

# Képrekonstrukció proton komputertomográfiában

Jólesz Zsófia

ELTE TTK Fizikus MSc



# ELTE

EÖTVÖS LORÁND  
TUDOMÁNYEGYETEM

Témavezető:

Bíró Gábor, PhD.

HUN-REN Wigner Fizikai Kutatóközpont

Részecske- és Magfizikai Intézet

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés</b>	<b>2</b>
<b>2. A proton energialeadási folyamatai</b>	<b>4</b>
2.0.1. Coulomb-szórás . . . . .	5
2.0.2. Rugalmatlan szórás ( $p$ , $d$ , $p'$ , $n$ , $\gamma$ ) . . . . .	7
2.0.3. Elektroncsere . . . . .	8
<b>3. Proton komputertomográfia</b>	<b>9</b>
3.1. Proton CT működési elve és motivációja . . . . .	10
3.2. A kezelés menete . . . . .	10
3.3. A Bergen pCT Kollaboráció . . . . .	11
3.4. Célkitűzések . . . . .	12
<b>4. Módszerek</b>	<b>13</b>
4.1. Képrekonstrukciós eljárások . . . . .	13
4.1.1. Iteratív rekonstrukciós módszerek . . . . .	13
4.1.2. A Richardson-Lucy algoritmus . . . . .	16
4.2. Numerikus megvalósítás és a modell optimalizálása . . . . .	17
4.2.1. MLP-számolás . . . . .	17
4.2.2. Használt fantomok . . . . .	17
4.2.3. A szimuláció lépései . . . . .	18
4.2.4. A Richardson-Lucy algoritmus megvalósítása . . . . .	18
4.2.5. A modell optimalizációja . . . . .	19
4.3. A modell tesztelése . . . . .	20
4.3.1. Derenzo fantom . . . . .	20
4.3.2. CTP404 fantom . . . . .	20
4.3.3. A referencia- és a rekonstruált képek különbségei . . . . .	20
<b>5. Eredmények</b>	<b>21</b>
5.1. Futási idő . . . . .	21
5.2. A rekonstruált képek különböző iterációk esetében . . . . .	21
5.3. A térbeli felbontás vizsgálata . . . . .	22
5.4. A sűrűségbeli felbontás vizsgálata . . . . .	24
5.5. A rekonstruált képek különbségei . . . . .	25
<b>6. Összefoglalás</b>	<b>28</b>
<b>7. Kitekintés</b>	<b>29</b>
<b>8. Köszönetnyilvánítás</b>	<b>29</b>

# 1. Bevezetés

Napjainkban a gyors technológiai fejlődés ellenére is világszerte vezető halálokat jelentenek a daganatos megbetegedések. A WHO 2020-ban 20 millióra becsülte a világszerte előforduló összes új daganatos megbetegedés számát [1]. A rák az életminőséget és élettartamot drasztikusan csökkentő, súlyos betegség, melynek kezelése és megelőzése kiemelkedő fontosságú, így a kezelésére használt módszerek és eszközök kutatása és fejlesztése prioritást élvez a tudományban és az egészségügyben egyaránt.

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

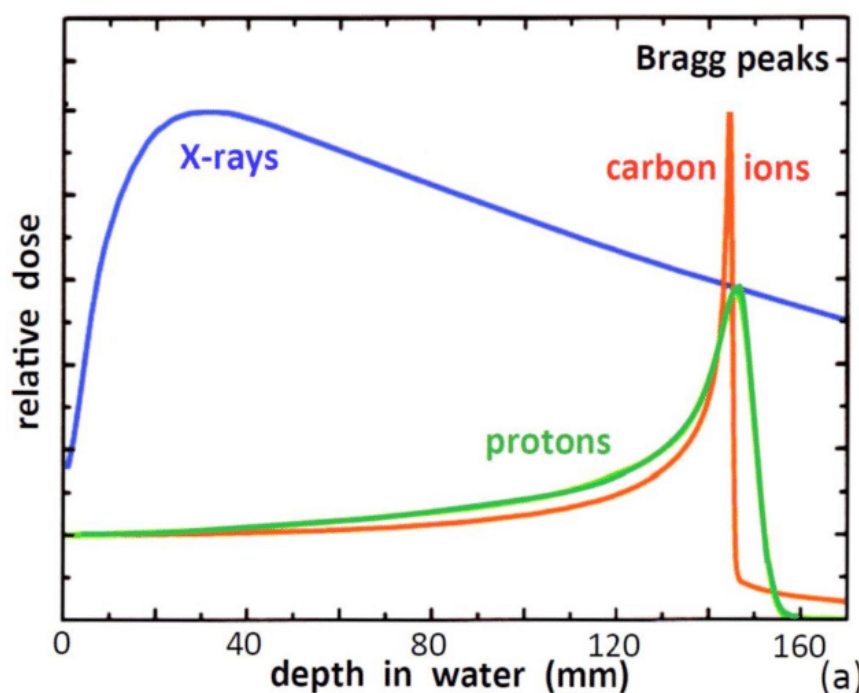
A sugárterápia a különböző ionizáló sugárzásokat használja a rákos sejtek elpusztításához. A sugárterápia alkalmazható kuratív céllal, amennyiben a tumor jól lokalizált, és műtétilag nem elérhető helyen van. Ilyenkor a sugárkezelés az elsődleges kezelés, azaz a rákos sejtek elpusztítása elsődlegesen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

A sugárterápia típusa szerint lehet külsődleges sugárkezelés (teleterápia) vagy belső sugárkezelés (brachyterápia). Teleterápia során a sugárforrás a betegen kívül helyezkedik el, ez általában egy lineáris gyorsító. Brachyterápia során a sugárforrás ideiglenesen vagy véglegesen a daganatba vagy annak közelébe kerül. Sugárkezelés során elengedhetetlen az elnyelt dózis pontos meghatározása, mivel viszonylag meredek szigmoidális dózis-válaszgörbét kapunk [2]. Néhány százaléknyi különbség választhatja el a rákos sejtek komplikációmentes elpusztítását az alul-, vagy a túldozírozástól. Aluldozírozás során a tumor nem kapja meg a szükséges dózist, az egészséges szövetek viszont közelebb kerülnek dóziskorlátjuk eléréséhez; a túldozírozás pedig súlyosan károsíthatja az egészséges szöveteket.

Sugárterápia esetében nagy jelentőséggel bír a részecske típusa, amellyel az adott kezelés történik. Külső besugárzás során a legelterjedtebb az elektromágneses besugárzás, amely során fotonnyalábbal sugározzák be a beteget [3]. A technika előnye, hogy könnyen és viszonylag olcsón megvalósítható, azonban a fotonnyaláb karakterisztikájából adódóan nem alkalmas pontos besugárzásra, és egy mélyebben elhelyezkedő tumor esetében a dózis növelése az egészséges szövetek károsodását eredményezné.

A protonterápia alkalmazásának kezdete Robert Wilson nevéhez köthető, aki egy 1946-os publikációjában javasolta a mélyen elhelyezkedő daganatok protonnyalábbal való kezelését [4]. Az első kezelés 1954-ben történt meg, és ezt követően a protonterápia egy széles körben alkalmazott és kutatott kezelési módszerré vált, amely fejlődés a fizika és az orvostudomány

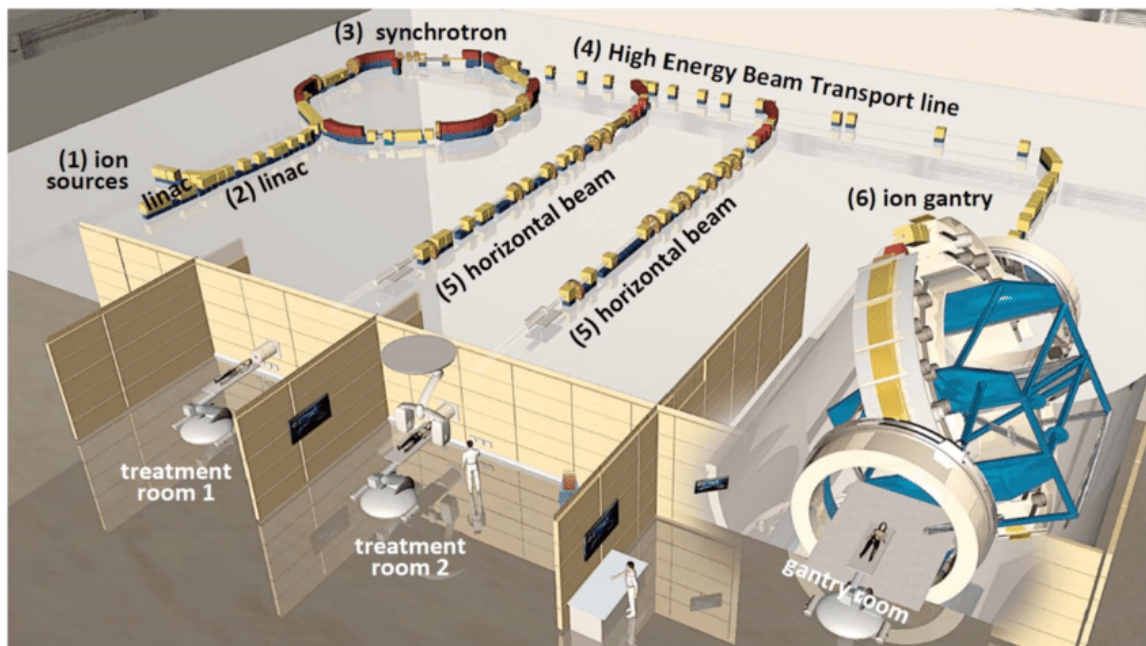
egyéb területein való fejlődésnek (gyorsítók, képalkotó rendszerek, stb.) volt köszönhető [5]. A fotonnal szemben a protonok vagy nehézionok energialeadási görbéjén látszik, hogy kezdeti energiától függően a közegen belül más-más mélységben adják le a legnagyobb fajlagos energiát: ezt a csúcsot Bragg-csúcsnak nevezzük (1. ábra). Ezen karakterisztikának köszönhetően a



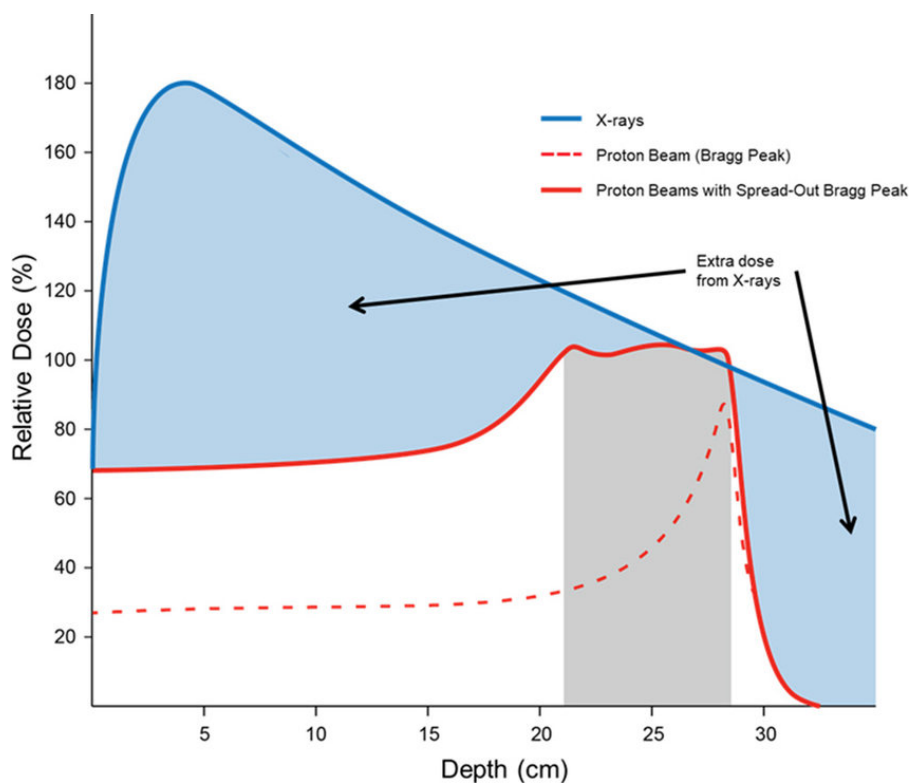
1. ábra. Magasenergiás foton- (kék), proton- (zöld) és szénionnyaláb (piros) dózismélység-profilja vízben [6].

proton- és nehézionnyalábokkal végzett kezelések esetében pontosabban szabályozható a besugárzás, illetve a tumor közelében lévő egészséges szövetek is kevésbé károsodnak, mint a foton- vagy elektronnyalábbal végzett besugárzás esetében. Az egyik ok, amiért a protonnyalábbal végzett sugárkezelés kevésbé elterjedt az elektromágneses nyalábokkal való besugárzásnál, a kezelés költségessége, illetve az eszközök mérete [3]. A 2 ábrán A HIT Centre (Heidelberg) elrendezése látható. A HIT volt az első szénion- és protonterápiái központ, ahol 2017 végére 4700 pácienszt kezeltek szénion-terápiával [6]. A másik ok, amiért kevésbé elterjedt ez a típusú kezelés, a technológia kezdetlegessége, amely egy széles körben kutatott és fejlesztett terület jelenleg is.

