**بسم الله الرحمن الرحیم**

**شبنم لطیفیان**

**40114140111002**

**تکلیف هفته هفتم پروژه اصلی درس بینایی ماشین**

**نوشتن مقاله با استفاده از مقاله اصلی و شبیه سازی**

**موضوع پروژه: مطالعه اثر اندام های مجاورسرطان کبد در تصویر برداری pet با استفاده از روش مونت کارلو**

**استاد مربوطه : جناب اقای دکتر اسلامی**

**دانشگاه ازاد اسلامی واحد تهران جنوب**

**تصحیح دامنه پوزیترون بر اساس یادگیری عمیق تصاویر PET**

مهدی اسلامی 1، شبنم لطیفیان 2

استاد گروه مهندسی برق ، دانشگاه ازاد اسلامی واحد تهران- جنوب ، تهران ، ایران

دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی – بایوالکتریک ، دانشگاه ازاد اسلامی واحد تهران- جنوب ، تهران، ایران

**چکیده:** امروزه با گسترش علم مهندسی و تلفیق ان با پزشکی شاهد ظهور دستگاه ها و تجهیزات پیشرفته ای هستیم که سبب اسان تر شدن و افزایش دقت در تشخیص و یا درمان یک بیماری می شوند .دستگاه توموگرافی گسیل پوزیترون PET یکی از این تجهیزات می باشد که یک تصویر سه بعدی از بافت مد نظر در اختیار متخصصان قرار می دهد 0در این مطالعه ما به برسی کاستی ها ، علل کاهش کیفیت تصویر و بلور شدگی در این تصاویرمی پردازیم که این دسته از عوامل می تواند به دلایلی همچون مسافت طی شده توسط پوزیترون قبل از نابودی ، اثر دیگر قسمت های بدن مجاور بافت هدف به خصوص در مورد سرطان کبد و یا میزان جذب رادیو نوکلویید توسط بافت سرطانی اتفاق بیفتد . که در این جا ما بااستفاده از یک شبکه عصبی به نام DEEP-PRC با استفاده از ابزار شبیه سازی مونت کارلو برای تصحیح و بازسازی تصاویر PET اموزش دادیم 0که نتایج حاکی از ان می باشد که این شبکه عصبی می تواند تصاویر را تا 95٪ بدون هر گونه افزایش قابل توجه نویز ارایه دهد **0**

**کلمات کلیدی:** PET ، DEEP- PRC ،مونت کارلو ، محدوده پوزیترون ،یادگیری عمیق ، شبکه عصبی

**مقدمه:** شبیه سازی مونت کارلو یک روش موثر برای ارزیابی ، بازسازی تصاویر PET می باشد0 زیرا در هنگام مطالعه بافت بدن و فرایند های بیو شیمیایی ما با محدودیت ها و تاثیرات سایر قسمت ها بر یکدیگر مواجه هستیم که این مهم در روند تشخیص و البته درمان برای ما مشکل افرین خواهد بود . شبیه سازی مونت کارلو ممکن است در این زمینه مفید باشد زیرا سیستم PET می تواند در آن تکرار شودوسیلیکون و پارامترهای سخت تنظیم به راحتی می توان تغییر داد . ضمن این که شبیه سازی MC به تنهایی می تواند برای استخراج برخی از پارامترهای مورد علاقه برای بهینه سازی سیستم PET استفاده شود 0 ترکیب پیش‌بینی‌های شبیه‌سازی‌شده MC و یک نرم‌افزار بازسازی آفلاین امکان یک شبیه‌سازی کامل را فراهم می‌کند.که در اینجا از یک نرم افزار پیشرفته قابل تنطیم برای بازسازی تصاویر پت استفاده کردیم که می تواند داده های به دست آمده از توموگرافی های بالینی مختلف را مدیریت کند0{1}

سرطان کبد، چه اولیه و چه متاستاتیک، چالش هایی را برای تصویربرداری در شبیه سازی ودر تحویل درمان به دلیل عدم وجود تضاد ذاتی بین تومور و حالت طبیعی کبد و حرکتی که عمدتاً در نتیجه تنفس رخ می دهد ایجاد می کند .به دلیل اینکه کبد توسط بافت های مختلفی احاطه شده بنابر این در مرحله تابش اشعه خیلی این موضوع اهمیت دارد که کبد بتواند به صورت دقیق اشعه را دریافت کند ضمن اینکه اثر دیگر بافت های مجاور را با راهنمایان بازسازی کننده تصویر بتوان بهبود داد {2}0

توموگرافی انتشار پوزیترون ((( PET) در صورت وجود نشانگر زیستی مناسب ، اطلاعات مولکولی و سلولی را ارائه می دهد0که رادیو ردیاب PET مورد استفاده بالینی،-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) افزایش متابولیسم سلولی گلوکز را به تصویر می کشد و به طور چشمگیری بر تشخیص اثر گذاشته است اماپس از ازمایشات دریافتیم که FDG محدودیت های خاصی در تشخیص و تصویر برداری های سلول های اولیه سرطان کبد به دلیل جذب نسبتاً پایین دارد که این باعث می شود بسیاری از لیگاند های PET 0 معمولاً جذب پس‌زمینه بالایی در کبد نشان می‌دهند که می‌تواند در تشخیص اختلال ایجاد کند. در این مطالعه ZD2-(68Ga-NOTA) را برای تصویربرداری کمی PET سرطان بدخیم کبد با مدل حیوانی بالینی آزمایش کردیم. . و این مدل کوتاه ZD2رادیو لیگاند پپتیدی که EDB-FN را در ریزمحیط سرطان کبد هدف قرار می دهد برای تصویربرداری PET از HCC مناسب به نظر می رسید0{3}

