации изображений ОФЭКТ/КТ головного мозга с <sup>99m</sup>Tc-теоксимом могут быть использованы и для других – экстрацеребральных – диагностических применений этого РФП [14].

Отдельные компоненты – программы представленного здесь пакета, могут быть использованы для рутинного анализа качества изображений ОФЭКТ/КТ. В настоящее время ведется их оформление и регистрация в качестве пакета прикладных программ.

Сейчас пока трудно прогнозировать, займет ли контроль и моделирование процесса реконструкции срезов ОФЭКТ/КТ как головного мозга, так и других органных локализаций, место одной из непременных компонент пакетов обработки радионуклидной томографической информации, или будет использоваться в качестве «внешнего» периодически используемого контрольного программного средства. Однако в любом случае – совершенствование объективных методов контроля изображений, реконструируемых средствами алгоритмов максимизации статистического ожидания, является общеметодическим подходом, важным для развития клинических методов реконструкции томографических изображений в целом.

### Заключение

Разработанный в представленном исследовании программный комплекс для компьютерного имитационного моделирования процедуры исследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-теоксимом является полезной технологией, которая помогает оптимизировать ОФЭКТ-визуализацию для достижения наилучших возможных результатов для пациентов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Juni J.E., Waxman A.D., Devous M.D., Tikofsky R.S., Ichise M., Van Heertum R.L., Carretta R.F., Chen C.C. Society for Nuclear Medicine Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using <sup>99m</sup>Tc Radiopharmaceuticals 3.0 // J. Nucl. Med. Technol. 2009. V.37, No. 3. P. 191–195.
2. Kapucu O.L., Nobili F., Varrone A., Booij J., Vander Borght T., Någren K., Darcourt J., Tatsch K., Van Laere K.J. EANM Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using <sup>99m</sup>Tc-Labelled Radiopharmaceuticals, Version 2 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. V.36, No. 12. P. 2093–2102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y.
3. Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., Kinahan P.E., Bottnerus N., Frangi A.F., Maidment A., Lo J., Samei E. Virtual Clinical Trials in Medical Imaging: a Review // J. Med. Imaging.

- (Bellingham). 2020. V.7, No. 4. P. 042805. doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805.
- Hoffman 3D Brain Phantom Model BR/3D/P, DATA SPEC-TRUM Corporation, USA.
  - Shepp L.A., Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography // IEEE Trans. Med. Imaging. 1982. V.1, No. 2. P. 113–122. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.
  - Veklerov E., Llacer J. Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing // IEEE Trans. Med. Imaging. 1987. V.6, No. 4. P. 313–319. doi: 10.1109/TMI.1987.4307849.
  - Нестерова А.В., Денисова Н.В. “Подводные камни” на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине // Журнал технической физики. 2022. Т.92, № 7. С. 1018–1021. DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21.
  - Денисова Н.В., Терехов И.Н. Компьютерное моделирование процедуры ОФЭКТ/КТ в кардиологии // Медицинская физика. 2016. № 3. С. 87–100.
  - Доля О.П., Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С. Моделирование методом Монте-Карло функции чувствительности коллиматора гамма-камеры к гамма-излучению остеотропного радиофармпрепарата // Медицинская физика. 2008. № 2. С. 63–75.
  - Костылев В.А., Калашников С.Д., Фишман Л.Я. Эмиссионная гамма-топография. М.: Энергоатомиздат, 1988. 327 С.
  - Костылев В.А. О развитии и внедрении медицинских ядерно-физических технологий в России // Медицинская физика. 2007. № 2. С. 5–17.
  - Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Гелиашвили Т.М. Дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023. Т.6, № 2. С. 66–84. DOI 10.37174/2587-7593-2023-6-2-66-84.
  - Lee W.W., K-SPECT Group. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019;53;3:172–181. doi: 10.1007/s13139-019-00588-9.
  - Képes Z., Mikó M., Kukuts K., Esze R., Barna S., Somodi S., Káplár M., Varga J., Garai I. Imaging with [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO - a Novel Perspective: Investigation of [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO Leg Muscle Uptake in Metabolic Diseases. Acta Radiol. 2023;64;1:187–194. doi: 10.1177/02841851211063601.