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



2. ábra. A HIT Centre (Heidelberg) elrendezése [6].

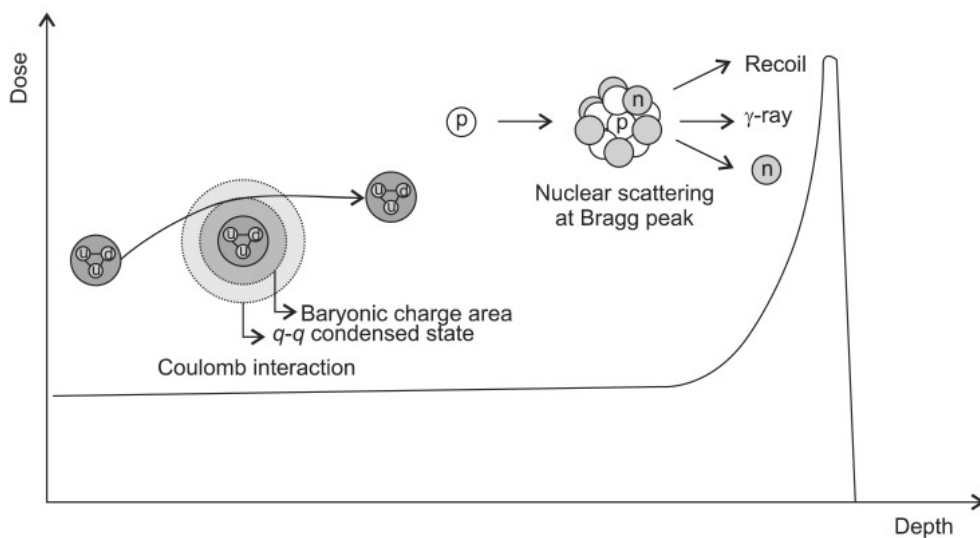


3. ábra. Gamma- és protonnyaláb dóziseloszlása [7]

## 2. A proton energialeadási folyamatai

A protonterápia működésének megértéséhez elengedhetetlen ismernünk a proton különböző kölcsönhatásait az anyaggal. A magasabb energiájú (100 MeV nagyságrendű) protonok számos olyan kölcsönhatásban vesznek részt, amelyek során energiát veszítenek. Ilyen folyamatok

a rugalmatlan ütközések más protonokkal vagy másodlagos elektronokkal, illetve a rugalmas- és rugalmatlan magreakciók [8]. A másodlagos részecskék sem elhanyagolhatóak, mivel a távolság, amelyen szóródnak, releváns lehet a kezelés szempontjából. Ezen kölcsönhatásoknak köszönhetően a dózis a proton anyagba való belépésekor alacsony, és egy specifikus mélységben lesz magas. Ennek oka az, hogy a proton hatáskeresztmetszete fordítottan arányos az energiájával. A fotonokkal és neutronokkal ellentétben így a dózisz görbe egy kezdeti rövid növekvés után éri el a maximumát (Bragg-csúcs), majd gyorsan közel nullára csökken. A proton az anyaggal elektronikusan (ionizáció, illetve atomi elektronok gerjesztése) vagy magreakciókon (Coulomb-szórás, rugalmas- és rugalmatlan ütközés) keresztül hat kölcsön. Az alábbiakban a leggyakoribb kölcsönhatásokat részletezem, ezen kölcsönhatások a 4. ábrán is láthatóak.



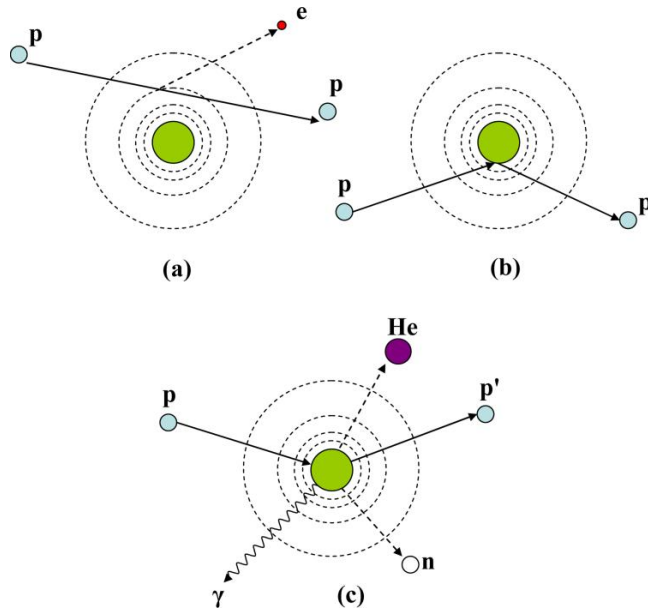
4. ábra. A proton leggyakoribb energiavesztési folyamatai [8].

### 2.0.1. Coulomb-szórás

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

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

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



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

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

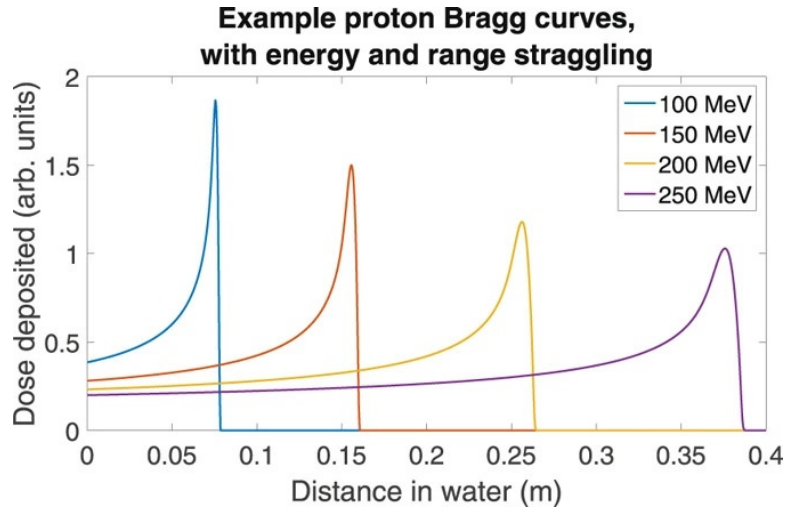
$$T_{\max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2}{1 - \beta^2} \left[ 1 + 2 \frac{m_e}{M} \frac{1}{\sqrt{1 - \beta^2}} + \left( \frac{m_e}{M} \right)^2 \right], \quad (2)$$

ahol  $M$  a bejövő részecske tömege. A 6 ábrán különböző energiájú protonok energialeadási görbéje látható, a Bethe-Bloch-formula alapján számolva [9]. Az 1. egyenletből látható, hogy a közeg sűrűsége, amelyben a részecske energiát veszít, erősen befolyásolja az energiaveszteség mértékét. A protonterápia esetében az emberi testben előforduló sűrűségeket kell figyelembe venni, ez három nagyságrend különbséget is jelenthet (pl. a tüdőben lévő levegő sűrűsége és a csontok sűrűsége között). Megjegyzendő továbbá az is, hogy szimulációk és tervezés során a víz kitűnő közeg a szövet helyettesítésére, mert a sűrűségeik, a  $\frac{Z}{A}$  arányuk és egyéb tulajdonságaik hasonlóak. A proton energiaveszteségét és a Bragg-csúcs utáni úthosszát különböző anyagokban gyakran jellemezzük az azonos energiaveszteséget okozó vízoszlop magasságával.

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

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





6. ábra. Különböző energiájú protonok energialeadási görbéje [9].

ahol  $\epsilon_0$  a vákuum permittivitása.

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

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

$$S = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dl}, \quad (4)$$

ahol  $\rho$  az anyag sűrűsége  $\text{gcm}^3$ -ben,  $l$  pedig az anyag vastagsága cm-ben. A vízhez viszonyított *stopping power*-t *relative stopping power*-nek (a továbbiakban RSP) nevezzük. A 4 egyenletből látszik, hogy az alacsonyabb rendszámú anyagok nagyobb stopping power-rel rendelkeznek, mint a magasabb rendszámúak. A magasabb rendszámú anyagokon a proton nagyobb szögben, kisebb energiaveszteséggel szóródik, így ezeket az anyagokat általában a nyaláb szélesítésére használják, kis rendszámú anyagokon pedig kicsi a szóródás.

A proton pályája a páciensben többszörös Coulomb-szórással írható le a következő módon:

$$\theta_0 = \frac{13,6\text{MeV}}{\beta cp} q \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[ 1 + 0,038 \ln \left( \frac{x}{X_0} \right) \right], \quad (5)$$

ahol  $\theta_0$  a szóródás Gauss-eloszlásának szórása,  $p$ ,  $\beta c$  és  $q$  a részecske lendülete, sebessége és töltése,  $\frac{x}{X_0}$  pedig az anyag vastagsága a sugárzási hosszhoz viszonyítva. A protonok tangenciális elmozdulása, amely a többszörös Coulomb-szórás okozta irányváltoztatásként nyilvánul meg, a következőképpen írható le [10]:

$$\sigma_y = \frac{1}{\sqrt{3}} x \sigma_\theta, \quad (6)$$

ahol  $\sigma_y$  a részecske tangenciális elmozdulása, miután áthaladt egy  $x$  vastagságú anyagon.

### 2.0.2. Rugalmatlan szórás (p, d, p', n, $\gamma$ )

A protonok rugalmatlan szóródása magasabb energiákon fordul elő, és másodlagos részecskék keltésével jár, amelyek általában a kölcsönhatás hatótávolságán belül állnak meg, így biológiai



hatásuk nem elhanyagolható. Az elnyelt dózishoz a rugalmatlan szóródás 100 MeV-en 5%-kal, 150 MeV-en 10%-kal, 250 MeV-en pedig 20%-kal járul hozzá(tehát 250 MeV-en a bejövő protonok 20%-a vesz részt rugalmatlan ütközésben a céltárgy magjaival, amely töltött részecskék képződésével jár, pl.: proton  $(p, p)$ , deuteron  $(p, d)$ , alfa-részecskék  $(p, \alpha)$ , vagy visszalökődő protonok  $(p, p')$ ). Ezek a másodlagos részecskék lokálisan elnyelődnek.