در حال حاضر، درمان های دارویی سیستمیک برای HCC محدود است و عوارض جانبی ان شایع است0نیاز خیلی شدیدی در ارتباط با یافتن روش های موثر در درمان HCC وجود دارد 0 زیرا ورید پرتال بیشتر خون را به بافت کبد می رساند0 در حالی که شریان کبدی خون بسیاری از تومورهای بدخیم کبد را تامین می کند. در نتیجه، درمان های موضعی مانند رادیوآمبولیزاسیون ترانس شریانی (((TARE) می تواند ترجیحاً در شریان‌هایی که از تومورها حمایت می‌کنند، تحویل داده شود 0 با این حال، برنامه ریزی درمانی برای رادیوامبولیزاسیون HCC ممکن است چالش برانگیزباشد ، زیرا میزان تشعشعی که ممکن است به تومور برسد محدود است 0 ضمن این که دوز جذبی اندام های در معرض خطر (OARs)))، باید کمتر از حد دوز قابل تحمل باشد0 کدهای مختلف MC را می توان برای شبیه سازی انتقال تشعشع بر روی هر رسانه ای استفاده کرد0در اینجا برنامه MC بر اساس (Geant4)GEOMETRY AND Tracking 4 برای کاربردهای دزیمتری تشعشع پزشکی توسعه داده شده است0که (GATE))) یکی از نرم افزارهای شبیه سازی MC در تصویربرداری پزشکی هسته ای است0که بر اساس کد Geant4 مورد استفاده برای دستگاه های تصویربرداری هسته ای می باشد 0 کیفیت تصویر با استفاده از هر دو فتوپیک ترکیب شده نشان داد

(58 + 363.54 کو) با بالاترین SBR بهتر است که در واقع SBR بالاتر نشان می دهد که تصاویر می توانند

اطلاعات مکانی بهتری را ارایه بدهند و سبب بهبود تصاویر PET شوند 0 در این مطالعه ما متوجه شدیم که دز جذبی انتشار گاما توسط دیگر بافت ها دریافت شده است که 159GD یک گزینه درمانی گسترده تر برای HCC با ارائه می دهد کهبه عنوان جایگزین 90Y برای رادیوامبولیزاسیون کبد استفاده می شود {4}

عوامل اصلی مخدوش کننده کیفیت و دقت تصویر PET نویزبالا و وضوح فضایی کم می باشند0 موضوع نویز بالا را می توان در سناریوهایی که در آن دوز رادیو ردیاب به منظور کاهش قرار گرفتن در معرض تابش بیمار یا کاهش زمان اسکن مورد تاکید قرار داد انواع عوامل فیزیکی و الگوریتمی به محدودیت های تفکیک PET کمک می کند، از جمله غیر خطی بودن جفت فوتون های ساطع شده، اندازه کریستال محدود، نفوذ کریستال و پراکندگی بین بلورهای فوتون های شناسایی شده، محدوده پوزیترون، و هموارسازی درون یا پس از بازسازی. وضوح پایین تصاویر PET به صورت جلوه های حجم جزئی ظاهر می شود که منجر به سرریز شدن فعالیت تخمین زده شده در مناطق مختلف مورد علاقه می شود0 انواع رویکردهای درون و پس از بازسازی برای حذف نویز و/یا محو کردن تصاویر PET توسعه داده شده است0 بسیاری از رویکردهای بازسازی برای بهبود ویژگی‌های نویز و وضوح تصاویر بازسازی‌شده پیشنهاد شده‌اند در میان رویکردهای بهبود تصویر PET پس از بازسازی، فیلتر گاوسی بیشترین میزان را دارد0

معمولاً از روش حذف نویز استفاده می شود0 این مقاله منحصراً بر روی تصویر PET پس از بازسازی مبتنی بر هوش مصنوعی تمرکز دارد لا، از آنجایی که این تکنیک‌ها نیازی به دسترسی به داده‌های سینوگرام خام یا فهرست حالت ندارند، آنها به پایگاه گسترده‌تری پاسخ می‌دهند.0 در مرحله دوم، اندازه داده ها یک عامل اصلی بر دقت مدل‌های هوش مصنوعی است و بیشتر مخازن و پایگاه‌های اطلاعاتی تصویر بزرگ شامل تصاویر بازسازی شده اما بدون داده خام، آموزش مدل های هوش مصنوعی دریافت کننده را کاربردی تر می کند0 تقریباً تمام تکنیک‌های پردازش تصویر PET مبتنی بر هوش مصنوعی، از جمله تحت نظارت و بدون نظارت تکنیک ها برخی از لایه های کانولوشن را در شبکه عصبی نشان می دهند0. روش های یادگیری که قادر به ایجاد نگاشت دقیق بین ورودی ها و خروجی ها باشد توسط ابزار شبکه های عصبی مصنوعی NN با تعداد زیادی لایه (عمیق) صورت میگیرد0 در حقیقت یک چارچوب می‌تواند ورودی‌های مختلفی مانند اندازه‌گیری‌ها، تصاویر خام ، خروجی هایی مانند برچسب ها و تصاویر مرجع، مشکلات و رشته های مختلف را به هم متصل کند وامکان استفاده از آن را در ابعاد بزرگ فراهم می کند0 اجزای NN از نمونه مجموعه داده های آموزشی آموخته می شوند0در مورد خروجی ها در یادگیری تحت نظارت، ورودی‌های نمونه با دلخواه مربوطه خود جفت می‌شوند پس از آموزش، NN می تواند بر روی داده های ورودی جدید برای پیش بینی آنها استفاده شود مطالعات مختلفی بر اساس شبکه های عصبی کانولوشنال (CNN) ))پیشنهاد شده است که برای تولید تصویر پزشکی، به ویژه برای تقسیم بندی، بسیاری از آنها از ساختار [35] U-Net استفاده می کنند0 شبکه های عصبی کانولوشنالCNN که حاوی لایه‌های کانولوشنی هستند و همچنین می‌توانند انواع لایه‌های دیگر را نیز داشته باشند (به عنوان مثال، ادغام یا لایه های کاملاً متصل)، به عنوان یک خانواده حیاتی از ابزارهای پردازش تصویر در عصر هوش مصنوعی ظهور کرده اند.و به طور گسترده برای بهبود تصویر PET استفاده شده است.

