

行政院原子能委員會

委託研究計畫研究報告

動物實驗用 PET/CT 之影像重建定量分析研究
(Quantitative Analysis for Small Animal PET/CT)

計畫編號：942001INER017(NL940022)
受委託機關（構）：國立清華大學原子科學系
計畫主持人：許靖涵博士
共同計畫主持人：詹美齡博士
報告日期：2005 年 12 月 1 日

目錄

| | |
|----------------------|----|
| 1. 中文摘要 | 3 |
| 2. 英文摘要 | 4 |
| 3. 計畫目的 | 5 |
| 4. 計畫緣起 | 6 |
| 5. 執行方法與進度說明 | 7 |
| 5.1 PET/CT 原理 | 7 |
| 5.2 群聚分析法 | 7 |
| 5.3 模糊平均數群聚演算法 | 8 |
| 5.4 CT 影像分割策略 | 11 |
| 6. 結論與建議 | 17 |
| 7. 參考文獻 | 18 |

1. 中文摘要

正子標誌分子影像藥物，可在標定目標器官上累積，並藉由小動物正子斷層掃描儀成像，為現代藥物開發研究的利器。小動物 PET/CT 具備同時提供，功能性正子斷層掃描(PET)與結構性 X 光斷層掃描(CT)等，兩種類型影像的能力。而其所產生的 PET 與 CT 的影像，也由於硬體設備之系統整合，幾何上兩種影像可以直接相互融合，藉由影像疊合的輔助，可提高判讀診斷的正確性。PET/CT 除了可以提供結構性 CT 影像輔助 PET 影像的診斷外；亦可提供衰減係數修正的功能，取代傳統 PET 所需的穿透式掃描，減少掃描時間，並提供相對定量分析。我們將使用微型電腦斷層掃描所得影像，針對不同組織結構，進行自動影像分割；再依據分割組織對 511 keV 光子的衰減係數，重新組合出一衰減影像圖譜。最後根據衰減影像圖譜，搭配微型正子掃描儀之幾何結構，計算正子掃描儀中，每一條由成對偵檢對所形成的反應路徑(LOR) 之衰減校正係數。所發展的衰減校正方法，也將與現有微型正子掃描儀系統結合，達成一整合型正子影像定量分析系統。

2. 英文摘要

Functional PET imaging using targeted molecular probes has become very important in many drug development using small animal models. However, probe uptakes limited to specific targeted areas greatly increase diagnostic difficulty. However, small animal PET/CT scanners have now been recognized as a powerful diagnostic modality. PET/CT scanner provides “hardware” image fusion capabilities which will make interpretation of PET images much easier due to the anatomical landmarks offered by CT scans.

In addition, the CT data can be used to correct PET scans for photon attenuation. The thesis of two-year project is the development of a quantitative imaging system that provides accurate bio-distribution measurement of positron-labeled molecular images for combined 3D PET/CT scanners. The imaging system consists of two major research tasks: (1) automatic CT image segmentation, and (2) accurate estimation of attenuation correction factors for PET imaging.

An automatic segmentation algorithm based of fuzzy clustering will be developed for whole-body CT image. After image segmentation, each region of the partitioned CT image, representing one type of material, is then assigned a unique attenuation coefficient of 512 keV photons. The corresponding ACF can be computed via accurately forward projection the 512keV attenuation image. It is anticipated that the newly developed system can provide some quantitative PET image using the co-registered CT image for small animals.