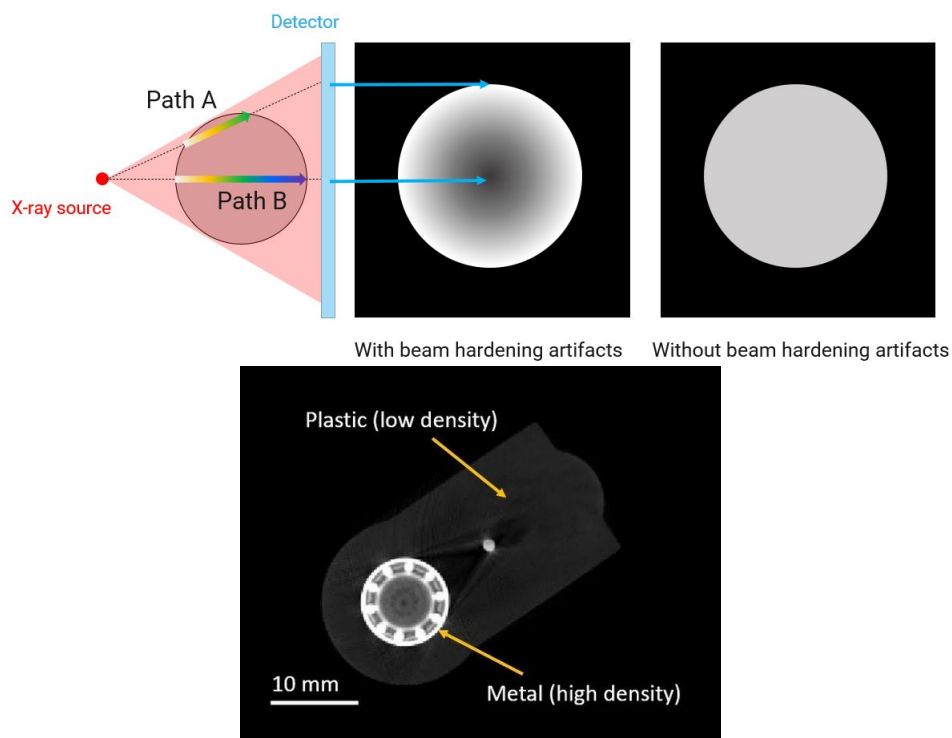
A kölcsönhatás járhat nem töltött részecskék képződésével is, mint a neutron  $(p, n)$  vagy gamma-sugárzás  $(p, \gamma)$ . Ezek a részecskék lényegesen hosszabb utat tudnak megtenni, mielőtt elnyelődnének. Számos neutron képződik a protonok atommagokkal való kölcsönhatásai során, így a neutronok általi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

### 2.0.3. Elektroncsere

A proton lassulása során megnő a kölcsönhatások száma az atomi pályákon lévő elektronokkal, majd a kölcsönhatások végén ki tudnak cserélni egy elektront a céltárgy hidrogén atomjaival. Ezen folyamat során történhet elektronbefogás  $(p + H_2O \rightarrow H + H_2O^+)$  vagy elektronleadás  $(H + H_2O \rightarrow p + e^- + H_2O)$  is. Annak ellenére, hogy a folyamat járuléka nem nagy az összdózishoz, az ionok és szabadgyökök biológiailag roncsolják a sejteket, valamint ezek az elektronok néhány  $\mu\text{m}$ -t tudnak mozogni mindössze, amely gyakorlatilag megegyezik a sejt magjának méretskálájával. Ez azt jelenti, hogy az alacsony energiájú (Bragg-csúcson túli) protonnyaláb is magas biológiai hatásfokkal (RBE) rendelkezik, mivel az ionok és szabadgyökök klasztereket formáznak, és így támadják meg a DNS-t.

### 3. Proton komputertomográfia

A protonnal, vagy egyéb ionnal történő kezelés megtervezése és kivitelezése daganattípusonként és betegenként eltér, azonban a kezelés különböző lépései mindig ugyanazok. A besugárzásos terápiák első lépése a kezelés megtervezése, ehhez általában komputertomográfia segítségével történik meg a képalkotás [11]. Jelenleg klinikai alkalmazásban a képalkotáshoz röntgensugárzást (foton CT-t) használnak, azonban ezzel a képalkotási módszerrel fennál egy fundamentális probléma. A fotonokkal történő képalkotás nem hordoz információt a proton RSP-jéről, amely információt adhat a protonnyaláb hatótávolságáról [12], pontosabban a hatótávolságról (amelyet a proton RSP-k „térképeként” kapunk meg) kapott információ nem tökéletes a röntgensugárzás elnyelődése és a protonok energiavesztesége közötti különbségek miatt. Ez azt jelenti, hogy a konverzió a röntgen Hounsfield-egységek és az RSP között eredendően pontatlan lesz. Emellett egyéb hibalehetőségek is fennállnak, pl.: az ún. „beam hardening”, amikor az anyag elnyeli az alacsonyabb energiájú fotonokat, így a fotonnyaláb átlagenergiája nő a szövetben haladva, amely melléktermékeket okoz a keletkező képen, illetve a különböző implantátumok által keletkező melléktermékek (7 ábra).



7. ábra. A *beam hardening* jelensége [13].

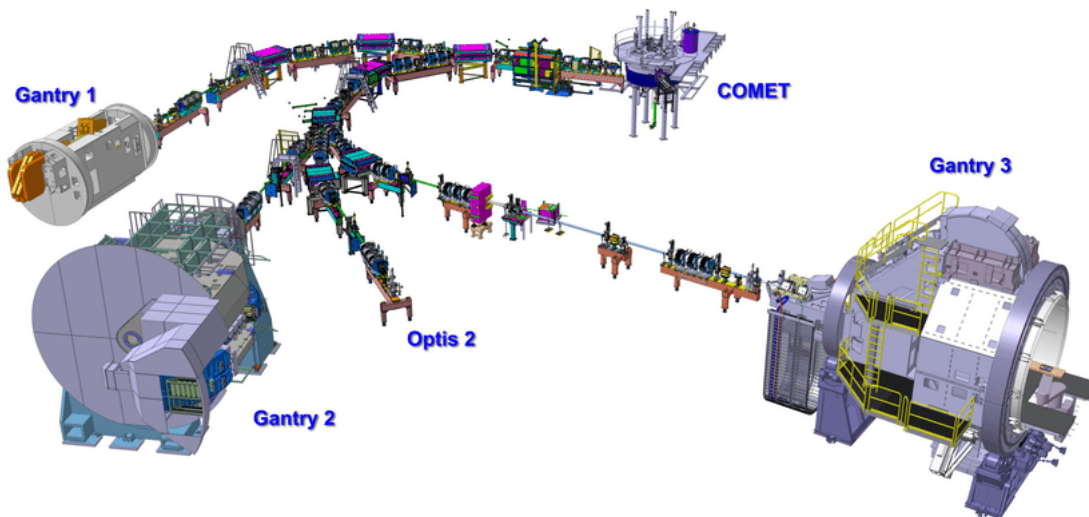
Kétenegiás foton komputertomográfia a hiba csökkenthető, azonban míg az átlagos abszolút százalékos hiba a kétenegiás komputertomográf esetén 0,67% volt, a kevésbé elterjedt proton komputertomográfiaival ez 0,55%-ra volt csökkenthető [14]. Megfelelően alkalmazva a proton komputertomográfia alkalmas lehet a protonterápia során a képalkotásban felmerülő bizonytalanságok csökkentésére az RSP közvetlen mérése által.

### 3.1. Proton CT működési elve és motivációja

A proton CT működési elve hasonló a „hagyományos” komputertomográfiához (amely fotonnyalábot használ a képalkotáshoz): keresztmetszeti képeket készít protonnyaláb segítségével, így információt adva a vizsgált térfogat különböző részeinek energiaelnyelő képességéről. A térfogaton áthaladt részecskéket egy detektor érzékeli, és számítógép vizualizálja, ezzel rekonstruálva a vizsgált térfogatot [15]. A modern proton CT elve az, hogy minden proton útját nyomon követjük, megmérjük az irányát és a pozícióját mielőtt belép a vizsgált térfogatba, és miután kilép belőle, majd azt is, hogy mekkora energiája maradt, miután áthaladt a térfogaton [16]. Többféle proton CT-elrendezés is létezik, előfordul, hogy az irányt és a pozíciót csak a páciens után mérjük meg (ez történik a később leírt elrendezésben is). Tehát egy tipikus pCT-nek tartalmaznia kell vékony, nyomkövető detektorokat, valamint egy energia detektort. A pCT hátránya, hogy a fotonokkal ellentétben a protonok a többszörös Coulomb-szórás miatt nem egyenes vonalban haladnak át a térfogaton, így befolyásolva a kép térbeli felbontását. Ezen probléma kiküszöbölésére többféle módszer is létezik, amelyek a proton trajektóriáját becsülik meg, és rekonstruálják a proton lehetséges pályáját, az úgynevezett *most likely path* (MLP), azaz legvalószínűbb út formalizmust használva. Az utóbbi 20 évben több proton CT berendezés is készült, és ígéretes eredményeket ért el a *relative stopping power* (RSP) pontos kiszámításában, és a térbeli felbontás javításában. A proton CT a kétenergiás CT-nél is jobb eredményeket adott az RSP megbecslésére (különböző fantomokra 0,2% és 0,5% volt az átlagos négyzetes eltérés gyöke (RMSE)) [17]. További előnye a pCT-nek, hogy használatával csökken a zajszint, illetve a beteg kisebb sugárdózisnak van kitéve, mint egy hagyományos foton CT esetében.

### 3.2. A kezelés menete

A kezelés során először komputertomográfia segítségével készül a betegről egy térbeli felvétel, majd a kezelőorvos elvégzi a kontúrozást (azaz a céltérfogat kijelölését). Ezt követően meghatározzuk a részecskék kezdeti paramétereit (szög, energia, stb.), illetve azt, hogy mennyi energiát kell veszíteniük, ahogy áthaladnak a betegen. Ezen paraméterek meghatározása után elkezdődik a besugárzás. A képalkotáshoz és a besugárzáshoz a beteg egy asztalon helyezkedik el, ahol a lehető legjobban rögzítik. A besugárzás az úgynevezett *gantry* segítségével történik (8 ábra), ami a protonnyalábot a kezelendő részre irányítja. Lehetőség van a beteg kezelés közbeni átvilágítására is, amellyel mérhető a kezelésre használt részecskék energiavesztesége. Amennyiben ez eltér a szükséges értéktől, módosítani kell a besugárzás helyét, vagy ha ez nem lehetséges, újra kell kezdeni a kezelést.



8. ábra. A kezelésekhez használt *gantry* [18].

### 3.3. A Bergen pCT Kollaboráció

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

A pCT detektorrendszere az ún. ALPIDE chipen alapul, amely egy monolitikus aktív pixel szenzor (MAPS) típusú szilícium pixel detektor [19]. A chipen az érzékeny szenzorok ugyanazon a szilícium rétegen vannak a kiolvasó elektronikával. Ez a technológia eredetileg az ALICE (A Large Ion Collider Experiment) kísérlet (European Organization for Nuclear Research, CERN) ITS-éhez (Inner Tracking System) lett kifejlesztve.

A pCT detektorrendszer alapját a szilícium pixel nyomkövető detektorok képezik, amelyek a protonok irányát és energiáját is mérik, azonban a kezelésben használt protonok energiája néhány nagyságrenddel kisebb, mint amekkora energiákra a detektort eredetileg tervezték. A protonok iránya a beteg után van megmérve. Egy kiolvasási ciklus alatt maximum 100-as csoportban tudunk protonokat mérni (ha ennél sokkal többen lennének, az jelentősen megnéhezténé a nyomkövetésüket) egy 7 mm-es FWHM-mel (full width at half maximum, félérték-szélesség) rendelkező nyaláb esetében. Korábban az elől lévő detektor rövidegéből következő bizonytalanságot egy pontos nyomkövető detektor kompenzálta [20], azonban a mostani felállásban csak a páciens mögött helyezkedik el detektor. A pontosság a detektor jó térbeli felbontásából ( $\sim 5\mu\text{m}$ ) adódik. Emellett a detektor anyagköltsége is alacsony, így nem befolyásolja a megméréendő részecske pályáját: a detektor vastagsága  $50\mu\text{m}$ , míg a tartószerkezeté

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

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

A proton CT jelenleg is fejlesztés alatt áll, jelenlegi tervek szerint az ALPIDE hamarosan beszerelésre kerül a pCT-be, és a berendezés használható lesz a klinikai gyakorlatban is [16]. Ezzel párhuzamosan folyik a protonpályák rekonstrukciójának és az analízis szoftvernek fejlesztése [21], amely többek között a dolgozatom témáját is magában foglalja.