شبکه های عصبی برای پردازش تصویر اغلب به صورت دو بعدی (2 بعدی)، 2.5 بعدی مشخص می شوند.

(2.5D)، یا 3D بر اساس ابعاد ورودی هستند0 بسیاری از اولین تکنیک های یادگیری تحت نظارت برای حذف نویز تصویر PET بر اساس CNN با معماری های کم عمق تر، یعنی با لایه های نسبتا کمی می باشد که CNN برای حذف نویز تصویر PET از معماری های عمیق تری استفاده می کنند.0بسیاری ازمطالعات نشان می‌دهد که رویکردهای مبتنی بر هوش مصنوعی برای بهبود تصویر PET از روش‌های معمولی بهتر عمل می‌کنند0{5}

در این جا،(همانطور که اشاره گردید) فیزیک فرآیند نابودی پوزیترون را که در یک سیستم تصویربرداری PET رخ می‌دهد، بررسی می شود به طور خاص، انتشار ذرات بتا (پوزیترون) در آب مورد بررسی قرار گرفت. پس از واپاشی رادیونوکلیید در بافت هدف ( در اینجا ما فلوءور با عدد اتمی 18 را در نظر میگیریم) پروتون اضافی موجود در فلوییور با الکترون موجود در بافت هدف ترکیب شده و پدیده نابودی زوج برای انها اتفاق می افتد اما مسئله اینجاست که این پوزیترون قبل از فرایند نابودی یک مسافتی را طی می کند و این باعث ایجاد یک بلور شدگی در تصویر می شود0 در اثر این پدیده دو پس از طی مسافت معینی در آب، ذرات بتا مقدار مشخصی از انرژی خود را از دست می دهند. برخوردهای غیر کشسان با الکترون های اتمی هستندعمدتاً مسئول اتلاف انرژی ذرات باردار، مانند الکترون ها و پوزیترون ها (که جرم کمی دارند) است. که در این جا نتایج مربوط به درک چگونگی توسعه و پیاده سازی یک شبیه سازی مونت کارلو محاسباتی کارآمد از نابودی پوزیترون کمک می کند. شبیه سازی مونت کارلو به یک ابزار بسیار قدرتمند برای دستیابی به درک بهتر تأثیر هر بخش از سیستم تصویربرداری PET و به دست آوردن اطلاعات دقیق در مورد عملکرد جریان طراحی سیستم تصویربرداری پت تبدیل شد 0 فرآیند نابودی پوزیترون همچنان مهمترین نقش را در محدود کردن وضوح فضایی PET ایفا می کند.که با فرآیند واپاشی انرژی پوزیترون که با فرآیند نابودی پوزیترون و الکترون به پایان می رسد، به نوبه خود منجر به تولید و انتشار دو فوتون های گامای 511-نKEV (در جهت مخالف) که می توانند به راحتی به بدن بیمار نفوذ می کند می شود0 فرآیند نابودی پوزیترون وضوح فضایی سیستم تصویربرداری PET را کاهش می دهد، زیرا هرمنبع نقطه یا وکسل شی هدف تصویر شده به یک نقطه یا ابرهای سه بعدی بسیار بزرگتر تبدیل می شود.آنچه حسگرهای دوربین PET تشخیص می دهند، این نقاط سه بعدی یا ابرها (که هر کدام در مرکز یکی از این وکسل ها قرار دارند)هستند که به طور گسترده با یکدیگر همپوشانی دارند.که با روش مونت کارلو تصاویر به شکل موفقیت امیز بازافرینی شدند0{6}

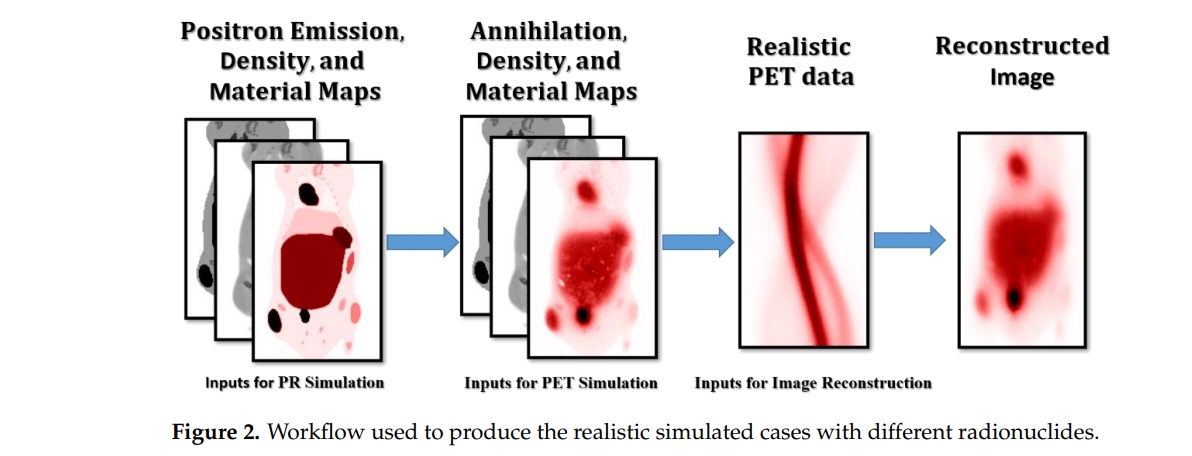
GATE یک نرم افزاری منبع باز و مبتنی بر جامعه است که بر روی جعبه ابزار Geant4 تکیه دارد وبه شبیه سازی مونت کارلو در فیزیک پزشکی اختصاص داده شده است0 فیزیک شبیه سازی شده توسط Geant4 Monte مدیریت می شود وهسته کارلو مسئول ردیابی ذرات در ماده و پردازش فعل و انفعالات فیزیکی است. GATE Geant4،