3. 計畫目的

在利用微型電腦斷層掃描(microCT)之影像，針對微型正子斷層掃描(microPET)，發展光子衰減係數校正的方法，進而達成提升正子影像定量分析的正确性。由於正子與電子互毀所產生 511 keV 光子，在穿透活動時，會因與活體物質的相互作用而衰減。因此，掃描儀所偵測之光子對的數目會較真實產生的光子對數目少，影響爾後重建影像的正确性。利用微型電腦斷層掃描其高解析的活體結構影像，除了可以與正子影像直接進行影像融合外，也可以提供光子在活動內所面臨在各個組織內衰減的情形。

4. 計畫緣起

正子標誌分子影像藥物，可在標定目標器官上累積，並藉由小動物正子斷層掃描儀成像，為現代藥物開發研究的利器。正子斷層掃描雖可描述活動之藥物分佈，然而對特定目標之藥物或基因表現，卻無法提供其相對組織部位的解剖圖形。因此可搭配電腦斷層掃描之高度解析度結構性影像，來增進判讀的正確性。小動物 PET/CT 具備同時提供，功能性正子斷層掃描(PET)與結構性 X 光斷層掃描(CT)等，兩種類型影像的能力。而其所產生的 PET 與 CT 的影像，也由於硬體設備之系統整合，幾何上兩種影像可以直接相互融合，藉由影像疊合的輔助，可提高判讀診斷的正確性。PET/CT 除了可以提供結構性 CT 影像輔助 PET 影像的診斷外；亦可提供衰減係數修正的功能，取代傳統 PET 所需的穿透式掃描，減少掃描時間，並提供相對定量分析。

小動物影像為現代分子藥物與基礎生物研究之重要工具。核研所現有微型正子斷層掃描與電腦斷層掃描，可借助系統之影像資料整合，進行高等進階分子影像研究。目前微正子斷層掃描多只著重於定性之影像表現，相關的定量分析研究（特別是分子藥物）較無著墨。本計劃亦是國內首次對小動物 PET/CT 進行定量分析研究。

5. 執行方法與進度說明

5.1 PET/CT 原理

由於正子與電子互毀所產生 511 keV 光子，在穿透活動時，會因與活體物質的相互作用而衰減。因此，掃描儀所偵測之光子對的數目會較真實產生的光子對數目少，影響爾後重建影像的正確性。利用微型電腦斷層掃描其高解析的活體結構影像，除了可以與正子影像直接進行影像融合外，也可以提供光子在活動內所面臨在各個組織內衰減的情形。我們將使用微型電腦斷層掃描所得影像，針對不同組織結構，進行自動影像分割（如圖 1）。