### 3.4. Célkitűzések

Munkám során egy új képalkotási eljárást fejleszték és tesztelek, amely az eredetileg Gauss zajjal terhelt képek élesebbé tételére kifejlesztett Richardson-Lucy algoritmust veszi alapul (ld. Képrekonstrukciós eljárások) [22], és képes a modern gyorsítóhardverek (GPU-k) számítási kapacitásának kihasználására. Ez egy új képalkotási eljárás, így lehetőségem volt egy új megközelítésben vizsgálni és optimalizálni a képalkotás folyamatát. A Richardson-Lucy algoritmus implementációja a hivatkozás [22] szerint további fejlesztésre és gyorsításra szorul annak érdekében, hogy a klinikai alkalmazás is lehetséges legyen, így célom a keretrendszer rendelkezésemre álló eszközökkel való optimalizálása, egyszerűsítése és gyorsítása.

Az algoritmus optimalizálása elsődlegesen egy felhasználóbarát keretrendszer megalkotását jelentette. Az optimalizálás ezen aspektusa a klinikai használhatóság szempontjából elengedhetetlen. A keretrendszer egyszerű használhatósága után a futási idő gyorsaságán szerettem volna javítani. Ez szintén annak érdekében fontos, hogy az algoritmus a klinikai rutinban is használható legyen. Ezt követően a működést a korábban is használt fantomokon szerettem volna ellenőrizni, illetve a rekonstruált képek minőségének vizsgálata is fontos pontját képezte a munkámnak.

## 4. Módszerek

A képrekonstrukcióhoz szükséges egyenletek J. K. A. Radon nevéhez fűződnek [23], és innen kapta a nevét az ún. Radon-transzformáció, illetve az inverz Radon-transzformáció, amelyek az ún. back projection-t vagy filtered back projection-t használják [24]. A back projection módszer előnye, hogy könnyen alkalmazható és egyszerű, hátránya viszont, hogy a keletkező kép csak egy durva megközelítése az eredeti tárgynak, valamint Radon alapfeltevése az volt, hogy a fotonok esetében nincsen szóródás, azonban ez proton CT esetén nem jól alkalmazható, mivel ez a feltevés a protonokra már nem teljesül.

### 4.1. Képrekonstrukciós eljárások

A proton CT célja az RSP (relative stopping power) rekonstruálása egy adott tárgyról [25], hogy a vele készült rekonstruált képek felhasználhatóak legyenek a besugárzástervezéshez. Amennyiben megmérjük  $I$  db független (egymással kölcsönhatásba nem lépő) proton energiaveszteségét, és az RSP-t egy  $I \times J$  méretű mátrixként rekonstruáljuk (ahol  $J$  a pixelek száma), a következő egyenlet írható fel:

$$\mathbf{A} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{b}, \quad (7)$$

ahol  $\mathbf{A}$  az  $I \times J$  méretű mátrix, amely a protonok és a pixelek (3 dimenzióban voxelek) közötti kölcsönhatásokat tartalmazza,  $\mathbf{x}$  egy  $J$ -dimenziós vektor, amely a becsült RSP-értékeket tartalmazza,  $\mathbf{b}$  pedig egy  $I$ -dimenziós vektor, amely az egyes protonok WEPL (water equivalent path length) értékeket tartalmazza. Feltéve, hogy  $\mathbf{A}$  elemei meghatározhatóak a proton nyomkövető méréseiből és az MLP-számolásokból, valamint  $\mathbf{b}$  elemei is ismertek az energiaveszteség méréseiből, a képrekonstrukció célja  $\mathbf{x}$  meghatározása.

Fontos megjegyezni, hogy a 2 dimenziós számolások alkalmazhatóak 3 dimenzió esetére is, ahol a 3D proton trajektória két merőleges 2 dimenziós felületre van vetítve, és a trajektóriák metszetének hossza 3 dimenziós voxelekben van számolva. A 2 dimenziós projekciók akkor válnak invaliddá, ha a proton a harmadik dimenzióval párhuzamosan mozog, de egy ilyen eset nagy szögű szóródások esetén lehetséges, az ilyen protonok pedig nagy valószínűséggel elvesznek a rekonstrukció során.

#### 4.1.1. Iteratív rekonstrukciós módszerek

Az iteratív módszereket régóta alkalmazzák képalkotáshoz. Először Bracewell [26] alkalmazta radiocsillagászatban, illetve tőle függetlenül Gordon és munkatársai [27] alkalmazták elektronmikroszkópiában. Az iteratív módszerek lényege a szukcesszív approximációban rejlik, amely során egy kezdeti képre különböző korrekciókat alkalmazunk, hogy közelebb kerüljön a mért adatokhoz, ezután új korrekciókat alkalmazunk, és ezt folytatjuk addig, amíg a kép el nem éri a kívánt minőséget, vagy a rekonstrukció jósága be nem konvergál egy adott értékhez. A rekonstruálni kívánt tárgy egy  $N$  cellából álló tömbbel van közelítve, amely különböző

$f_i$  ( $i = 1, 2, 3, \dots, N$ ) sűrűség-értékeket tartalmaz. Az ún. „sugár-összegek” a következő módon írhatóak fel:

$$p_j = w_{1j}f_1 + w_{2j}f_2 + \dots + w_{Nj}f_N, \quad (8)$$

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

A 8. egyenlet egy mátrixegyenlet-rendszer különböző  $f_i$  sűrűségértékekre. Ezen egyenlet-rendszer direkt megoldása nem praktikus a nagy cellaszám miatt, így a cél a sűrűségértékek iteratív beállítása, amíg a számolt értékek meg nem egyeznek a mért értékekkel. Ehhez először egy kezdeti értéket állítunk be minden cella sűrűségértékére, ez általános esetben egy fehér ( $f_i = 0$ ) vagy szürke ( $f_i = \text{konstans}$ ) kép. Mivel a rekonstruált képet a voxelek RSP-térképéből kapjuk, kezdeti értéknek jó feltételezés a víz sűrűségértékét (1,0) beállítani. Ezután a kezdeti sűrűségekből számoljuk a projekciókat, és összehasonlítjuk a mért értékekkel. Az első iteráció akkor van kész, amikor minden cellára és minden sugárra kiszámoljuk a projekció értékét, és növeljük vagy csökkentjük az értéket attól függően, hogy kevesebb vagy több, mint a mért. Mivel minden új korrekció felülírja az előzőt, továbbra is fog maradni hiba a számolásban, így a folyamat addig tart, amíg el nem érünk egy kívánt hibahatáron belüli értéket.

Az iteratív algoritmusok két nagy csoportra oszthatók, ezek a statisztikus iteratív rekonstrukciók és a projekciós módszerek [25].

**Statisztikus iteratív módszerek:** Az iteratív rekonstrukciós módszerek ezen családjának célja a zaj csökkentése a rekonstruált képekben. Az ilyen típusú módszerek előnye a kiemelkedően jó rekonstrukciós eredmények, azonban a hosszú számítási idő miatt az ilyen módszereket korábban nem lehetett a klinikai rutinban alkalmazni. A számítási kapacitások növekedésével azonban a statisztikus alapon működő iteratív algoritmusok klinikai gyakorlatban történő alkalmazása is lehetségessé vált. A statisztikus iteratív rekonstrukció főleg a PET és a SPECT képalkotási módszerek használatában terjedt el, a röntgen-, illetve proton CT használatában nem túl gyakori. A transzmissziós és emissziós tomográfia alapjául szolgáló foton számlálást jól modellezi a Poisson-statisztika, azonban a modern pCT alapja az egyrészeske-energiák mérése. Amikor egy nehéz, töltött részecske áthalad egy közegen, amely a részecske hatótávolságához viszonyítva vékony, az energiaveszteség eloszlása (amely egy sztochasztikus energiaveszteségből származik), a Vavilov-eloszlással [28] írható le, míg a vastag céltárgyak esetében (amelynek az ember is tekinthető) a Gauss-függvény jól alkalmazható az energiaveszteség modellezésére. Ezen megfigyelés alapján érdemes a statisztikus iteratív módszereket alkalmazni proton CT esetében is, hogy csökkentsük a statisztikus zajt, amely az ún. *energy loss straggling*-ből jön. Tekintsük a következő példát a módszer működésének ábrázolására:

Tegyük fel, hogy a töltött részecskék vastag, elnyelő anyagban való energiaveszteségének eloszlása jól leírható egy Gauss-eloszlással. Ha a mért WEPL értéket tekintjük átlagnak, és ismerjük a Gauss-eloszlás  $\sigma$  szórását, az  $L$  valószínűsége annak, hogy a becsült fékezőerő ered-



ményeként az  $i$ -edik protonra mért WEPL-értéket adjuk meg, a következő lesz:

$$L\left(\sum_j a_j^i x_j | b_i, \sigma\right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left(-\frac{\left(\sum_j a_j^i x_j - b_i\right)^2}{2\sigma^2}\right), \quad (9)$$

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

$$l\left(\sum_j a_j^i x_j | b_i\right) = \left(\sum_j a_j^i x_j - b_i\right)^2, \quad (10)$$

ha a konstansokat nem vesszük figyelembe. Ez utóbbit megtehetjük, hiszen a konstansok hatása a log-valószínűségre ugyanaz lesz minden  $x$  becsült vektorra. A statisztikus iteratív rekonstrukciós keretrendszerben a log-valószínűséget költségfüggvénynek hívják. A 10. egyenletből látszik, hogy a rekonstrukció célja ezt a költségfüggvényt minimalizálni, illetve hogy ideális, zajmentes adat esetén a költségfüggvény értéke 0 lesz.

Gauss-eloszlással rendelkező adatok esetében a képrekonstrukció problémája a jól ismer legkisebb négyzetek módszerére egyszerűsödik. Ezt a módszert Goitein alkalmazta a nehéz, töltött részecskék transzmissziós adataiból történő képrekonstrukcióhoz 1972-ben [29], azóta mindössze egy kutatás vizsgálta a statisztikus algoritmusok pCT képrekonstrukcióban való alkalmazását [30].

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

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

*ILST (Iterative Least-Square Technique):* Ebben a megközelítésben az összes projekciót az iteráció elején számoljuk, majd az összes korrekciót egyszerre hajtjuk végre. A módszer

hátránya a túlkorrigálás, amit Goitein [29] oldott meg egy csillapító tag bevezetésével, amelyet úgy választunk, hogy a legjobb legkisebb négyzet-illesztést kapjuk az iterációk után.

*ART (Algebraic Reconstruction Technique):* A módszert Gordon és munkatársai [27] nevezték el ART-nak. Az iteráció elején egyetlen sugárösszeget számolunk ki, és a korrekciókat minden pontra alkalmazzuk, amelyek hozzájárulnak a sugárhoz. Ezt megismételjük a második, harmadik, stb. sugarakra is úgy, hogy az előző korrekciókat is felhasználjuk, egészen addig, amíg végig nem megyünk az összes sugáron. Ez jelent egy iterációt. A módszer akkor működik a legjobban, ha a korrekciók egyszerre egy projekcióra vannak alkalmazva, és az egymást követő projekciók között a szögek nagyok, így a korrekciók egymástól függetlenek, és a hibák nem adódnak össze.

*SIRT (Simultaneous Iterative Reconstruction Technique):* Ezen algoritmus használatakor minden iteráció egy adott ponttal kezdődik, ami minden rajta átmenő sugárra korrigálódik. Ugyanezt elvégezzük a többi pontra is, viszont a korrekciók a számolásokba vannak beleépítve. A módszer Gilbert [31] nevéhez köthető, aki elektron mikroszkópiában használta, de a módszer később használva volt radioizotópos pozitron képalkotáshoz [32], és radiocsillagászatához [26] is.