چندین پیشرفت را جمع آوری می کند که شبیه سازی های فیزیک پزشکی را تسهیل می کند. اما نرم افزار GATE نیردارای محدودیت هایی است که تا حدی ریشه در ماهیت کلی رویکرد مونت کارلو دارد0برای حل این مشکل یک شبیه سازی ، ادغام GPU در GATE استفاده شد که به دلیل مشکل در پشتیبانی عمومی متوقف شد{7}0

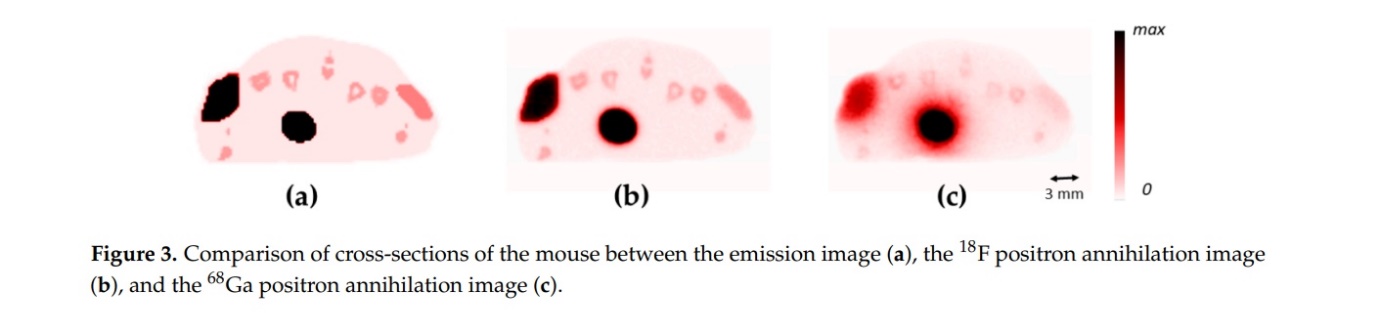
**روش ها:** در بخش پیشین توضیح داده شد که چه عواملی بر کیفیت تصویر pet اثرگذار هستند0و برای هر کدام از انها راه حل هایی توصیه شد0اما در این مقاله ما قصد داریم به مشکل مسافت طی شده توسط پوزیترون قبل از نابودی بپردازیم 0 ضمن که این که یک روش پایه و اصولی را در ان برسی می کنیم 0

ما یک روش PRC مبتنی بر یادگیری عمیق (Deep-PRC)را پیشنهاد می‌کنیم که به‌عنوان یک مرحله پس پردازش برای تصاویر PET بازسازی شده بکار گرفته شده است.

در اینجا ما بااستفاده از یک شبکه عصبی مصنوعی مدل سازی فرایند نابودی و مسافتی که پوزیترون PR قبل از این فرایند طی می کند را اموزش دادیم0 در واقع NN با موارد شبیه سازی شده واقعی آموزش داده شد 0سپس با استفاده از مونت کارلو انتقال جفت الکترون ها پوزیترون ها و فوتون هارا در رادیو نوکلیید های مختلف کد گذاری کردیم و تصاویری از توزیع فضایی نقاط نابودی پوزیترون،به دست اوردیم (با استفاده از مونت کارلو)0(شکل 2 را ببینید )



که این شبیه سازی با استفاده از مونت کارلو مسیری را که توزیع انرژی هر پوزیترون تا زمان نابودی آن سفر می کندو هم چنین تمام مواد موجود در میدان دید را در نظر می گیرد0حال برای طراحی بافت از مخزن های متفاوتی با ابعاد متفاوت استفاده کردیم که0در مجموع هشت مدل مختلف ماوس تمام بدن توسط مونت کارلو مدل PEN EASY استفاده شد که تولید توزیع های نابودی پوزیترون از شار اولیه پوزیترون، مواد،و توزیع چگالی را درشکل 3 (در بدن موش )را ببینید0