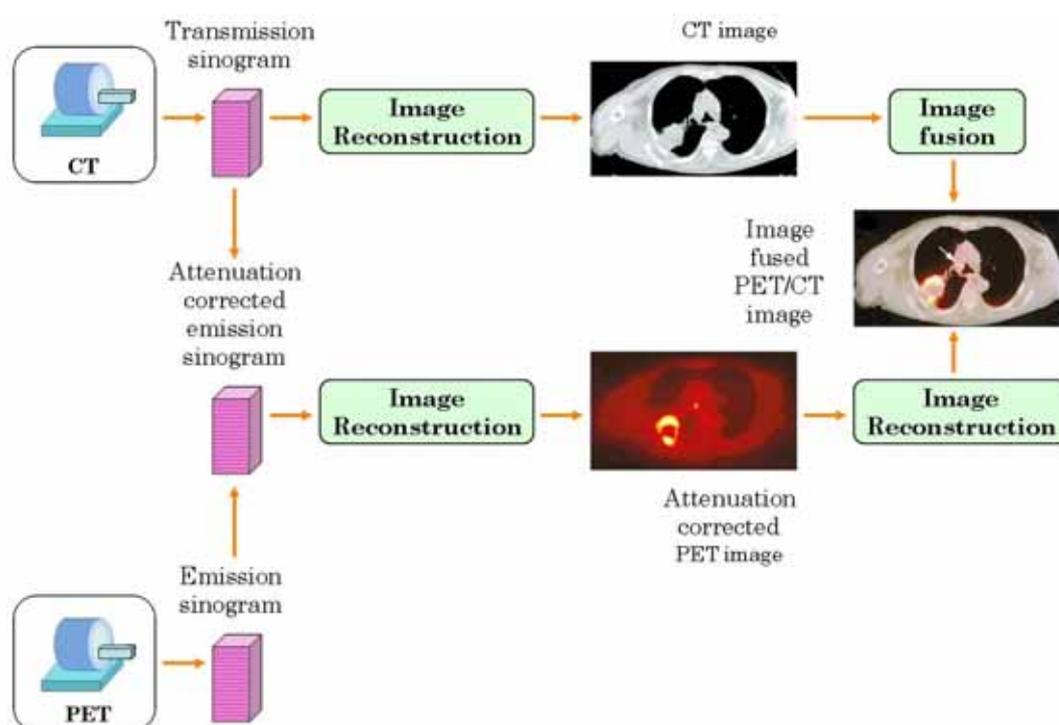


Figure 1. Flow diagram of a PET/CT scan.

5.2 群聚分析法

我們將採用群聚分析法(Cluster Analysis)來進行 CT 影像分割。群聚分析法的概念，是將相似性大的物質歸為一群，使得在同一個群聚內的事物都具有相同的特性(Homogeneity)，而在不同的群聚之間卻有顯著的差異性。如果以幾何圖形來看，同一群聚內的分子應聚集在一起，而不同群聚的成份應該彼此遠離。因此可以對資料作簡化的工作與分

類。

在群聚分析的過程中，每個群體都有個中心（Centroid），代表此群體存在的意義，也作為群聚分析的動力。藉由比較群體中心和每個影像點之間的相似性，可以將相似性大的資料向群體中心聚集。在這裡為了達到運算的簡便與快速，評估影像點到各群體中心的相似性，主要計算影像點與各群體中心的歐幾里德距離（Euclidean Distance）：

$$\text{Distance}\left(\begin{matrix} \rightarrow \\ x, \mu \end{matrix}\right) = \left[\sum_{p=1}^M \left(x_{jp} - \hat{\mu}_{ip} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

μ 代表第 i 個群體的中心點， x 代表第 j 個影像點的特徵點，則每個影像點有 M 個屬性，因此若是有 N 個影像點，則對任一群體中心而言，可以寫成 $N \times M$ 的距離矩陣。然而我們通常只比較每個影像點所表現出影像值的特性，因此 M 定義為 1。

平均數群聚演算法（C-Means Clustering）是群聚分析中，最為簡單而快速達到收斂的方法。使用平均數群聚演算法時，群體中心定義為每個群體的平均值 $\hat{\mu}$ ，並且在假設已知的群體數目 C 個下，將影像區分為 C 個群體。使用平均數群聚演算法時，在分析前是無法得知每個群體的中心，必須在每一次的運算中反覆更新，直到平均值不再變動為止。利用影像點與群體中心之間的關係，計算其歐幾里德距離，依據下列機率公式

$$\hat{P}(\omega_i | x_j) \cong \begin{cases} 1 & \text{if } \min(x_j - \mu_i)^2 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

將各影像點分派到距離最近的群體內，重新計算得到新的群體中心。如此反覆計算，直到各群體沒有須重新分配的影像點為止。

5.3 模糊平均數群聚演算法

然而在平均數群聚演算法中，每一個影像點只能屬於一個群體。以機率值來看，影像點選擇群體的隸屬機率值 $P(\omega_i | x_j)$ 不是為 1，就是為 0。然而這樣絕對地分群方式卻有一個缺點，若是有兩個群體有互相重疊

的區域，那麼平均數群聚演算法則無法正確地評估落在兩個群體間的模糊地區。因此在 1973 年，由 Bezdek 首先提出模糊平均數群聚演算法（Fuzzy K-Means Clustering, FCM），將隸屬機率值 $P(\omega_i|x_j)$ 以介於 0 到 1 的數值來表示。因此每一個輸入的影像點相對於群體的歸屬性，不再是絕對地全有全無的方式，而是以介於 0 到 1 的數值來表示其模糊的歸屬性。

FCM 為在處理落在兩個群體間的模糊地帶時，是按照一定的條件對於觀察點進行分群的數學方法，來達到分群效果的最佳化。在這裡利用了一個成本函數（Cost Function）對分群效果作調控，如果能讓此成本函數達到最小值，即可以得到最好的分群效果。

$$J_{fuz} = \sum_i^c \sum_j^n \left[\hat{P}(\omega_i|x_j) \right]^b \left(x_j - \hat{\mu}_i \right)^2 \quad (3)$$

