

VU Research Portal

Optimal Reconstruction Algorithms for High-Resolution Positron Emission Tomography

van Velden, F.H.P.

2009

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Velden, F. H. P. (2009). *Optimal Reconstruction Algorithms for High-Resolution Positron Emission Tomography*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

10.1 Introductie

Positron emissie tomografie (PET) is een beeldvormende techniek die wordt gebruikt in de nucleaire geneeskunde. PET maakt gebruik van radioactieve stoffen, zogenoemde ‘radiotracers’. Dit zijn (biologische) moleculen die een positron uitzendend isotoop bevatten. De meest gebruikte positron emitters zijn ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F en ^{15}O . De radiotracers maken het meten van een verscheidenheid aan fysiologische, biochemische en farmacokinetische processen mogelijk. Voorbeelden hiervan zijn perfusie, vasculariteit, zuurstof gebruik, glucose metabolisme, neurotransmitter afgifte, enzym activiteit, medicijn opname, gen-expressie, etc. Deze mogelijkheden maken PET bij uitstek een goede techniek om de functies van complexe organen, zoals de menselijke hersenen, te meten.

Hoewel PET nauwkeurig de concentraties van de radioactiviteit in het weefsel kan meten, moeten na de PET scan deze waarden met behulp van kinetische modellen worden omgezet in kwantitatieve waarden van de te bestuderen processen, voordat deze kunnen worden geïnterpreteerd. De kwantificatie van PET studies is afhankelijk van de methoden en parameters die gebruikt worden tijdens PET acquisitie (het verkrijgen van de PET scan), beeldreconstructie (het reconstrueren van de PET data) en de data analyse. Het valideren van deze parameters en methoden is zeer belangrijk.

Kwantificatie wat gebruik maakt van radiotracer kinetische modellering vereist doorgaans dynamische PET studies waarbinnen de opname, het verblijf en het verdwijnen van een radiotracer gemeten wordt als een functie van de tijd. Dit wordt gemeten door herhaaldelijke scans (tijdsopnames) uit te voeren na injectie. Door het meten van zulke radiotracer tijdsactiviteits curves is het mogelijk om kwantitatieve waardes van fysiologische parameters te extraheren. Dit wordt gedaan door gebruik te maken van non-lineaire regressie in combinatie met een geschikt radiotracer kinetisch model wat het verloop van de radiotracer in het menselijk lichaam nauwkeurig omschrijft.

De meeste klinische PET scanners, zoals de ECAT EXACT HR+ (geproduceerd door CTI/Siemens, Knoxville, VS), worden beperkt door een lage spatiële resolutie wat de identificatie van kleine structuren in de hersenen zeer lastig maakt. Toegewijde hoge resolutie PET scanners lijken veelbelovend te zijn voor het verbeterd kwantificeren en identificeren van subtiele neurobiologische veranderingen. Echter, een PET scanner met een hoge sensitiviteit is een voorwaarde om de hoge spatiële resolutie ook te benutten. De ECAT High Resolution Research Tomograph (HRRT; geproduceerd door CTI/Siemens, Knoxville, VS) is een dergelijke toegewijde 3D humane hersenscanner die naast een hoge spatiële resolutie ook een hoge sensitiviteit heeft. Dit maakt de scanner tevens geschikt voor het scannen van kleine proefdieren, zoals muizen en ratten.

Rond de HRRT zijn er echter een aantal uitdagingen wanneer het aankomt op het kwantitatief correct reconstrueren van de PET data. De scanner bestaat uit 8 detectoren die als een octagon gepositioneerd zijn. Door deze geometrie ontstaan er open ruimtes tussen de detectoren, dat zorgt dat niet alle data gemeten kunnen worden (ongeveer 10% wordt gemist). Deze data moeten worden

geïnterpoleerd om juiste PET beelden te verkrijgen. Daarnaast meet de HRRT veel niet-bestaande data, zoals grote hoeveelheden verstrooide (afgebogen) straling (ook wel ‘scatter’ genoemd) en toevallige coïncidenties (zogenaamde ‘randoms’). Hoe en of de kwantitatieve nauwkeurigheid van de HRRT wordt bepaald door de open ruimtes tussen de detectoren en de niet-bestaande data dient dan ook te worden onderzocht.