#### 4.1.2. A Richardson-Lucy algoritmus

Az iteratív algoritmusoknak létezik egy olyan típusa, amely a problémát az ML-EM (Maximum Likelihood - Expectation Maximalization) módszerrel közelíti meg. Ez az ún. Richardson-Lucy-algoritmus [33],[34], amely egy viszonylag egyszerű és jól működő iteratív módszer képek helyreállítására, amelyek egy ismert, ún. „point spread function” által lettek módosítva. Ha adott egy Poisson-zajos mérés, illetve egy zajmentes és pontos modellje a mérésnek, a Richardson-Lucy dekonvolúció egy iteratív eljárás segítségével megbecsüli a sűrűségértékeket, minden iterációval javítva a becsült értékeken [35]. Mivel az algoritmus Poisson-zajt feltételez, általában pontosabb az olyan módszereknél, amelyek figyelmen kívül hagyják a zajt, vagy nem Poisson-zajos modellt használnak. Az iterációt eredetileg optikában használták fix pontos iterációként. Az iteratív megoldás a következő egyenleten alapul:

$$x_i^{k+1} = x_i^k \frac{1}{\sum_j A_{i,j}} \sum_j \frac{y_j}{\sum_1 A_{l,j} x_1^k} A_{i,j}, \quad (11)$$

minden  $i = 1, \dots, n$ -re, ahol  $n$  az  $\mathbf{x}$  vektor hossza, amely vektor a voxelek RSP-értékeit tartalmazza,  $k$  az iterációk száma,  $\mathbf{A}$  a proton trajektóriák és voxelek közötti interakciós együtthatókat tartalmazó mátrix ( $j = 1, \dots, m$  a trajektóriák indexe, ahol  $m$  a trajektóriák száma),  $\mathbf{y}$  pedig a trajektóriák mentén végigintegrált RSP-értékeket tartalmazza, amely megegyezik a protonok WEPL értékeinek csökkenésével a trajektóriák mentén végighaladva [22]. Az  $\frac{y_j}{\sum_l A_{l,j} x_l^k}$  tagot Hadamard-aránynak nevezzük, és a proton trajektóriák mentén végigintegrált RSP értékek és a voxel értékek alapján becsült, előző iterációban számolt RSP értékek arányát fejezi ki.

Az ML-EM módszert a proton CT-vel történő képalkotásba még nem implementálták. Amíg ez nem változik, a Richardson-Lucy dekonvolúció használható fix pontos iterációként a proton CT-s képrekonstrukcióhoz lineáris problémaként. A [22]-ös cikk volt az első lépés a statisztikus iteratív algoritmusok proton CT-vel való képrekonstrukció használatában, kutatásom ennek további fejlesztésére és tesztelésére irányult.

## 4.2. Numerikus megvalósítás és a modell optimalizálása

A következőkben a [22] cikk főbb lépéseit és eredményeit, illetve az általam elvégzett optimalizációt foglalom össze.

### 4.2.1. MLP-számolás

A Richardson-Lucy algoritmust használó keretrendszer egyik fontos lépése a Most Likely Path (MLP) számolása. A proton-fantom interakció meghatározása magában foglalja az MLP számolását és az MLP körüli valószínűség-sűrűségek közelítését, ez a következő lépésekből állt:

1. A kimenő pozícióból és a mért irányból meghatározható egy vonal, amelynek a fantommal vett metszetét tekintve meghatározható a kimenő irány koordinátája. A bejövő irány koordinátája a nyáláb és a fantom metszetéből lett számolva.
2. A merőleges bejövő és kimenő koordináták a bejövő és kimenő iránybeli pozícióknál lettek számolva Schulte és munkatársai [36], illetve Kraus és munkatársai [37] MLP számolása alapján.
3. Számítási megfontolásokból a fantom belsejében a cikk szerzője harmadrendű spline közelítést alkalmazott Williams alapján [38].
4. Szintén Williams [38] alapján a valószínűség-sűrűség az MLP körül Gaussos, így a számolások egyszerűsítése érdekében a szórást konstansnak vette a szerző a proton pályájának mentén a fantom belsejében. Ezen megközelítés nem veszi figyelembe a bizonytalanság karakterisztikáját a proton pályájának mentén, de tartalmazza a bizonytalanság mértékét, amely a proton fantomon való szóródásából származik.

### 4.2.2. Használt fantomok

A [22] cikk szerzője kétféle fantomot használt a Richardson-Lucy algoritmus tesztelésére és kiértékelésére. A rekonstrukció térbeli felbontását Derenzo fantom segítségével vizsgálta, amely egy 200 mm átmérőjű vízhenget, benne hat szektornyi, 1,5-6 mm átmérőjű alumínium rúddal [39]. A másik fantom a CTP404 fantom volt, amelyet a The Phantom Laboratory fejlesztett ki annak érdekében, hogy meg lehessen mérni, mennyire pontosan rekonstruálódnak az anyagi tulajdonságok a fantom egy homogén területén. Az RSP rekonstrukciós pontosságát más

néven sűrűségfelbontásnak is nevezik, és használható a proton CT-vel való képalkotás kiértékelésére is. A CTP404 fantom egy 150 mm átmérőjű epoxy henger, amely 8 különböző anyagot tartalmaz a belsejében, melyek 12,2 mm átmérőjűek. Ebben a kutatásban a keretrendszer optimalizálásához a minél pontosabb tesztelés érdekében én is ezt a két fantomot használtam.

#### 4.2.3. A szimuláció lépései

1. Az adatok generálása mind az idézett cikkben [22], mind jelen kutatásban a Monte Carlo-módszerrel valósult meg. A kutatásban a Geant4 11.1.2-es verzióját használtam [40] a GATE 9.2-es verziójával [41]. A kép egy szeletének adatait  $360^\circ$ -ban,  $2^\circ$ -onként mintavételeztem. A Derenzo fantomra 220 mm-es FOV (Field of view) (amely a két szélső nyaláb középvonalai között lett mérve) lett alkalmazva (111 nyalábpozíció, 2 mm-es lépésekben), a CTP404 fantomra pedig 170 mm (86 nyalábpozíció, 2 mm-es lépésekben). A detektor Monte Carlo-szimulációban való modellezése helyett a pontos pozíció, irány és energia az első nyomkövető rétegben lett megmérve, majd a következő lépésben lettek hozzáadva a mérési bizonytalanságok.
2. A második lépés a mérési hibák szimulálása volt pozíciókra és irányokra. Ez korrelált Gauss-eloszlásokból származott, és minden szimulált proton pontos pozíciójához és irányához hozzá lett adva. A mérési bizonytalanság a [37] cikket veszi alapul. A WEPL mérési hibája szintén Gauss-eloszlásból származik.
3. A mérési adatokon 3-sigma-filterezés volt alkalmazva, az irány-, illetve a WEPL-értékekre. A filterezés célja kiszűrni azokat a protonokat, amelyek a páciensen belül nukleáris ütközéseken mennek keresztül. Ezt a típusú filterezést Schulte [36] valósította meg.
4. A következő lépés az MLP számolása volt. Ezalatt a fantom körüli hengerbe bemenő és onnan kijövő protonok legvalószínűbb pozíciójának kiszámolását értjük, amely lépésben a [36] cikkben található (24)-es formulát használjuk.
5. A különböző protonokból a Richardson-Lucy algoritmus segítségével számoltuk ki az RSP-eloszlást. Menet közbeni rendszermátrix-számolást alkalmaztunk, amely a valószínűségi sűrűség harmadrendű spline-közelítésén alapul.
6. Az utolsó lépés a kiértékelés volt. A cikkhez hasonlóan a térbeli felbontáshoz a Derenzo fantomot, a sűrűségbeli felbontáshoz pedig a CTP404 fantomot használtam.

#### 4.2.4. A Richardson-Lucy algoritmus megvalósítása

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

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

A maximális protonszám, és egyéb konstansok a kód elején kerülnek definiálásra. Különböző osztályok tartoznak a mért adatok betöltéséhez, illetve a mátrix fájlba írásához is. A kód fő függvénye alkalmazza az osztályokat, amelyek a GPU-n történő futtatásért és az adatok beolvasásáért, illetve fájlba írásáért felelősek, majd elvégzi a megadott számú iterációt. Minden iterációban megtörténik a Hadamard-arány kiszámítása, és az adatok frissítése, illetve szintén megadott időközönként megtörténik az iteráció aktuális állapotának kimentése.

#### 4.2.5. A modell optimalizációja

A hatékonyság és a funkcionalitás növelése érdekében szükség volt a keretrendszer optimalizációjára.

Munkám jelentős része ezen keretrendszer optimalizálása és tesztelése volt. A Richardson-Lucy algoritmust implementáló keretrendszer képrekonstrukcióhoz szükséges futási ideje nem elég rövid ahhoz, hogy a módszer klinikailag is alkalmazható legyen, így a modell egyszerű használhatósága mellett másik fő célom ennek javítása volt. A kezdeti keretrendszerben tapasztalható volt, hogy a kód sok, nem optimálisan megírt részt tartalmazott, valamint nem volt egyértelmű a használata, mivel a különböző lépések nem egy helyen szerepeltek, így sok keresést és időt igényelt a különböző részek megtalálása és értelmezése. Ezt javítandó, a kódokat kompaktabbá alakítottam, egyesítve őket, hogy minél átláthatóbb és könnyebben alkalmazható legyen.

Az eredeti keretrendszerben a programok futtatásához kódbeli módosításokra volt szükség a különböző elérési útvonalak megadásához, illetve a különböző futtatási paraméterek (pl. az iterációk vagy a mentési periódusok száma) módosítása is a kódon belül történt meg. Ezt olyan módon módosítottam, hogy lehetséges legyen a parancssorból történő futtatás, valamint létrehoztam konfigurációs fájlokat, amelyekben könnyen és gyorsan átírhatóak a szükséges paraméterek.

A Geant4 segítségével készült szimulációk rendkívül időigényesek. A futási idő csökkentése érdekében a rendelkezésre álló CPU erőforrásokon parallel módon futtattam a számításokat. Ennek eredményeként a szimulációhoz szükséges számításokat párhuzamosan futtathatjuk, optimalizálva ezzel a teljesítményt, és gyorsítva a szimulációk futását.

A számításokhoz a Wigner Tudományos Számítási Laboratóriumának gépeit használtuk.

## 4.3. A modell tesztelése

### 4.3.1. Derenzo fantom

A [22] cikk szerzője a Derenzo fantomot a térbeli felbontás tesztelésére alkalmazta, ez a jelen kutatásba is implementálva lett. Először a Derenzo fantom makrója alapján ábrázoltam az eredeti fantomképet. Ezt követően egy képszeletének az x és y tengelyre projektált intenzitását ábrázoltam, majd ugyanezt elvégeztem a 300. iterációban rekonstruált képre is. A két képet ezután összehasonlítottam olyan módon, hogy az átlagos intenzitásban való távolságot mértem a „csúcsok” és a „völgyek” között.

### 4.3.2. CTP404 fantom

A CTP404 fantom kiválóan alkalmas a sűrűségfelbontás mértékének meghatározására. Ehhez először a Geant4 és Python segítségével képet készítettem az „eredeti” fantomról, amelynek paramétereit (pl. anyagok, méretek, stb.) egy makró tartalmazta. A CTP404 fantom nyolc, különböző anyagból készült rudat tartalmaz. Az eredeti fantomról készült kép megfelelő szeletén egy rúdon belül vizsgáltam az intenzitásértékeket, majd ezeket megfeleltettem a különböző anyagokra ismert RSP-értékekkel. Ezt követően a rekonstruált képek közül kiválasztottam a 300. iterációnál készült képet. Ezen a képen egy rúdon belül nem volt konstans az intenzitásérték, így minden rúdra 5 pontban vettem mintát az intenzitásértékről, és végül ezeket átlagoltam. Ezt követően az eredeti kép intenzitás- és RSP-értékeit referenciául véve kiszámoltam a rekonstruált fantom rúdjaik RSP-értékeit.