其中，b 用來調整不同群體之間混合的程度，因此 b 愈大代表不同群體間混合的程度愈大；b 愈小代表不同群體間混合的程度愈小。在這裡為了簡化群體間的模糊程度，增加計算速度，b 值設定為 2。

在成本函數中，主要有三個參數 $P(\omega_i|x_j)$ 、 $\hat{\mu}$ 和 x 。然而當我們對影像進行群聚分析時，只影像值 x 是我們已知的參數，然而影像點選擇群體的隸屬機率值 $P(\omega_i|x_j)$ 和群體中心（也就是任一區域的平均值） $\hat{\mu}$ ，卻是我們事先無法知道的參數。因此為了得到成本函數的最小值，分別以 $P(\omega_i|x_j)$ 和 $\hat{\mu}$ 對成本函數取一階導函數，即可以評估出未知的參數 $P(\omega_i|x_j)$ 和 $\hat{\mu}$ 。

$$\frac{\partial J_{fuz}}{\partial P(\omega_i|x_j)} = 0 \Rightarrow P(\omega_i|x_j) = \frac{\left[\frac{1}{(x_j - \mu_i)^2} \right]^{\frac{1}{b-1}}}{\sum_i^c \left[\frac{1}{(x_j - \mu_i)^2} \right]^{\frac{1}{b-1}}} \quad (4)$$

$$\frac{\partial J_{fuz}}{\partial \mu_i} = 0 \Rightarrow \mu_i = \frac{\sum_{j=1}^n \left\{ \left[P(\omega_i | x_j) \right]^b x_j \right\}}{\sum_{j=1}^n \left[P(\omega_i | x_j) \right]^b} \quad (5)$$

因此 FCM 可概述如下：

步驟一、我們可以由之前介紹到的平均數群聚演算法，得到群體中心 μ_i ，當作 FCM 的各個群體起始值，將其分別是為 C 個群體的群體中心（也就是平均值）。這樣可以減少演算次數，進而減少演算時間。

步驟二、將各個群體的初始值分別帶入公式（4），得到各個觀察點選擇群體的事後機率值 $P(\omega_i | x_j)$ 。因此 N 個觀察點對於 C 個群體可以寫成 N*C 的機率矩陣。

步驟三、將 $P(\omega_i | x_j)$ 帶入公式（5），得到各個群體新的平均值 μ_i ，找尋新的群體中心。

步驟四、和原先的平均值比較，計算之間的差距 $\Delta = \frac{|\mu^{(k-1)} - \mu^{(k)}|}{\mu^{(k)}}$ 。若 Δ 小於容許值則結束 FCM。若大於容許值，則令 $k=k+1$ ，回到第二步驟繼續計算。在這裡容許值定為 10^{-5} 。

步驟五、互相比較每一個影像點對應於各個群體所產生的隸屬機率，將最大的機率值歸屬於其群體中，以完成影像分割的步驟[13]。

然而影像分割不同於數值分析，將 FCM 用在影像分割上，群體分佈的空間關係會影響分群的結果，因為在群聚分析中，假設每一個觀察點彼此獨立，因此只能考慮影像點間，在影像值上的向量差距，並不能考慮觀察點間的空间位置。

因此本研究是藉由影像點周圍影像值的變動來考慮影像點的空間關係。由於在群聚分析中， x 代表在某一屬性下的數量，因此不僅能表現影像值的大小，亦能表示影像值的區域變化。因此計算在有限範圍內影像值變化的標準差，即可表示在影像值變動狀況的屬性下，來考慮觀察點的空間關係。由於以影像值為單位的 FCM 演算結果表現出區域內的同質性（Homogeneous），因此當標準差數值較小的時候，