Op dit moment zijn vooral iteratieve beeldreconstructie methoden de standaard keuze voor reconstructies van HRRT studies. Deze reconstructie methoden schatten het beeld in een aantal herhalingen van het algoritme (iteraties) totdat de juiste beeldkwaliteit is verkregen, dat wil zeggen het beeld met de minste ruis en de beste kwantitatieve nauwkeurigheid. Een van de meest gebruikte methoden is ‘ordered subsets expectation maximization’ (OSEM). Echter, de beschikbare varianten van de 3D OSEM methode, zoals het ‘ordinary-Poisson’ gewogen OSEM (OP-OSEM) en absorptie en normalisatie gewogen OSEM (ANW-OSEM) algoritme, laten vertekening (onder- en overschattingen van de werkelijke radioactiviteit ten opzichte van de gemeten radioactiviteit, ook wel bekend onder de term ‘bias’) zien in de korte tijdsopnames (lage scanstatistieken) van de PET scanner. Deze bias wordt veroorzaakt door de beperking van de reconstructie methoden om negatieve waardes op zowel sinogram niveau (een manier om de gemeten data per hoek en positie op te slaan) als op het beeldniveau te kunnen toepassen. Om deze reden, alsmede om zo de iteratieve reconstructie methoden te kunnen valideren, is het interessant om een meer kwantitatief accuraat maar ruiziger analytisch 3D gefilterde terugprojectie (3D-FBP) algoritme te implementeren. Echter, dit algoritme vereist dat de niet-gemeten data (veroorzaakt door de open ruimtes tussen de detectoren) vooraf worden geschat. Om deze reden zijn de meest optimale dataschattingmethoden voor de HRRT bepaald in dit proefschrift. Verdere verbeteringen in beeldreconstructie van de HRRT worden verwacht indien een nieuwe randoms correctie methode (VRR) op basis van coïncidentie histogrammen wordt toegepast in plaats van de huidig gebruikte ‘delayed window’ techniek (DW). In voorgaande studies bleken iteratieve beeldreconstructie methoden zoals ‘shifted Poisson’ OSEM (SP-OSEM) en de kleinste kwadraten methode (OSWLS) goede kandidaten te zijn om de bias te kunnen reduceren ten opzichte van de op dit moment veelgebruikte beeldreconstructie methode OP-OSEM.

Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van de kwantitatieve nauwkeurigheid van verscheidene beeldreconstructie en correctie methoden voor de HRRT scanner. De correctie methoden waren vooral gericht op het corrigeren voor willekeurige (randoms) data als mede het corrigeren van de absorptie van de radioactiviteit door het weefsel (ook wel attenuatie genoemd). Alle studies in dit proefschrift waren getest op hun kwantitatieve nauwkeurigheid door middel van zowel fantoom (model van een lichaamsdeel) als patiënten data. Daarnaast was de impact op de kinetische analyses bepaald. Als laatste werden de prestaties van de HRRT vergeleken met die van de veelgebruikte klinische HR+PET scanner.

10.2 Resultaten en conclusies van het onderzoek

In **hoofdstuk 2** werden de prestaties van de HRRT bepaald naar aanleiding van het National Electrical Manufacturers Association (NEMA, een Amerikaanse organisatie van producenten die zich inzet voor het actief bevorderen van gestandaardiseerde productspecificaties voor elektrische apparatuur) protocol. De resolutie van een puntbron varieerde over het veld binnen de scanner van ongeveer 2.3 tot 3.2 millimeter ‘full width at half maximum’ (FWHM) in transaxiale richting en van 2.5 tot 3.4 millimeter in axiale richting. De absolute lijnbron sensitiviteit (gevoeligheid van de scanner) varieerde tussen de 2.5 en 3.3%. De NEMA-2001 scatterfractie was 45%. De maximale ‘noise equivalent count rate’ (NECR) was 45 en 148 kcps volgens respectievelijk NEMA NU-2 2001 en 1994 protocollen. Attenuatie en scatter correctie leidden tot een volume uniformiteit van 6.3% en een systeem uniformiteit van 3.1%. Gereconstrueerde waarden verschilden maximaal 15 en 8% in gebieden met respectievelijk hoge en lage dichtheden, hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van kleine onnauwkeurigheden in het scatter correctie algoritme. ‘Hot spot recovery’ varieerde van 60 tot 94% voor bolletjes met een diameter van 1 tot 2.2 centimeter. Verder werd een hoge kwantitatieve overeenkomst tussen de klinische data van HR+ en HRRT gevonden. Concluderend kan worden gesteld dat de ECAT HRRT uitstekende resolutie en sensitiviteit eigenschappen heeft, wat een belangrijk voordeel kan zijn in vele onderzoeken naar kleine hersenstructuren.