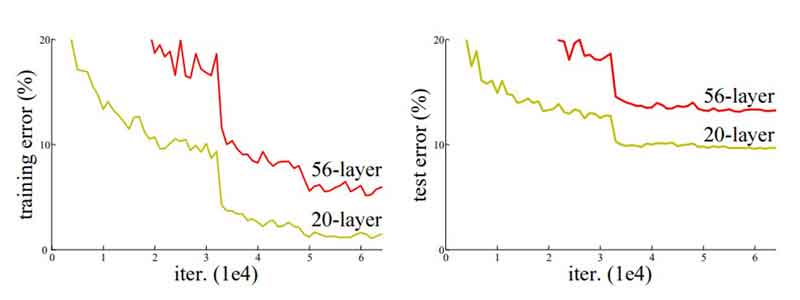


CNN در چارچوب پایتون TENSORFLOW ) نسخه 2.3.0) با کراس پیاده سازی شد0. که مبتنی بر شبکه U-Net [35] بود بود0 که در این کار، ما می خواستیم مقدار اطلاعات ورودی مورد نیاز برای انجام یک PRC دقیق را با یک شبکه عصبی ارزیابی کنیم0 . بنابراین، ما شش مورد مختلف را در نظر گرفتیم .در سه مورد از آنها، تنها تصاویر PET 68Ga برای ورودی در نظر گرفته شد و در سه مورد از آنها هر دو 68Ga و μ-نقشه (PET/CT) ))در نظر گرفته شد در هر کدام از انها افزایش داده ها با چرخش و جابجایی در جهت های افقی و عمودی استفاده شد. چرخش های درون صفحه این شبکه را قادر می سازد تا اموزش هوشمندانه ببیند

**نتایج:** ما یک شبکه عصبی پیچیده عمیق (((((Deep-PRC) را توسعه و ارزیابی کردیم که یک روش PRC سریع و دقیق برای بازیابی از دست دادن وضوح موجود در مطالعات PET با استفاده از رادیونوکلئیدهایی که پوزیترون‌هایی با PR بزرگ منتشر می‌کنند، ارائه می‌کنداین مقاله استفاده از یک شبکه عصبی کانولوشن عمیق را برای ارائه یک شبکه عصبی ارائه می‌کند PRC دقیق در PET روش در شبیه سازی در مطالعات پیش بالینی مورد ارزیابی قرار گرفت و عملکرد آن مشخص شد 0 تا جایی که ما می دانیم، این اولین مورد است که با موفقیت یادگیری عمیق و PRC را در یک چارچوب منسجم ترکیب شد0 نتایج ما نشان می دهد که به طورکلی، کیفیت تصویر تولید شده توسط مدل آموخته شده قابل مقایسه با تصاویر مرجع است و با بازیابی از حدود 60٪ به بیش از 95٪ در حالی که کمترین نویز را حفظ می کند0 یک مورد وجود دارد و ان این است که یک شبکه عصبی عمیق ممکن است بتواند تا حدودی تصاویرمدالیته را تخمین بزند0نتایج به‌دست‌آمده با همه روش‌های در نظر گرفته شده خوب بود**0** این واقعیت که Deep-PRC هیچ تاثیر قابل توجهی بر سطح نویز تصاویر نداشت یک مزیت واضح است که در مقایسه با رویکردهای قبلی پیشنهاد شده است0 توجه به این نکته ضروری است که اگرچه ما این روش را به عنوان مرحله پس پردازش پیشنهاد کرده ایم 0 در واقع همان معماری شبکه عصبی است که می تواند برای تولید یک مدل PRC استفاده شود که می تواند در طرح ریزی رو به جلو در بازسازی تصویر (به سادگی با معکوس کردن) اعمال شود0که این مورد در تحقیقات اتی انجام خواهد شد 0 نتایج ما نشان می دهد که استفاده از تصاویر PET به عنوان ورودی برای شبکه عصبی کافی است0استفاده روزافزون از ساطع کننده های پوزیترون با انرژی بالا در تصویربرداری PET پیش بالینی و بالینی و وضوح فضایی بهبود یافته آنها اهمیت دارد 0 به نظر می رسد شبکه های عصبی برای این نوع اصلاح بسیار مناسب است.کانولوشنال هستند0

**نواوری:** برای افزایش هر چه بیشتر کیفیت تصویر و حل این مسیله در این مقاله که با تعدد لایه ها در شبکه عصبی مصنوعی با ان رو به رو بودیم به نظر می رسد که استفاده از یک شبکه RESTNET می تواند کمک کننده باشد 0 در اکثر مواقع برای حل یک مسئله پیچیده، چند لایه‌ به معماری شبکه عصبی خود اضافه می‌کنیم و به اصطلاح شبکه خود را عمیق‌تر می‌کنیم که در نهایت دقت و عملکرد شبکه را افزایش می‌دهد. منطق اصلی برای اضافه کردن لایه‌های بیشتر آن است که با اضافه شدن این لایه‌ها، شبکه به تدریج ویژگی‌های پیچیده‌تری را یاد می‌گیرد. برای مثال در مسئله‌ی تشخیص تصاویر، لایه‌ی اول ممکن است لبه‌های تصویر را تشخیص دهد، لایه‌ی دوم زمینه را یاد بگیرد و به طور مشابه لایه‌ی سوم می‌تواند کل ساختار شی یا چهره را یاد بگیرد. محققان با انجام آزمایش‌های متعدد متوجه شده‌اند که در مدل شبکه عصبی کانولوشنی، آستانه‌ای برای افزایش عمق وجود دارد. در ادامه نموداری آمده است که نشان می‌دهد درصد خطا برای داده‌های آموزش و آزمایش به ترتیب برای شبکه‌های 20 لایه و 56 لایه چقدر است.