可以看做影像點位於一均勻的區域內，此時 FCM 演算的結果可視為能真實地反映出影像點分佈的狀況。相對地，以標準差為單位的 FCM 結果則代表區域間的異質性（In-homogeneity），也就是影像中邊緣位置的所在，因此當標準差數值較大的時候，即代表此影像點位於邊緣的機會很大，就可以再依據其影像值大小的特性，判斷應落在哪種邊緣內，這樣可以改善 FCM 在影像分割上的誤差。

5.4 CT 影像分割策略

使用 FCM 分割 CT 影像之前，我們對 CT 影像提出一些假設。首先，由於 CT 影像是經由電子訊號轉換出來的數位影像，因此每個影像值出現的機率，可以由高斯分佈（Gaussian Distribution）所描述。

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (1)$$

若是此影像點被歸類於正確的群體中，則在這裡 μ 代表此群體的平均值，而 σ 代表此群體之標準差。因此若是經由 FCM 計算後，此影像點能被區分在正確的群體中，則對於此群體之高斯分佈描述，更能代表真實影像的分佈狀態。

其次，在影像分割的過程中，最容易面對的問題在於分割 CT 影像時，常出現由部分體積效應（Partial Volume Effect）造成邊緣無法準確地界定。不過由於 CT 影像的解析度遠比 PET 影像的解析度來的高，因此部分體積效應對於 PET 影像的影響遠比 CT 影像的嚴重。此外在發射式掃描中，經由正向投影（Forward Projection）後得到的正弦圖代表每一條 LOR 上所偵測到互毀光子的總計數值，儘管由於 CT 的部份體積效應會造成影像分割上的錯誤，但是對於整條 LOR 的衰減修正而言，仍然遠小於發射式掃描本身所帶來的誤差，PET 衰減修正可以容忍累計不超過約 10 個影像點的分割錯誤。換言之，對於 PET 衰減修正而言，部分體積效應不會嚴重影響 CT 影像分割的準確性，亦不會為 PET 影像帶來嚴重的偏差。

本研究運用 FCM 針對影像中不同屬性（影像值以及標準差），粹取

影像中各種不同的特徵屬性 (Feature Extraction) ，減少使用影像分割進行衰減修正所造成的誤差。

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{25} (x_j - \bar{x})^2}{24}} \quad (2)$$

計算遮罩內 25 個影像值的標準差 (Standard Deviation) ，將其結果代表為遮罩內中心點與周圍影像點的空間關係。因此每一個影像點都具有兩種數值：以影像值為單位的數值和以標準差為單位的數值。接著分別對以影像值為單位的 CT 影像以及後來計算出以標準差為單位的 CT 影像進行 FCM 演算，最後將這兩種類型的影像結果根據其代表的特性，以判斷影像點在 CT 影像中的位置，對 CT 影像進行影像分割的步驟 (如圖二) 。因此在影像分割的過程中，首先利用以標準差為屬性的 FCM 結果，來判斷此影像點是否位於邊緣上，接這再利用以影像值為屬性的 FCM 結果，依據不同的觀察方式，判斷影像點的歸屬性。

本研究主要針對 CT 影像，依據不同的影像分佈狀況，提出不同的分割方式。Table 1 說明針對全身 CT 影像的影像分割計畫。第一、對於頭部 CT 影像以及胸部以外的 CT 影像 (腹部 CT 影像) ，主要將影像分成骨骼、軟組織 (Soft Tissue) 和空氣。因此針對影像值為屬性的 FCM 運算時，主要固定為 3 個群體數目。這是由於骨骼的對於光子的衰減較大，衰減係數的分佈也因為其原子序較高，而與其他組織不同，因此進行衰減修正時，可以使用不同的線性函數轉換，給予較多的修正。然而對於空氣的區域，由於不會對光子產生較多的衰減反應，因此可以不必給予過多的修正。第二、對於胸部 CT 影像，由於肺臟的組織結構不同，因此造成其影像分佈介於空氣與軟組織之間，為了更能正確地區分肺臟組織，因此處理位於胸腔的切面影像，則採取 4 個群體進行影像分割：骨骼、軟組織、肺臟和空氣。