In **hoofdstuk 3** werd de kwantitatieve nauwkeurigheid van verscheidene attenuatie correctie strategieën onderzocht die op dit moment beschikbaar zijn voor de HRRT. Deze attenuatie correctie methoden verschillen in beeldreconstructie en segmentatie algoritmes welke een μ -beeld genereren op basis van gemeten 2D transmissie data. Een μ -beeld wordt ook wel een attenuatiemap genoemd en geeft de kans weer (in μ -waardes) dat de radioactiviteit door het weefsel wordt geabsorbeerd. De beschikbare methoden zijn maximum-*a-posteriori* beeldreconstructie (MAP-TR), ongewogen OSEM (UW-OSEM) and NEC-TR, wat de Poisson distributie weer herstelt. Alle methoden kunnen met en zonder μ -beeld segmentatie worden toegepast. Echter, voor MAP-TR is een μ -histogram *a-priori* kennisinput tijdens de beeldreconstructie. Alle strategieën werden geëvalueerd met fantomen van verschillende groottes, die zowel preklinische als klinische situaties simuleerden. Bovendien werden de effecten van emissie verontreiniging tijdens een transmissie scan onderzocht voor de verscheidene attenuatie correctie strategieën. Als laatste werden de nauwkeurigheid en de relatieve impact van de verscheidene strategieën getest op zowel preklinische als klinische studies. Voor kleine structuren liet MAP-TR met de humane brein *a-priori* kennisinput kleinere verschillen zien in μ -waardes voor transmissie scans zowel met als zonder emissie verontreiniging (< 8%) dan de andere methoden (< 26 %). Tevens liet het de beste overeenkomst zien met de werkelijke activiteitsconcentratie (afwijking < 4.5%). Een specifieke *a-priori* kennisinput die rekening houdt met de aanwezigheid van een proefdierfixatie apparaat verbeterde de activiteitsconcentratie nauwelijks (< 4.3%). Hoewel alle

methoden de μ -waardes van een groot homogeen fantoom binnen 4% van de waterpiek schaalden, liet MAP-TR de meest accurate activiteitsconcentratie na reconstructie zien. Echter, MAP-TR overschatte wel de dikte van de schedel in klinische data, hetgeen resulteerde in overschatting van μ -waardes (en dus in onjuiste activiteitsconcentraties) in de regio's dichtbij de schedel. Wanneer echter gebruik werd gemaakt van MAP-TR met een aangepaste *a-priori* kennisinput of NEC-TR met segmentatie werd minder overschatting van de schedel gevonden en dus zijn deze methoden de aanbevolen attenuatie correctie methoden voor humane hersenstudies op de HRRT.

In **hoofdstuk 4** werden verscheidene schattingstechnieken voor open ruimtes tussen de detectoren voor 3D-FBP beeldreconstructies van HRRT data onderzocht, waaronder lineaire en bilineaire interpolatie of de beperkende Fourier ruimte schattingstechniek (ook wel bekend als confosp). Bovendien werden twee verschillende schattingstechnieken van missende plakken toegepast op basis van een beeld van datasegment 0 (non-iteratief) of op basis van alle voorgaande datasegmenten (iteratief). Het gebruik van bilineaire interpolatie liet de slechtste overeenkomsten zien tussen gereconstrueerde en echte activiteitsconcentraties, voornamelijk bij kleine structuren. Daarnaast lieten fantoomdata zien dat lineaire interpolatie artefacten gaf in die plakken die zich aan de rand van de scanner bevinden. Het gebruik van confosp liet deze artefacten niet zien. Iteratieve schattingen van de missende plakken voor de datasegmenten groter dan 0 liet een betere beeldkwaliteit zien ten kostte van meer (computer) rekestijd. Concluderend kan worden gesteld dat confosp met of zonder de iteratieve schattingstechnieken van de missende plakken het beste werken voor kwantitatieve 3D-FBP reconstructies van HRRT data.