### 4.3.3. A referencia- és a rekonstruált képek különbségei

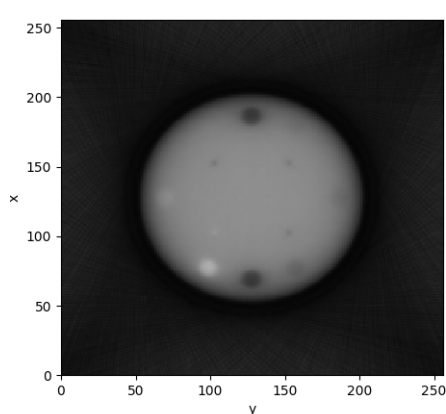
Érdemesnek véltem megvizsgálni az algoritmus pontosságát olyan módon, hogy a rekonstruált képek eredetitől való eltérését vizsgálom. Ehhez a többek között a [12] cikkben is alkalmazott módszert valósítottam meg. A képek különbségeit számoló kódot Pythonban írtam, a módszert pedig a CTP404 fantomra alkalmaztam. A Derenzo fantom nem tartalmaz annyi különböző sűrűségű anyagot, mint a CTP404, így erre a fantomra kevésbé volt indokolt az ilyen típusú kiértékelés elvégzése.

## 5. Eredmények

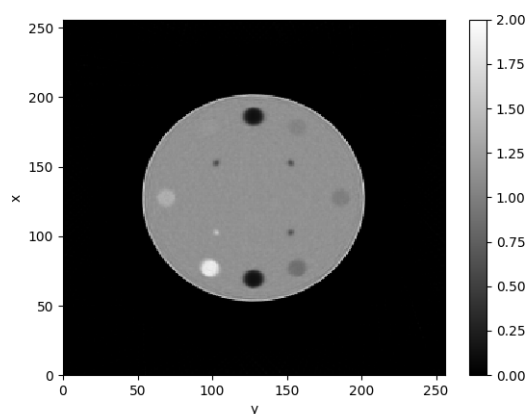
### 5.1. Futási idő

Az általam elvégzett egyszerűsítő és optimalizáló lépések hatására sikerült a futási idő hosszát 2-3 órára rövidíteni a korábbi, akár másfél-két napig tartó futási időhöz képest, amely alapvető előnyökkel jár a proton CT-vel végzett képrekonstrukció esetében. Annak ellenére, hogy a keretrendszer futási ideje még mindig magas a klinikai rutinban való alkalmazáshoz (a klinikai használathoz perces nagyságrendű futási idő a cél), ez a fejlesztés már önmagában fontos eredményt képvisel, amely magában hordozza a további optimalizáció lehetőségét (ld. Kitekintés).

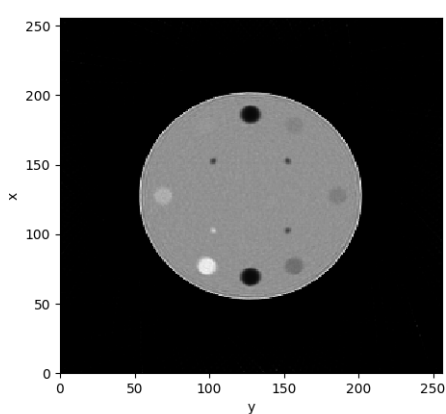
### 5.2. A rekonstruált képek különböző iterációk esetében



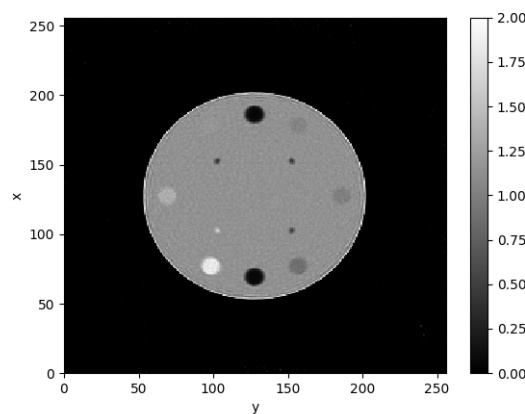
(a) A CTP404 fantom rekonstruált képe a 10. iterációban.



(b) A CTP404 fantom rekonstruált képe a 100. iterációban.



(c) A CTP404 fantom rekonstruált képe a 200. iterációban.

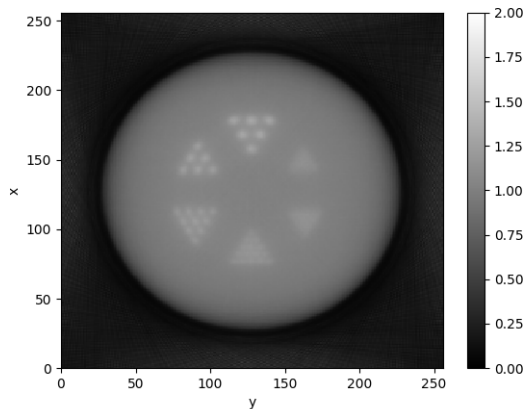


(d) A CTP404 fantom rekonstruált képe a 300. iterációban.

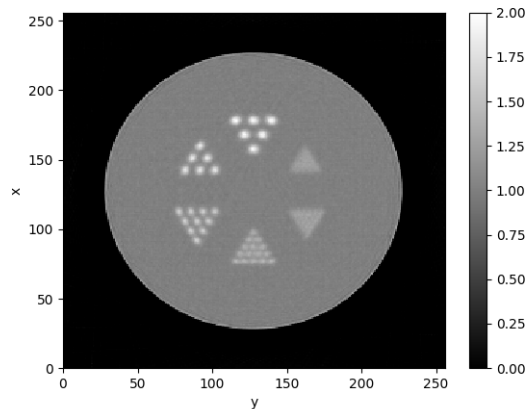
9. ábra. A CTP404 fantom rekonstruált képei a 10., 100., 200. és 300. iterációban.



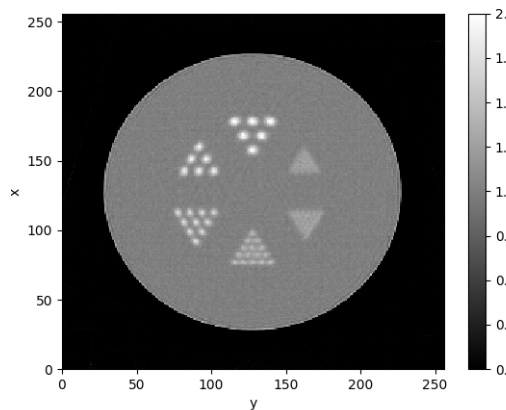
Az 9 és 10 ábrákon a CTP404 fantom, illetve a Derenzo fantom rekonstruált képei láthatóak a 10., 100., 200. és 300. iterációban. A program futtatása során az iterációk számát 600 volt, azonban jól látszik, hogy a képminőség már a 200. iterációra jelentős javulást ér el, a 300. iterációra pedig már csak minimális különbség van a 200. és a 300. iterációban elkészült képek között. A futás során a maximális protonszám  $5 \cdot 10^6$  volt. A 600 iterációból minden 10. képre történt mentés.



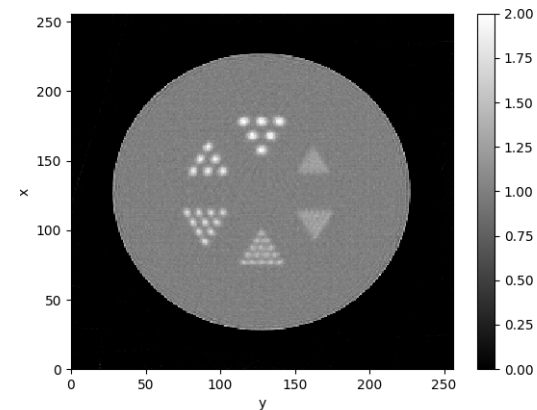
(a) A Derenzo fantom rekonstruált képe a 10. iterációban.



(b) A Derenzo fantom rekonstruált képe a 100. iterációban.



(c) A Derenzo fantom rekonstruált képe a 200. iterációban.

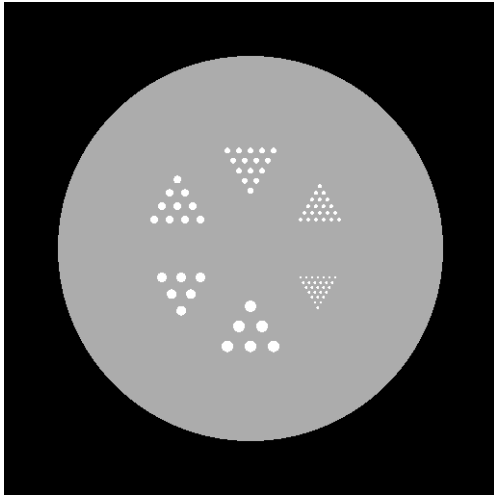


(d) A Derenzo fantom rekonstruált képe a 300. iterációban.

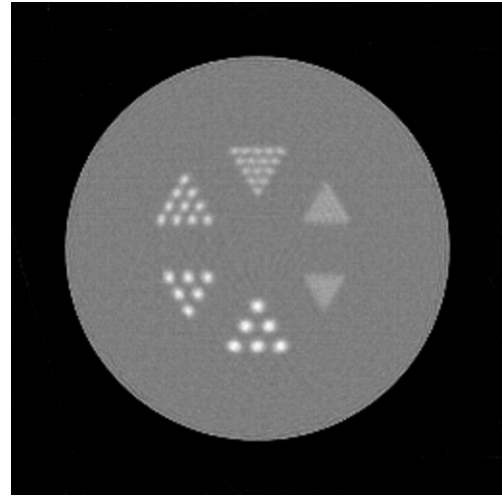
10. ábra. A Derenzo fantom rekonstruált képei a 10., 100., 200. és 300. iterációban.

### 5.3. A térbeli felbontás vizsgálata

A térbeli felbontás vizsgálatát a Derenzo fantom segítségével végeztem, a Módszerek fejezetben leírt módon. Az eredeti fantomkép és rekonstruált változata a 11. ábrán láthatóak. A 12. ábrán az eredeti fantom egy képszelete, és annak az  $x$  és  $y$  tengelyre projektált intenzitása, a 13 ábrán pedig a rekonstruált kép ugyanezen szelete és az  $x$ ,  $y$  tengelyekre projektált intenzitás látható. A rekonstruált képek közül a 300. iterációban készült képet használtam fel.



(a) Az eredeti Derenzo fantom.

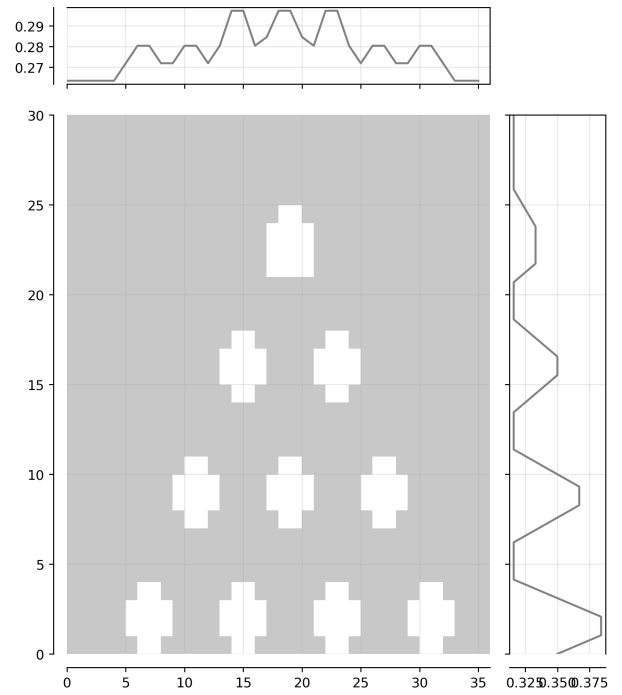


(b) A rekonstruált Derenzo fantom.

11. ábra. Az eredeti és a rekonstruált Derenzo fantom.



(a) Az eredeti Derenzo fantom egy szele-  
te.