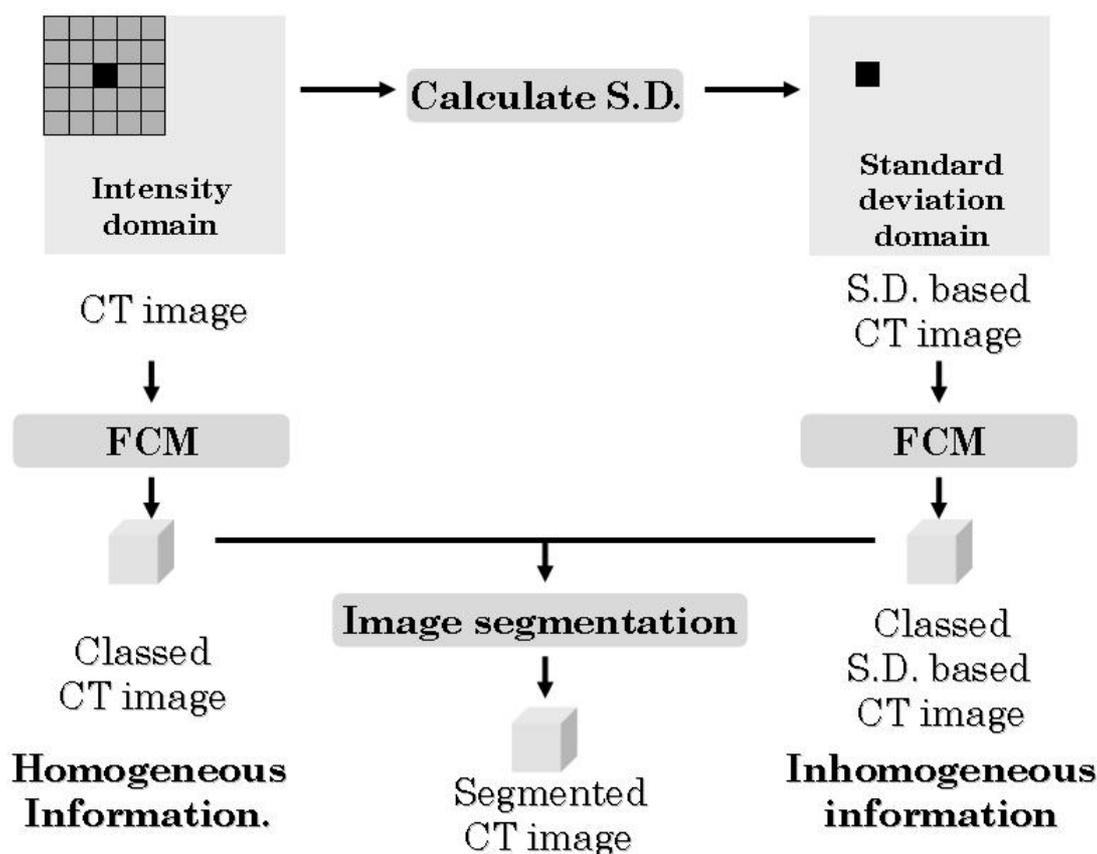


Figure 2. Flowchart of CT Image segmentation.

此外，針對標準差為屬性的 FCM 運算時，由於落在不同組織之間的邊緣也會各自形成一個區域，因此增加群體數目來表示落在兩個區域間的邊緣。然而對於以 4 個群體為分割目標的設計而言，隸屬於各組織的影像點會各個分布於邊界的群體之中，不會依照原先想法產生 10 種不同的分佈，因此為了減少 FCM 的演算速度，增加臨床上的實用性，對於以標準差為屬性的 FCM 運算時，仍設定 6 個群體數目進行運算。因此每一張 CT 影像應由兩種不同屬性的 FCM 計算後，依據不同的群體，可以得到不同的隸屬機率矩陣。