In **hoofdstuk 5** werd de nieuwe randoms schattings techniek VRR in combinatie met iteratieve 3D OP-OSEM en analytische 3D-FBP beeldreconstructie technieken onderzocht. Deze resultaten werden vervolgens vergeleken met beeldreconstructies waarbij de randoms werden verkregen met de veelgebruikte DW techniek. Voor de meeste fantoomstudies liet 3D-OP-OSEM de hoogste nauwkeurigheid van de gereconstrueerde activiteitsconcentratie zien wanneer VRR werd gebruikt in plaats van DW. Daarentegen werden zowel positieve als negatieve afwijkingen in de gereconstrueerde activiteitsconcentraties, alsmede een grote bias in de grijze over witte stof ratio (tot maar liefst 88%), geobserveerd bij lage scanstatistieken. Daarbij liet OP-OSEM in combinatie met VRR ook bias zien in klinische data tot wel 64%, dat wil zeggen in sommige farmacokinetische parameters zoals vergeleken met de waardes die verkregen waren met 3D-FBP beeldreconstructies in combinatie met VRR. Bij 3D-FBP beeldreconstructies maakte de gebruikte randoms schattingsmethode nauwelijks verschil, behalve dat VRR een betere standaard afwijking liet zien van 6 tot 10%. Concluderend kan worden gesteld dat VRR gebruikt zou moeten worden om te corrigeren voor randoms bij HRRT studies.

In **hoofdstuk 6** werd het gebruik van de uit de beelden zelf afgeleide input functies (IDIF) als een alternatief voor arteriële sampling gevalideerd voor hoge resolutie humane hersenstudies. Hiertoe werden IDIF's geëxtraheerd uit beelden verkregen met òf gewone 3D OP-OSEM òf reconstructie-gebaseerde 'partial vol-

ume' gecorrigeerde (PVC) 3D OP-OSEM. IDIFs, direct afkomstig uit te onderzoeken regio's of verder gekalibreerd met handmatige samples die tijdens de scan werden afgenomen, werden geëvalueerd voor dynamische [^{11}C]flumazenil data ($n = 6$). De resultaten verkregen met IDIFs werden vergeleken met de resultaten die werden verkregen met bloed sampler input functies (BSIF). Deze vergelijkingen bevatten de oppervlakte onder de curve (AUC) voor de piek (0 tot 3.3 minuten van de scan) en de staart (3.3 tot 55 minuten van de scan). Bovendien werden de richtingscoëfficiënt, het snijpunt met de y-as en de Pearson's correlatie coëfficiënt van de resultaten van de kinetische analyse tussen IDIF en BSIF berekend voor ieder subject. Voor gekalibreerde IDIFs, die uit OP-OSEM beelden werden gehaald, werden goede piek AUC ratio's (0.83 ± 0.21) tussen IDIF en BSIF gevonden, alsmede goede richtingscoëfficiënt waarden (1.07 ± 0.11). De verbeterde resolutie, zoals verkregen met PVC OP-OSEM beeldreconstructies, veranderde de AUC ratio's in 1.14 ± 0.35 en de richtingscoëfficiënt in 0.95 ± 0.13 . Dit toonde aan dat de hoge resolutie van de HRRT scanner zelf al voldoende is om goede IDIFs te verkrijgen en dat weinig tot geen verbetering te halen valt met PVC OP-OSEM beeldreconstructies. Voor alle beeldreconstructie technieken gaven niet-gekalibreerde IDIFs slechtere resultaten ($>61 \pm 34\%$ hogere richtingscoëfficiënten) wanneer deze vergeleken werden met gekalibreerde IDIFs. Dit toonde aan dat kalibratie nodig is voor IDIFs om zo te compenseren voor kwantificatie fouten in de lage statistiekregio's, veroorzaakt door de onnauwkeurigheid van het scatter correctie algoritme. Bias in de iteratieve beeldreconstructie technieken kan echter ook van invloed zijn op het verkrijgen van juiste IDIFs. Hoewel manuele samples dus nog steeds nodig zijn, zijn deze toch al noodzakelijk voor het berekenen van volbloed ratio's en metaboliëten facties. Concluderend kan worden gesteld dat accurate IDIFs uit dynamische HRRT studies kunnen worden geëxtraheerd.