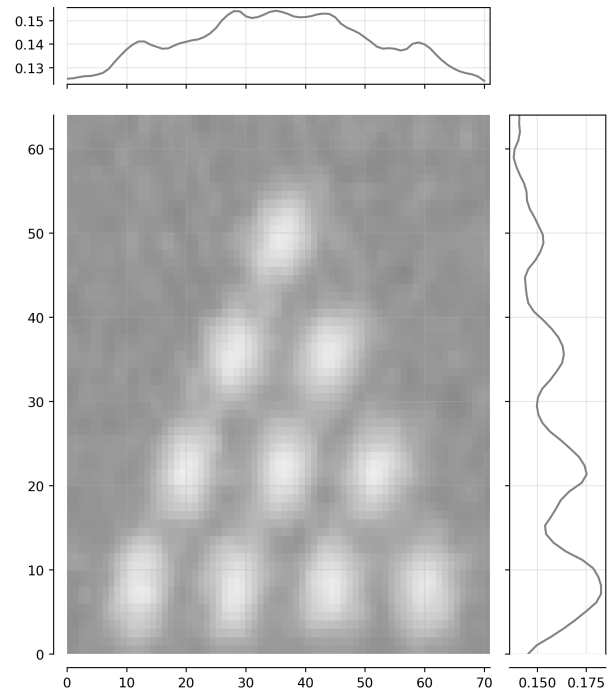


(b) A tengelyekre projektált intenzitá-  
sok.

12. ábra. Az eredeti Derenzo fantom egy szele-  
te és az x, y tengelyekre projektált intenzitások.



(a) A rekonstruált Derenzo fantom egy szelete.



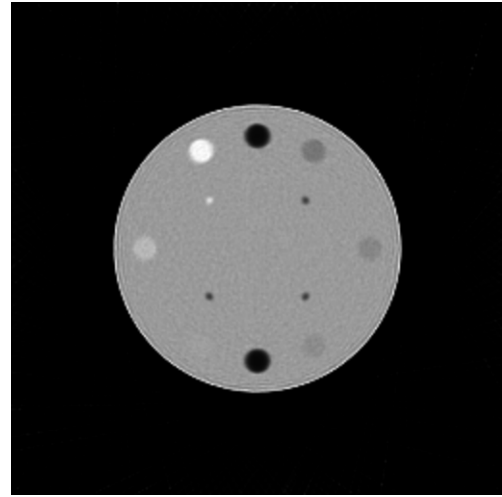
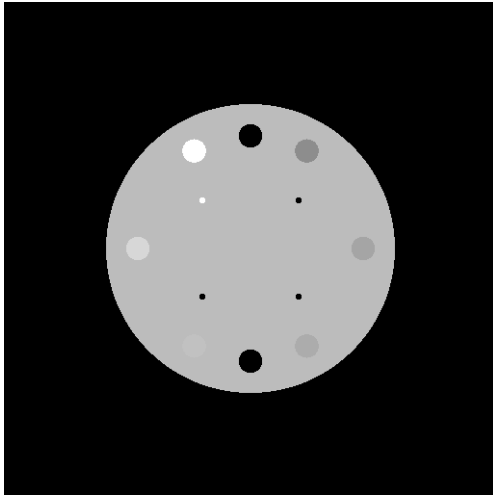
(b) A tengelyekre projektált intenzitások.

13. ábra. A rekonstruált Derenzo fantom egy szelete és az x, y tengelyekre projektált intenzitások.

A térbeli felbontás további vizsgálatához összehasonlítottam az eredeti Derenzo fantom, és a rekonstruált képe *valley-to-peak* intenzitásarányait. Ehhez az intenzitásarányokat a rekonstruált képre 5-5 pontban néztem (x és y tengelyre), majd átlagoltam. Az eredeti kép intenzitásaránya mindkét tengelyre egzaktnál 0,78 volt, míg a rekonstruált kép intenzitásaránya az x tengelyre 0,71-nek, az y tengelyre 0,69-nek adódott. Ezen értékek, valamint a 12 és 13 képek kvalitatív összehasonlítása alapján a rekonstrukció térbeli felbontása megfelelőnek mondható.

#### 5.4. A sűrűségbeli felbontás vizsgálata

A sűrűségbeli felbontást a CTP404 fantom segítségével, szintén a Módszerek fejezetben leírtak alapján vizsgáltam. Az eredeti és a rekonstruált fantomképek a 14 ábrán láthatóak. Az intenzitásértékeket és a hozzájuk tartozó RSP-értékeket a különböző rudakra az 1 táblázatban foglaltam össze.



(a) Az eredeti CTP404 fantom.

(b) A rekonstruált CTP404 fantom.

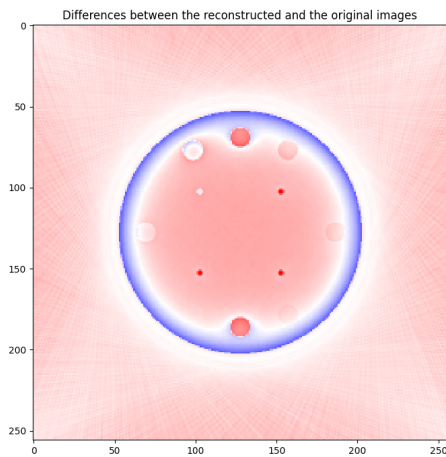
14. ábra. Az eredeti és a rekonstruált CTP404 fantom.

Anyag	Intenzitás (eredeti fantom)	RSP (eredeti fantom)	Intenzitás (rekonstruált fantom)	RSP (rekonstruált fantom)	Relatív különbségek
Levegő	0,0	0,000	0,1	$5,324 \cdot 10^{-4}$	$5,324 \cdot 10^{-4}$
Teflon	234,0	1,833	223,4	1,749	0,046
Delrin	174,0	1,363	164,6	1,289	0,054
PMMA	150,0	1,179	143,6	1,124	0,047
Levegő	0,0	0,000	0,1	$5,168 \cdot 10^{-4}$	$5,168 \cdot 10^{-4}$
Polystyrene	134,0	1,048	126,0	0,987	0,058
Polyethylene	128,0	1,003	117,4	0,919	0,084
PMP	110,0	0,866	103,8	0,813	0,061

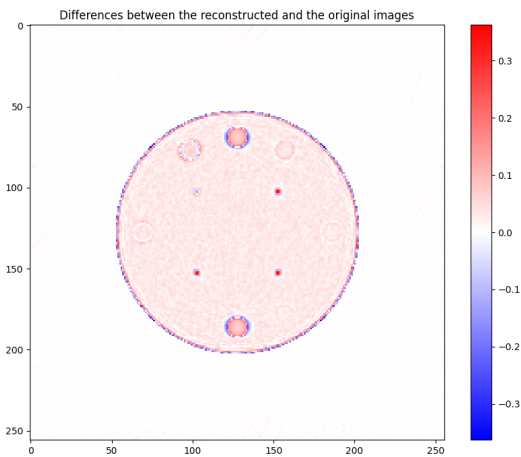
1. táblázat. Az eredeti CTP404 fantom és a rekonstruált képe rúdjaik intenzitás- és RSP-értékei.

## 5.5. A rekonstruált képek különbségei

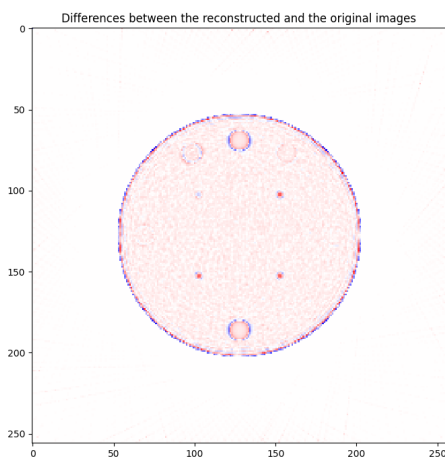
A CTP404 fantom 10., 100., 200. és 300. iterációban készült rekonstruált képére elvégeztem az eredeti képből való kivonásukat, majd a különbségeket ábrázoltam. A különbségképek a 15 ábrán láthatóak. Az ábrákon jól látható, hogy a 10. iterációban készült kép esetén a legnagyobbak a különbségek, majd az iterációk növelésével csökkennek. A 300. iterációban készült kép esetében a különbség negatív irányba tolódott el. Ennek az oka az lehet, hogy a 300. iteráció körül a képrekonstrukció elkezd zajossá válni. Ez fontos eredmény a szükséges iterációk számát tekintve, hiszen azt jelenti, hogy elég a 200. iterációig elvégezni a rekonstrukciót, amely jelentősen lerövidíti a futás idejét.



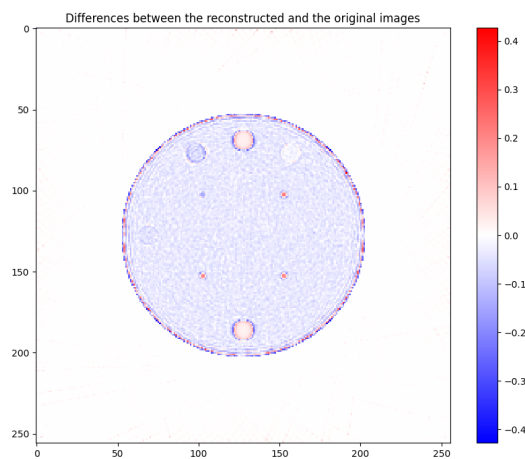
(a) A 10. iterációban készült kép és az eredeti kép különbsége.



(b) A 100. iterációban készült kép és az eredeti kép különbsége.



(c) A 200. iterációban készült kép és az eredeti kép különbsége.



(d) A 300. iterációban készült kép és az eredeti kép különbsége.

15. ábra. A CTP404 fantommal készült különbségképek.

A különbségeket számszerűsítve is összehasonlítottam az egyes iterációkra, ezeket a 2 táblázatban foglaltam össze. A következő metrikákat használtam az összehasonlításhoz:

1. **Absolute Error (AE):** Az egymástól különböző pixelek száma.
2. **Peak Absolute Error (PAE):** A legnagyobb abszolút különbség bármely két összetartozó pixel között.
3. **Mean Absolute Error (MAE):** A legnagyobb abszolút különbség az összetartozó pixelek között.

4. **Mean Squared Error (MSE)**: Az átlagos különbségnégyzet két összetartozó pixel között.
5. **Root Mean Square Error (RMSE)**: Az MSE gyöke.

Azt tapasztaltam, hogy bár a különbségképeken a 300. iteráció képe zajosabbnak tűnik, a kvantitatív összehasonlításban jobb eredményeket kapunk, mint a korábbi iterációkra. A kérdés további vizsgálódást további vizsgálatokat és optimalizációt igényel.

Metrika	10. iteráció	100. iteráció	200. iteráció	300. iteráció
<b>AE</b>	261440	93719	92096	90632
<b>PAE</b>	242	255	255	255
<b>MAE</b>	30,64	3,19	3,13	2,77
<b>MSE</b>	1269,44	62,07	59,28	53,37
<b>RMSE</b>	35,63	7,88	7,70	7,31

2. táblázat. A képek különbségeinek kvantitatív összehasonlítása.

## 6. Összefoglalás

A modern sugárterápiák közül kiemelkedő eredményeket ér el napjainkban a protonterápia, amely során a besugárzástervezéshez jelenleg röntgen komputertomográfia segítségével alkotnak képeket a páciensről, azonban ez a Hounsfield-egységek és a Relative Stopping Power (RSP) közötti konverzió következtében hibát eredményez. Ennek javítására alkalmazható a kevésbé elterjedt proton komputertomográfia, amely protonok segítségével alkot képet a páciensről. Proton CT esetében a „hagyományos” röntgen CT használatakor végzett képrekonstrukciós módszerek nem használhatóak, mivel a proton pályája a többszörös Coulomb-szórás miatt jelentősen megváltozhat. A pontos képrekonstrukció érdekében többféle algoritmus is ki lett dolgozva, és használatban van, ezek közül a legelterjedtebbek az iteratív rekonstrukciós módszerek. Ezen módszereknek két nagyobb típusa van, a statisztikus iteratív módszerek és a projekciós módszerek. Jelenleg képrekonstrukcióhoz projekciós módszereket használnak, azonban a Bergen Proton CT Kollaboráció csoport keretein belül kidolgozásra került egy statisztikus iteratív algoritmust használó keretrendszer kidolgozása, amely a Richardson-Lucy dekonvolúciót veszi alapul. Munkám során ezt a keretrendszert optimalizáltam és teszteltem.