如 Fig. 2 說明影像分割之判斷流程。首先判斷影像點是否位在邊緣上。當影像點被區分在標準差最小的群體時，其影像點的歸屬直接依據以影像值為主的 FCM 演算結果。這是由於當影像點的標準差為最小的時候，代表此影像點位於一均勻性質的區域，因此以影像值為主的 FCM 演算結果可以正確地代表此影像點的歸屬性。

再者，剩下未被分類的影像點，其標準差都較高，也代表此影像點若不是落於骨骼區域，就是落於邊緣區域。這是由於對於骨骼而言，由於本身的組織結構造成落於骨骼區域的影像點，其計算出的標準差都較為高，常和落在邊緣的影像點分布於同一個群體中，若單以標準差的結果來觀察骨骼的區域，則無法有效地區分落在骨骼和邊緣的影像點。所幸骨骼的影像值比軟組織和空氣都還要高，因此再利用影像值的差異則可以有效地區分出骨骼。因此為了區分骨骼區域，使用 3×3 的遮罩，對於經由以影像值為主的 FCM 演算法所得到的 3 種隸屬機率矩陣，計算其遮罩內的機率總和，若是代表骨骼群體的機率矩陣中具有最大的機率總和，則將此影像點歸類於骨骼群體中，而剩下未被分類的群體則代表影像點落在邊緣區域內。

最後對於落在邊緣區域的影像點，則再利用影像值的大小，依據影像值的分布，判斷邊緣的歸屬性。在 Fig. 5 中，不同群體的高斯分佈曲線，是依據臨床上單一張 CT 影像進行 FCM 演算，所計算出各個群體具有的平均值和標準差，運用高斯機率分佈公式，所模擬出 CT 值分佈的狀況。若是其影像值大於以影像值為主的 FCM 演算結果所得到之骨骼區域的平均值，則直接將之歸類於骨骼區域；若是其影像值小於以影像值為主的 FCM 演算結果所得到之空氣區域的平均值，則直接將之歸類於空氣區域；若是其影像值介於不同組織的平均值之間，則依據在以影像值為主的 FCM 演算結果下，計算對於不同群體之間標準差的量數，將其歸類於最接近之群體內。然而這樣的比較方式容易造成，標準差較高的區域會合併標準差較小的區域，因此在這裡設定了一個閾值為 3。依據假設檢定 (Hypothesis Testing) 的概念，代表影像值依循高斯分佈下，對於標準差較高的區域，在 3 個標準差之內影像值，具有 99.7% 的可信度。因此若大於 3 個標準差卻仍被歸屬於標準差較高的群體時，則將之強制分配給標準差較小的群體中。

Fig. 3(a) 為一頭部 CT 影像。Fig. 3(b) 是以標準差為屬性的進行 FCM 運算所得到的結果，發現利用影像點周圍的影像值變化資訊，可以得

到影像中的邊緣位置。此外，標準差較小的群體大多分佈於軟組織和空氣等區域，而標準差較大的群體大多分佈於骨骼和邊緣等區域。然而當影像點落在標準差較小的群體中（也就是均勻分佈的區域），以標準差為屬性的 FCM 運算，卻無法分辨不同區域的特異性。