همانطور که در شکل زیر مشخص است، درصد خطا برای هر دو داده‌ی آزمایش و آموزش برای یک معماری 56 لایه بیشتر از یک شبکه 20 لایه است. این نشان می‌دهد که اضافه کردن لایه‌های بیشتر در شبکه همیشه به معنای بهتر شدن عملکرد آن نیست بلکه ممکن است عملکرد آن را تخریب کند**.** شکلات مربوط به آموزش شبکه‌های بسیار عمیق با معرفی شبکه‌های ResNet تا حدودی حل شدبنابر این استفاده از این شبکه می تواند PRC دقیق تری را برای ما خلق کند **0**

****

**مراجع:**

**1.Vaquero, J.J.; Kinahan, P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in**

**Clinical and Preclinical Imaging Systems. Annu. Rev. Biomed. Eng. 2015, 17, 385–414. [CrossRef]**

**2.Bailey, D.L.; Townsend, D.W.; Valk, P.E.; Maisey, M.N. (Eds.) Positron Emission Tomography: Basic Sciences; Springer: London, UK,**

**2005; ISBN 978-1-85233-485-7.**

**3.Mettler, F.A.; Guiberteau, M.J. Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Elsevier: New York, NY, USA, 2019; ISBN**

**978-0-323-48319-3.**

**4.PENELOPE-2018: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. Available online:**

**https://www.oecd-nea.org/jcms/pl\_46441/penelope-2018-a-code-system-for-monte-carlo-simulation-of-electron-andphoton-transport?details=true (accessed on 26 November 2020).**

**5.Progress in Positron Annihilation |Book| Scientific.Net. Available online: https://www.scientific.net/book/progress-inpositron-annihilation/978-3-03813-451-0 (accessed on 26 November 2020)**

**. 6.Moses, W.W. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect.**

**Assoc. Equip. 2011, 648 (Suppl. S1), S236–S240. [CrossRef]**

**. 7.Levin, C.S.; Hoffman, E.J. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography**

**system spatial resolution. Phys. Med. Biol. 1999, 44, 781–799. [CrossRef]**

**. 8.Cal-González, J.; Herraiz, J.L.; España, S.; Vicente, E.; Herranz, E.; Desco, M.; Vaquero, J.J.; Udías, J.M. Study of CT-based positron**

**range correction in high resolution 3D PET imaging. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc.**

**Equip. 2011, 648, S172–S175. [CrossRef]**

**. 9.Jødal, L.; Le Loirec, C.; Champion, C. Positron range in PET imaging: An alternative approach for assessing and correcting the**

**blurring. Phys. Med. Biol. 2012, 57, 3931–3943. [CrossRef]**

**. 10.Cal-González, J.; Herraiz, J.L.; España, S.; Corzo, P.M.G.; Vaquero, J.J.; Desco, M.; Udias, J.M. Positron range estimations with**

**PeneloPET. Phys. Med. Biol. 2013, 58, 5127–5152. [CrossRef]**

**. 11.Carter, L.M.; Leon Kesner, A.; Pratt, E.C.; Sanders, V.A.; Massicano, A.V.F.; Cutler, C.S.; Lapi, S.E.; Lewis, J.S. The Impact**

**of Positron Range on PET Resolution, Evaluated with Phantoms and PHITS Monte Carlo Simulations for Conventional and**

**Non-conventional Radionuclides. Mol. Imaging Biol. 2020, 22, 73–84. [CrossRef]**

**. 12.Dash, A.; Chakravarty, R. Radionuclide generators: The prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and**

**future research demands. Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2019, 9, 30–66.**

**. 13.Cal-Gonzalez, J.; Perez-Liva, M.; Herraiz, J.L.; Vaquero, J.J.; Desco, M.; Udias, J.M. Tissue-Dependent and Spatially-Variant**

**Positron Range Correction in 3D PET. IEEE Trans. Med. Imaging 2015, 34, 2394–2403. [CrossRef]**

**. 14.Cal-Gonzalez, J.; Vaquero, J.J.; Herraiz, J.L.; Pérez-Liva, M.; Soto-Montenegro, M.L.; Peña-Zalbidea, S.; Desco, M.; Udías, J.M.**

**Improving PET Quantification of Small Animal [68Ga]DOTA-Labeled PET/CT Studies by Using a CT-Based Positron Range**

**Correction. Mol. Imaging Biol. 2018, 20, 584–593. [CrossRef]**

**. 15.Alva-Sánchez, H.; Quintana-Bautista, C.; Martínez-Dávalos, A.; Ávila-Rodríguez, M.A.; Rodríguez-Villafuerte, M. Positron range**

**in tissue-equivalent materials: Experimental microPET studies. Phys. Med. Biol. 2016, 61, 6307–6321. [CrossRef] [PubMed]**

**. 16.Augusto, R.S.; Bauer, J.; Bouhali, O.; Cuccagna, C.; Gianoli, C.; Kozłowska, W.S.; Ortega, P.G.; Tessonnier, T.; Toufique, Y.;**

**Vlachoudis, V.; et al. An overview of recent developments in FLUKA PET tools. Phys. Med. 2018, 54, 189–199. [CrossRef]**

**[PubMed]**

**. 17.Caribé, P.R.R.V.; Vandenberghe, S.; Diogo, A.; Pérez-Benito, D.; Efthimiou, N.; Thyssen, C.; D’Asseler, Y.; Koole, M. Monte Carlo**

**Simulations of the GE Signa PET/MR for Different Radioisotopes. Front. Physiol. 2020, 11. [CrossRef] [PubMed]**

**. 18.García-Toraño, E.; Peyres, V.; Salvat, F. PenNuc: Monte Carlo simulation of the decay of radionuclides. Comput. Phys. Commun.**

**2019, 245, 106849. [CrossRef]**

**. 19.Bai, B.; Ruangma, A.; Laforest, R.; Tai, Y.-; Leahy, R.M. Positron range modeling for statistical PET image reconstruction. In**

**Proceedings of the 2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (IEEE Cat. No.03CH37515), Portland, OR, USA,**

**19–25 October 2003; Volume 4, pp. 2501–2505.**

**. 20.Abdul-Fatah, S.B.; Zamburlini, M.; Halders, S.G.E.A.; Brans, B.; Teule, G.J.J.; Kemerink, G.J. Identification of a Shine-Through**