## REFERENCES

- Juni J.E., Waxman A.D., Devous M.D., Tikofsky R.S., Ichise M., Van Heertum R.L., Carretta R.F., Chen C.C. Society for Nuclear Medicine Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using <sup>99m</sup>Tc Radiopharmaceuticals 3.0. J. Nucl. Med. Technol. 2009;37;3:191–195.
- Kapucu O.L., Nobili F., Varrone A., Booij J., Vander Borght T., Nágren K., Darcourt J., Tatsch K., Van Laere K.J. EANM Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using <sup>99m</sup>Tc-Labelled Radiopharmaceuticals, Version 2. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009;36;12:2093–2102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y.
- Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., Kinahan P.E., Bottenu N., Frangi A.F., Maidment A., Lo J., Samei E. Virtual Clinical Trials in Medical Imaging: a Review. J. Med. Imaging. (Bellingham). 2020;7;4:042805. doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805.
- Hoffman 3D Brain Phantom Model BR/3D/P, DATA SPEC-TRUM Corporation, USA.
- Shepp L.A., Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. IEEE Trans. Med. Imaging. 1982;1;2:113–122. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.
- Veklerov E., Llacer J. Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing. IEEE Trans. Med. Imaging. 1987;6;4:313–319. doi: 10.1109/TMI.1987.4307849.
- Нестерова А.В., Денисова Н.В. Pitfalls on the Way to Quantify the Severity of Oncological Lesions in Diagnostic Nuclear Medicine. Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki = Journal of Applied Physics. 2022;92;7:1018–1021. DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21 (In Russ.).
- Denisova N.V., Terekhov I.N. Computer Simulation of Patient Examination Procedure by the Cardiac SPECT/CT Method. *Meditinskaya Fizika* = Medical Physics. 2016;3:87–100 (In Russ.).
- Dolya O.P., Klepov A.N., Kurachenko Yu.A., Matusevich E.S. Monte Carlo Simulation of the Sensitivity Function of a Gamma Camera Collimator to Gamma Radiation of an Osteotropic Radiopharmaceutical. *Meditinskaya Fizika* = Medical Physics. 2008;2:63–75 (In Russ.).
- Kostylev V.A., Kalashnikov S.D., Fishman L.Ya. Emissionnaya Gamma-Topografiya = Emission Gamma Topography. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1988. 327 p. (In Russ.).
- Kostylev V.A. On the Development and Implementation of Medical Nuclear Physics Technologies in Russia. *Meditinskaya Fizika* = Medical Physics. 2007;2:5–17 (In Russ.).
- Narkevich B.Ya., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Geliashvili T.M. Dosimetric Support of Radionuclide Therapy. *Oncologicheskiy Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6;1:66–84. DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-66-84 (In Russ.).
- Lee W.W., K-SPECT Group. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019;53;3:172–181. doi: 10.1007/s13139-019-00588-9.
- Képes Z., Mikó M., Kukuts K., Esze R., Barna S., Somodi S., Káplár M., Varga J., Garai I. Imaging with [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO - a Novel Perspective: Investigation of [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO Leg Muscle Uptake in Metabolic Diseases. Acta Radiol. 2023;64;1:187–194. doi: 10.1177/02841851211063601.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Денисова Н.В.– разработка концепции и планирование научной работы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Нестерова А.В. – математическое моделирование и представление его результатов, участие в написании и редактировании рукописи; Минин С.М. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Анашбайев Ж.Ж. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в написании и редактировании рукописи; Красильников С.Э. – анализ научной работы, критический пересмотр и редакция с внесением ценного интеллектуального содержания; Усов В.Ю. – анализ первичных данных ОФЭКТ и результатов математического моделирования, графическое представление результатов, обсуждение, участие в написании и редактировании рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

**Поступила:** 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Denisova N.V. – development of the concept and planning of scientific work, drafting of the manuscript, final approval of the published version of the manuscript; Nesterova AV – mathematical modeling and presentation of its results, participation in the writing and editing of the manuscript; Minin S.M. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; Anashbayev Zh Zh – analysis of scientific work, critical revision with the input of valuable intellectual content, participation in the writing and editing of the manuscript; Krasilnikov S.E. – analysis of scientific work, critical revision and revision with the introduction of valuable intellectual content; Usov WYu – analysis of primary SPECT data and results of mathematical modeling, graphical representation of results, discussion, participation in writing and editing the manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

**Article received:** 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.