Az optimalizálás során leegyszerűsítettem a keretrendszert. Ez magában foglalta a kódok kompaktabbá és felhasználóbaráttá tételét, amellyel a céloom az átláthatóság és az egyszerű használhatóság volt. A futási időt is sikerült szignifikánsan lerövidíteni, azonban a keretrendszer további optimalizálást igényel ahhoz, hogy klinikai rutinban való alkalmazása is lehetséges legyen.

Az algoritmust az eredeti fejlesztés során is használt fantomokra vizsgáltam, ezek Derenzo és CTP404 fantomok voltak, amelyekkel a térbeli-, illetve a sűrűségfelbontást tudtam vizsgálni. A rekonstruált képek minősége megegyező volt az eredeti kóddal készült képekével. Egy ezen keretrendszerben korábban nem alkalmazott kiértékelési módszert is használtam, amely a rekonstruált képeket hasonlította össze az eredeti, makró fájlok paramétereit felhasználva ábrázolt fantomokkal. Ezt a kiértékelést a CTP404 fantomra végeztem el, többféle iterációval készült képekre. Azt találtam, hogy a képek közötti különbségek a 200. iterációban készült képig pozitívak voltak, és látványosan csökkentek, azonban a 300. iterációban készült kép esetében már negatív volt a különbség. A képek közötti különbségeket kvantitatív módon is összehasonlítottam, különböző metrikákat használva. Ezen összehasonlítás eredményeképpen azt kaptam, hogy az iterációk számának növelésével a képek közötti különbségek csökkennek, ezt a kérdést a jövőben tovább szeretném vizsgálni.



## 7. Kitekintés

A kutatás ígéretes, és sok továbbfejlesztési potenciált rejt. Ezek közé tartozik a futási idő további optimalizálása, amely ugyan lerövidült az eredeti algoritmus futási idejéhez képest, de továbbra sem elég rövid ahhoz, hogy a keretrendszer klinikai rutinban is használható lehessen. A keretrendszer egyszerű használata is tovább optimalizálható, még több automatizáció bevezetésével.

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

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

## 8. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Bíró Gábornak a végtelen türelmét, a rengeteg segítséget és tudást, amit kaptam tőle. Köszönettel tartozom Dr. Papp Gábornak a meglátásaiért, tapasztalataiért, és a munkám alapos felülvizsgálatáért. Köszönöm Dr. Barnaföldi Gergelynek is a támogatását, és hogy segített elindítani ezen az úton, valamint korábbi témavezetőmnek, Dr. Fröhlich GeorGINának, hiszen nélküle nem lennék most ott, ahol vagyok. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a páromnak, családomnak és barátaimnak a rengeteg támogatást és biztatást, amit folyamatosan nyújtottak és nyújtanak nekem.

Munkám nem születhetett volna meg a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) támogatása nélkül, az OTKA K135515 pályázaton keresztül, illetve a Wigner GPU Labor számítógépes erőforrásai nélkül.

# Hivatkozások

- [1] Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today.com>. September 19, 2023.
- [2] Philip Mayles, Alan Nahum, and Jean-Claude Rosenwald. *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. CRC Press, 2007.
- [3] JF Fowler. What can we expect from dose escalation using proton beams? *Clinical Oncology*, 15(1):S10–S15, 2003.
- [4] Robert R Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5):487–491, 1946.
- [5] Wayne D Newhauser and Rui Zhang. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 60(8):R155, 2015.
- [6] Ugo Amaldi, Manjit Dosanjh, Jacques Balosso, Jens Overgaard, and Brita Sørensen. A facility for tumour therapy and biomedical research in south-eastern europe. 09 2019.
- [7] Simon Deycmar, Erica Faccin, Tamara Kazimova, Philip Knobel, Irma Telarovic, Fabienne Tschanz, Verena Waller, Rona Winkler, Carmen Yong, Dario Zingariello, and Martin Pruschy. The relative biological effectiveness of proton irradiation in dependence of dna damage repair. *The British Journal of Radiology*, 93:20190494, 11 2019.
- [8] Seo Hyun Park and Jin Oh Kang. Basics of particle therapy i: physics. *Radiation oncology journal*, 29(3):135, 2011.
- [9] David Robert Grimes, Daniel R Warren, and Mike Partridge. An approximate analytical solution of the bethe equation for charged particles in the radiotherapeutic energy range. *Scientific reports*, 7(1):9781, 2017.
- [10] Claudia Patrignani, K Agashe, G Aielli, C Amsler, M Antonelli, DM Asner, H Baer, Sw Banerjee, RM Barnett, T Basaglia, et al. Review of particle physics. 2016.
- [11] Adeel Kaiser, John G Eley, Nasarachi E Onyeuku, Stephanie R Rice, Carleen C Wright, Nathan E McGovern, Megan Sank, Mingyao Zhu, Zeljko Vujaskovic, Charles B Simone 2nd, et al. Proton therapy delivery and its clinical application in select solid tumor malignancies. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (144):e58372, 2019.
- [12] Caesar E Ordoñez, Nicholas T Karonis, Kirk L Duffin, John R Winans, Ethan A DeJongh, Don F DeJongh, George Coutrakon, Nicole F Myers, Mark Pankuch, and James S Welsh. Fast in situ image reconstruction for proton radiography. *Journal of radiation oncology*, 8:185–198, 2019.
- [13] What is beam hardening in ct? <https://imaging.rigaku.com/blog/what-is-beam-hardening-in-ct>.

- [14] George Dedes, Jannis Dickmann, Katharina Niepel, Philipp Wesp, Robert P Johnson, Mark Pankuch, Vladimir Bashkirov, Simon Rit, Lennart Volz, Reinhard W Schulte, et al. Experimental comparison of proton ct and dual energy x-ray ct for relative stopping power estimation in proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 64(16):165002, 2019.
- [15] Angela Cantatore and Pavel Müller. Introduction to computed tomography. *Kgs. Lyngby: DTU Mechanical Engineering*, 2011.
- [16] Johan Alme, Gergely Gábor Barnaföldi, Rene Barthel, Vyacheslav Borshchov, Tea Bodo-va, Anthony Van den Brink, Stephan Brons, Mamdouh Chaar, Viljar Eikeland, Grigory Feofilov, et al. A high-granularity digital tracking calorimeter optimized for proton ct. *Frontiers in physics*, 8:568243, 2020.
- [17] David C Hansen, Joao Seco, Thomas Sangild Sørensen, Jørgen Breede Baltzer Petersen, Joachim E Wildberger, Frank Verhaegen, and Guillaume Landry. A simulation study on proton computed tomography (ct) stopping power accuracy using dual energy ct scans as benchmark. *Acta oncologica*, 54(9):1638–1642, 2015.
- [18] Alexander Koschik, Christian Bula, Jürgen Duppich, Alexander Gerbershagen, Martin Grossmann, Marco Schippers, and Jörg Welte. Gantry 3: Further development of the psi proscan proton therapy facility. 05 2015.
- [19] Betty Abelev, J Adam, D Adamová, MM Aggarwal, G Aglieri Rinella, M Agnello, A Agostinelli, N Agrawal, Z Ahammed, N Ahmad, et al. Technical design report for the upgrade of the alice inner tracking system. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics*, 41(8), 2014.
- [20] Jarle Rambo Sølve, Lennart Volz, Helge Egil Seime Pettersen, Pierluigi Piersimoni, Odd Harald Odland, Dieter Röhrich, Håvard Helstrup, Thomas Peitzmann, Kjetil Ul-laland, Monika Varga-Kofarago, et al. Image quality of list-mode proton imaging without front trackers. *Physics in Medicine & Biology*, 65(13):135012, 2020.
- [21] Dudás Bence. Ideghálózatok alkalmazása a proton tomográfiában. *MSc Tézis, Eötvös Loránd Tudományegyetem*, 2023.
- [22] Ákos Sudár and Gergely Gábor Barnaföldi. Proton Computed Tomography Based on Richardson-Lucy Algorithm. *arXiv:2212.00126*, 2022.
- [23] Johann Radon. 1.1 über die bestimmung von funktionen durch ihre integralwerte längs gewisser mannigfaltigkeiten. *Classic papers in modern diagnostic radiology*, 5(21):124, 2005.
- [24] Rodney A Brooks and Giovanni Di Chiro. Theory of image reconstruction in computed tomography. *Radiology*, 117(3):561–572, 1975.

- [25] Scott Penfold and Yair Censor. Techniques in iterative proton ct image reconstruction. *Sensing and Imaging*, 16:1–21, 2015.
- [26] Ronald N Bracewell. Strip integration in radio astronomy. *Australian Journal of Physics*, 9(2):198–217, 1956.
- [27] Richard Gordon, Robert Bender, and Gabor T Herman. Algebraic reconstruction techniques (art) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography. *Journal of theoretical Biology*, 29(3):471–481, 1970.
- [28] PV Vavilov. Ionization losses of high-energy heavy particles. *Soviet Phys. JETP*, 5, 1957.
- [29] Michael Goitein. Three-dimensional density reconstruction from a series of two-dimensional projections. *Nuclear Instruments and Methods*, 101(3):509–518, 1972.
- [30] Jiseoc Lee, Changhwan Kim, Byungjun Min, Jungwon Kwak, Seyjoon Park, Se Byeong Lee, Sungyong Park, and Seungryong Cho. Sparse-view proton computed tomography using modulated proton beams. *Medical physics*, 42(2):1129–1137, 2015.
- [31] P Gilbert. Iterative methods for the reconstruction of three-dimensional objects from projections. *J. theor. Biol.*, 36(105), 1972.
- [32] P Schmidlin. Iterative separation of sections in tomographic scintigrams. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*, 11(01):17–23, 1972.
- [33] Leon B Lucy. An iterative technique for the rectification of observed distributions. *Astronomical Journal*, Vol. 79, p. 745 (1974), 79:745, 1974.
- [34] William Hadley Richardson. Bayesian-based iterative method of image restoration. *JoSA*, 62(1):55–59, 1972.
- [35] Maria Ingaramo, Andrew G York, Eelco Hoogendoorn, Marten Postma, Hari Shroff, and George H Patterson. Richardson–lucy deconvolution as a general tool for combining images with complementary strengths. *ChemPhysChem*, 15(4):794–800, 2014.
- [36] RW Schulte, SN Penfold, JT Tafas, and KE Schubert. A maximum likelihood proton path formalism for application in proton computed tomography. *Medical physics*, 35(11):4849–4856, 2008.
- [37] Nils Krahl, Feriel Khellaf, Jean Michel Létang, Simon Rit, and Ilaria Rinaldi. A comprehensive theoretical comparison of proton imaging set-ups in terms of spatial resolution. *Physics in Medicine & Biology*, 63(13):135013, 2018.
- [38] David C Williams. The most likely path of an energetic charged particle through a uniform medium. *Physics in Medicine & Biology*, 49(13):2899, 2004.

- [39] SE Derenzo, TF Budinger, JL Cahoon, RH Huesman, and HG Jackson. High resolution computed tomography of positron emitters. *IEEE transactions on Nuclear Science*, 24(1):544–558, 1977.
- [40] Sea Agostinelli, John Allison, K al Amako, John Apostolakis, H Araujo, Pedro Arce, Makoto Asai, D Axen, Swagato Banerjee, GJNI Barrand, et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250–303, 2003.
- [41] Sébastien Jan, G Santin, D Strul, Steven Staelens, K Assié, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardies, PM Bloomfield, et al. Gate: a simulation toolkit for pet and spect. *Physics in Medicine & Biology*, 49(19):4543, 2004.