**Artifact in the Trachea with 124I PET/CT. J. Nucl. Med. 2009, 50, 909–911. [CrossRef]**

**. 21.Bai, B.; Laforest, R.; Smith, A.M.; Leahy, R.M. Evaluation of MAP image reconstruction with positron range modeling for 3D PET.**

**In Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Fajardo, PR, USA, 23–29 October 2005; Volume 5, pp.**

**2686–2689.**

**. 22.Alessio, A.M.; Kinahan, P.E.; Lewellen, T.K. Modeling and incorporation of system response functions in 3-D whole body PET.**

**IEEE Trans. Med. Imaging 2006, 25, 828–837. [CrossRef]**

**. 23.Alessio, A.; MacDonald, L. Spatially Variant Positron Range Modeling Derived from CT for PET Image Reconstruction. In**

**Proceedings of the 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Dresden, Germany, 19–25 October 2008; pp.**

**3637–3640. [CrossRef]**

**. 24.Fu, L.; Qi, J. A residual correction method for high-resolution PET reconstruction with application to on-the-fly Monte Carlo**

**based model of positron range. Med. Phys. 2010, 37, 704–713. [CrossRef]**

**. 25.Bertolli, O.; Eleftheriou, A.; Cecchetti, M.; Camarlinghi, N.; Belcari, N.; Tsoumpas, C. PET iterative reconstruction incorporating**

**an efficient positron range correction method. Phys. Med. 2016, 32, 323–330. [CrossRef]**

**. 26.Li, C.; Cao, X.; Liu, F.; Tang, H.; Zhang, Z.; Wang, B.; Wei, L. Compressive effect of the magnetic field on the positron range in**

**commonly used positron emitters simulated using Geant4. Eur. Phys. J. Plus 2017, 132, 484. [CrossRef]**

**. 27.Derenzo, S.E. Mathematical Removal of Positron Range Blurring in High Resolution Tomography. IEEE Trans. Nucl. Sci. 1986, 33,**

**565–569. [CrossRef]**

**. 28.Rukiah, A.L.; Meikle, S.R.; Gillam, J.E.; Kench, P.L. An investigation of 68Ga positron range correction through de-blurring: A**

**simulation study. In Proceedings of the 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings**

**(NSS/MIC), Sydney, Australia, 10–17 November 2018; pp. 1–2.**

**. 29.Panin, V.Y.; Kehren, F.; Rothfuss, H.; Hu, D.; Michel, C.; Casey, M.E. PET reconstruction with system matrix derived from point**

**source measurements. IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006, 53, 152–159. [CrossRef]**

**. 30.Herraiz, J.L.; España, S.; Vaquero, J.J.; Desco, M.; Udías, J.M. FIRST: Fast Iterative Reconstruction Software for (PET) tomography.**

**Phys. Med. Biol. 2006, 51, 4547–4565. [CrossRef]**

**Appl. Sci. 2021, 11, 266 13 of 13**

**. 31.Zhou, J.; Qi, J. Fast and efficient fully 3D PET image reconstruction using sparse system matrix factorization with GPU acceleration.**

**Phys. Med. Biol. 2011, 56, 6739–6757. [CrossRef]**

**. 32.Rahmim, A.; Qi, J.; Sossi, V. Resolution modeling in PET imaging: Theory, practice, benefits, and pitfalls. Med. Phys. 2013, 40.**

**[CrossRef]**

**. 33.Reader, A.J.; Corda, G.; Mehranian, A.; da Costa-Luis, C.; Ellis, S.; Schnabel, J.A. Deep Learning for PET Image Reconstruction.**

**IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci. 2020. [CrossRef]**

**. 34.Gong, K.; Berg, E.; Cherry, S.R.; Qi, J. Machine Learning in PET: From Photon Detection to Quantitative Image Reconstruction.**

**Proc. IEEE 2020, 108, 51–68. [CrossRef]**

**. 35.Ronneberger, O.; Fischer, P.; Brox, T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. arXiv 2015,**

**arXiv:150504597.**

**. 36.Herraiz, J.L. Deep PRC (2020)—Github Repository. Available online: https://github.com/jlherraiz/deepPRC (accessed on 27**

**December 2020).**

**. 37.Sempau, J.; Badal, A.; Brualla, L. A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized**

**geometries—Application to far-from-axis fields. Med. Phys. 2011, 38, 5887–5895. [CrossRef]**

**. 38.Rosenhain, S.; Magnuska, Z.A.; Yamoah, G.G.; Rawashdeh, W.A.; Kiessling, F.; Gremse, F. A preclinical micro-computed**

**tomography database including 3D whole body organ segmentations. Sci. Data 2018, 5, 180294. [CrossRef]**

**. 39.Constantinescu, C.C.; Mukherjee, J. Performance evaluation of an Inveon PET preclinical scanner. Phys. Med. Biol. 2009, 54,**

**2885–2899. [CrossRef]**

**. 40.Badal, A.; Domarco, J.; Udias, J.M.; Herraiz, J.L. MCGPU-PET: A Real-Time Monte Carlo PET Simulator; International Symposium**

**on Biomedical Imaging: Washington, DC, USA, 2018.**

**. 41.Badal, A.; Badano, A. Accelerating Monte Carlo simulations of photon transport in a voxelized geometry using a massively**

**parallel graphics processing unit. Med. Phys. 2009, 36, 4878–4880. [CrossRef] [PubMed]**

**. 42.Herraiz, J.L.; España, S.; Cabido, R.; Montemayor, A.S.; Desco, M.; Vaquero, J.J.; Udias, J.M. GPU-Based Fast Iterative Reconstruction of Fully 3-D PET Sinograms. IEEE Trans. Nucl. Sci. 2011, 58, 2257–2263. [CrossRef]**