In **hoofdstuk 7** werd de kwantitatieve nauwkeurigheid van verschillende 3D iteratieve beeldreconstructie technieken bepaald en vergeleken met de analytische 3D-FBP beeldreconstructie techniek. De ANW-OSEM, OP-OSEM, SP-OSEM en OSWLS beeldreconstructie technieken werden voor de HRRT geïmplementeerd. Om de nauwkeurigheid van alle methoden te bepalen werden verscheidene fantoomstudies en een humane hersenstudie ($n = 5$) uitgevoerd en geanalyseerd. OSWLS liet een lage en bijna lineair oplopende variantie coëfficiënt (standaard deviatie gedeeld door gemiddelde activiteitenconcentratie) zien wanneer de scanstatistiek af nam. In vervalstudies liet OSWLS ook goede overeenkomsten zien met de grijze tot witte stof ratio's van 3D-FBP (binnen 4%), terwijl OP-OSEM en SP-OSEM binnen respectievelijk 6 en 7% vielen. Voor verschillende scanstatistieken, gerealiseerd door middel van verschillende tijdsintervallen, lieten zowel SP- als OP-OSEM de minste fouten zien in grijze over witte stof ratio's (maximaal 75% variatie). Deze variabiliteit was veel hoger voor andere iteratieve methoden (meer dan 92%). 3D-FBP liet de minste variabiliteit zien (34%). Visueel gezien liet OSWLS de minste artefacten zien in de parametrische beelden en liet het goede overeenkomsten zien met 3D-FBP parametrische beelden, voornamelijk bij de kinetische modellen die gebruik maken van een referentie gebied (richtingscoëfficiënt: 1.02, Pearson's correlatie

coëfficiënt: 0.99). OP-OSEM, SP-OSEM en OSWLS lieten een goede eigenschappen zien in fatoomstudies. Daarnaast liet OSWLS betere resultaten zien in parametrische analyses van klinische studies en het is daarom de aanbevolen methode voor kwantitatieve HRRT hersenstudies.

In **hoofdstuk 8** werd de kwantitatieve nauwkeurigheid van de HRRT vergeleken met die van de klinische HR+ scanner. Bovendien werden de effecten geëvalueerd van de verschillende spatiële resoluties tussen beide scanners (~2.7 en 7 millimeter voor respectievelijk de HRRT en HR+). Deze evaluatie werd uitgevoerd door gekoppelde [¹¹C]flumazenil hersenstudies in 7 gezonde vrijwilligers, dat wil zeggen dat voor iedere vrijwilliger op dezelfde dag een scan werd uitgevoerd op beide scanners, inclusief arteriële bloedsampling, waardoor verschillen tussen de subjecten werden geminimaliseerd. Verscheidene parametrische methoden werden gebruikt, waaronder parametrisch distributievolume (V_T) en distributievolume ratio (DVR) met Logan plot analyse, waarbij voor de laatste de pons werd gebruikt als referentie regio. Logan V_T analyse van HRRT data liet hogere waarden zien dan HR+ data (lineaire regressie richtingscoëfficiënt met vast snijpunt met de y-as varieerde van 1.14 ± 0.10 tot 1.19 ± 0.10 , afhankelijk van het gebruikte HRRT beeldreconstructie algoritme). Het verslechteren van de resolutie van de HRRT data met een 6 millimeter FWHM Gausscurve stuurde deze richtingscoëfficiënt richting 1 (de lijn 'y = x', 1.04 ± 0.11 tot 1.07 ± 0.11), waarbij een goede correlatie tussen de HR+ en HRRT data behouden bleef (r: ~0.98). Vergelijkbare trends werden gevonden voor de andere kinetische methoden. Echter, kinetische methoden die gebruik maken van een referentie gebied lieten na het verslechteren van de resolutie lagere waarden zien ten opzichte van HR+ data (0.90 ± 0.10 tot 0.94 ± 0.13). De resultaten laten zien dat de hogere farmacokinetische waarden die worden gevonden met HRRT data primair toe te wijzen zijn aan een reductie in partieel volume effecten.