**. Abadi, M.; Barham, P.; Chen, J.; Chen, Z.; Davis, A.; Dean, J.; Devin, M.; Ghemawat, S.; Irving, G.; Isard, M. TensorFlow: A System**

**43.for Large-Scale Machine Learning. In Proceedings of the OSDI’16: Proceedings of the 12th USENIX conference on Operating**

**Systems Design and Implementation, Savannah, GA, USA, 2–4 November 2016; pp. 265–283.**

**. 44.Chollet, F. Others Keras. 2015. Available online: https://keras.io (accessed on 25 November 2020).**

**. 45.Berker, Y.; Maier, J.; Kachelrieß, M. Deep Scatter Estimation in PET: Fast Scatter Correction Using a Convolutional Neural Network.**

**46.In Proceedings of the 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC), Sydney,**

**Australia, 10–17 November 2018.**

**46. 47.Leung, K.H.; Marashdeh, W.; Wray, R.; Ashrafinia, S.; Rahmim, A.; Jha, A.K. A Physics-Guided Modular Deep-Learning Based**

**48.Automated Framework for Tumor Segmentation in PET Images. arXiv 2020, arXiv:2002.07969.**

**47. 49.Ramachandran, P.; Zoph, B.; Le, Q.V. Swish: A Self-Gated Activation Function. arXiv 2017, arXiv:171005941.**

**48. Liu, L.; Jiang, H.; He, P.; Chen, W.; Liu, X.; Gao, J.; Han, J. On the Variance of the Adaptive Learning Rate and Beyond. arXiv 2020,**

**arXiv:190803265.**

**. 50.Zhang, M.R.; Lucas, J.; Hinton, G.; Ba, J. Lookahead Optimizer: K steps forward, 1 step back. arXiv 2019, arXiv:190708610.**

**. 51.Traonmilin, Y.; Ladjal, S.; Almansa, A. Outlier Removal Power of the L1-Norm Super-Resolution. In Lecture Notes in Computer**

**Science; Scale Space and Variational Methods in Computer Vision; SSVM 2013; Kuijper, A., Bredies, K., Pock, T., Bischof, H., Eds.;**

**Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; Volume 7893. [CrossRef]**

**. 52.Moskal, P.; Kisielewska, D.; Curceanu, C.; Czerwi ´nski, E.; Dulski, K.; Gajos, A.; Gorgol, M.; Hiesmayr, B.; Jasi ´nska, B.;**

**53.Kacprzak, K.; et al. Feasibility study of the positronium imaging with the J-PET tomograph. Phys. Med. Biol. 2019, 64, 055017**

**https://www.mdpi.com/54**

[**http://www.cell.com/heliyon 53**](http://www.cell.com/heliyon%2053)

**NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH 54**

**1 Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA 55**

**Department of Nuclear Medicine, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Chai Wan, Hong Kong 56**

[**http://dx.doi.org/10.4236/eng.2013.510B003**](http://dx.doi.org/10.4236/eng.2013.510B003) **57**

**Barba, J. Sempau, J. M. Ferntidez-Varea and F. Salvat,**

**“PENELOPE: An Algorithm for Monte Carlo Simulation**

**of the Penetration and Energy Loss of Electrons and Positrons in Matter,” Nuclear Instruments and Methods in**

**Physics Research B, Vol. 10, 1995, pp. 100:31-46.**

**http://dx.doi.org/10.1016/0168-583X(95)00349-5**

**58 H. Bethe, “Moliere’s Theory of Multiple Scattering,”**

**Physical Review, Vol. 89, 1953, pp. 1256-1266.**

**http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.89.1256**

**I. Buvat and I. Castiglioni, “Monte Carlo Simulations in .**

**SPET and PET,” Quarterly Journal of Nuclear Medicine,**

**Vol. 46, No. 1, 2002, pp. 48-61.**

**60 I. Buvat and D. Lazaro, “Monte Carlo Simulations in**

**Emission Tomography and GATE: An Overview,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, Vol.**

**569, 2006, pp. 323-329.**

**http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2006.08.039**

**61 J. Cal-Gonzalez, J. L. Herraiz, S. Espana, M. Desco, J. J.**

**Vaquero and J. M. Udias, “Positron Range Effects in**

**High Resolution 3D PET Imaging,” Nuclear Science Symposium Conference Record, 2009.**

**62 A. Cengiz and E. Almaz, “Internal Bremsstrahlung Spectra of β-Particle Emitters Using the Monte Carlo Method,”**

**Radiation Physics and Chemistry, Vol. 70, 2004, pp.**

**661-668. http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2004.0**

**3.008**

**63J. C. L. Chow, M. K. K. Leung and D. A. Jaffray, “Monte**

**Carlo Simulation on a Gold Nanoparticle Irradiated by**

**Electron Beams,” Physics in Medicine and Biology, Vol.**

**57, 2012, pp. 3323-3331.**

**http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/3323**

**67 K. Contractor, A. Challapalli, G. Tomasi, L. Rosso, H.**

**Wasan, J. Stebbing and Others, “Imaging of Cellular Proliferation in Liver Metastasis by [18F]Fluorothymidine**

**Positron Emission Tomography: Effect of Therapy,” Physics in Medicine and Biology, Vol. 57, 2012, pp. 3419-**

**3433.**

**68 H. Daniel, “Shapes of Beta-Ray Spectra,” Reviews of Modern Physics, Vol. 40, 1968, pp. 659-672.**