Concluderend kan worden gesteld dat de attenuatie en randoms correctie methoden van de HRRT accurate resultaten geven. Analytische 3D-FBP beeldreconstructies in combinatie met de 'beperkte Fourier ruimte' schattingstechniek, waarbij de ontbrekende data tussen de detectoren worden geïnterpoleerd, kan op een accurate wijze de activiteitsconcentraties voorspellen, maar laat nog steeds een hoog ruisgehalte zien. Daarentegen laten de huidige iteratieve beeldreconstructie methoden voor de HRRT bias zien bij lage scanstatistiek die typerend is voor dynamische hersenstudies. Desondanks kunnen voor de HRRT accurate uit een beeld afkomstige input functies worden geëxtraheerd, hetgeen kan worden toegerekend aan de hoge resolutie van de HRRT. Samengevat is in dit proefschrift aangetoond dat, zelfs met de huidige beschikbare software, de HRRT uitstekende resolutie, sensitiviteit en reconstructie eigenschappen heeft, met klinische resultaten die, na resolutie matching, vergelijkbaar zijn met die van de HR+. Aangezien de HRRT kan worden gebruikt met een veel hogere resolutie, zullen de resultaten voor kleine hersenstructuren veel nauwkeuriger zijn en zou daarom de HRRT de aanbevolen scanner moeten zijn voor humane hersenstudies.

10.3 Toekomst perspectief

Vergeleken met de HR+ hersenstudies zijn de HRRT hersenstudies al vrij nauwkeurig. Echter, verdere verbeteringen zijn nog steeds nodig om (1) nauwkeurige waarden te kunnen bepalen van referentie gebieden met lage telstatistiek en (2) de noodzaak van kalibratie voor IDIFs ongedaan te maken. Na reconstructie met de huidige 3D iteratieve reconstructie methoden is nog steeds bias zichtbaar in de korte tijdsopnames, met name in de referentie gebieden. Deze bias zou mogelijk gereduceerd kunnen worden door gebruik te maken van iteratieve reconstructie methoden die zowel op sinogram niveau als beeldniveau negatieve waarden toestaan. Voorbeelden van dergelijke reconstructie methoden zijn een OP-OSEM algoritme gecombineerd met het negatieve MLEM (NEG-ML) algoritme en een reconstructie algoritme wat een vooraf bepaalde ondergrens bevat (AB-OSEM). Bij sommige PET studies worden voorafgaand aan of soms zelfs tijdens een bepaalde PET onderzoek CT of MRI scans gemaakt van de patiënten. Door gebruik te maken van deze *a-priori* anatomische informatie zouden maximum *a-posteriori* (MAP) reconstructies de ‘partial volume’ effecten en/of de ruisniveaus kunnen verminderen. Ten derde kunnen de OSEM en OSWLS methoden informatie over de resolutie van de scanner meenemen tijdens de reconstructie om zo ‘partial volume’ effecten te verkleinen. Dit kan belangrijk zijn voor een nauwkeurige bepaling van IDIFs, in het bijzonder bij studies met kleine proefdieren. Hoewel voor klinische studies de nauwkeurigheid van verschillende OSEM en OSWLS strategieën al is bepaald, dient voor studies met kleine proefdieren deze alsnog onderzocht en gevalideerd te worden. Als laatste worden de kinetische modellen veelal na reconstructie toegepast. Gebruik maken van kinetische modellen tijdens de reconstructie zou ook de nauwkeurigheid van hoge resolutie PET positief kunnen beïnvloeden. Deze modellen zouden enerzijds gebruikt kunnen worden als update functie tijdens OSEM reconstructies of anderzijds toegepast kunnen worden op de ruwe data om zo kinetische sinogrammen te creëren die gebruikt kunnen worden voor de beeldreconstructie. Hoewel al eerder een aantal studies zijn gedaan naar reconstructie methodes met lineaire modellen, dienen deze reconstructie methodes verder onderzocht en gevalideerd te worden, met name voor HRRT reconstructies.