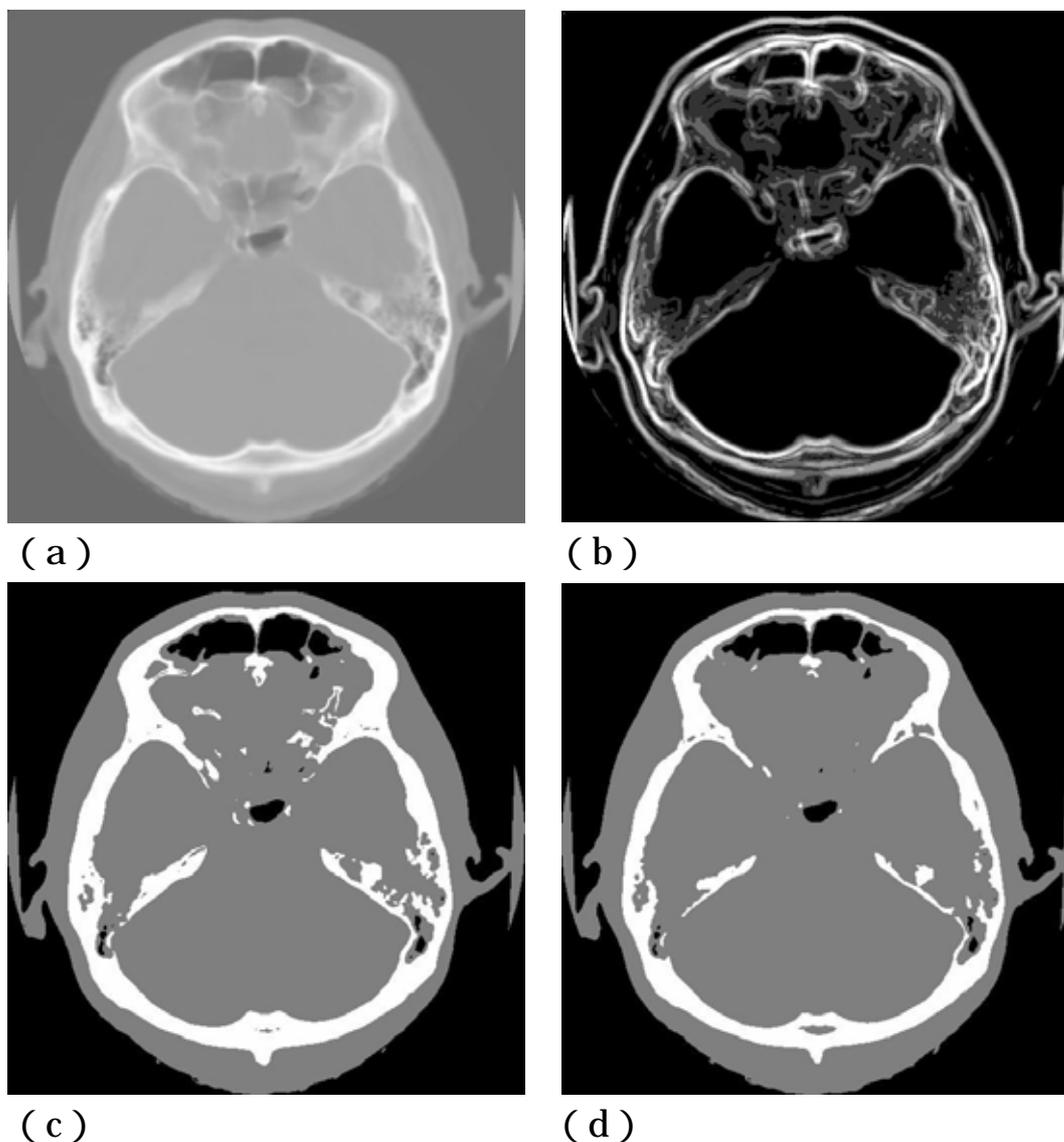


Figure 4. Segmentation results of CT brain image: (a) original image, (b) local variance-based FCM clustering, (c) intensity-based FCM clustering, and (d) mixed FCM clustering.

如 Fig. 3(d)為針對以影像值為屬性的頭部 CT 影像進行 FCM 運算所得到的結果。發現傳統利用影像值大小的 FCM 演算法，可以較清楚地區分不同區域的特異性。然而對於落在不同組織之間的區域，卻因為

部分體積效應而無法正確地被區分出來，使得落在邊緣區域的空氣和骨骼，大多被歸類至影像值落在此兩個區域中間的軟組織中。誤差甚至超過衰減修正所能容忍的範圍。如 Fig. 3(c)為利用複合式 FCM 演算法所得到的結果。可以發現我們更能將原本在傳統 FCM 演算法中，被歸屬在軟組織的空氣和骨骼之影像點，正確地區分回真實存在的群體中，提高影像分割的正確性。

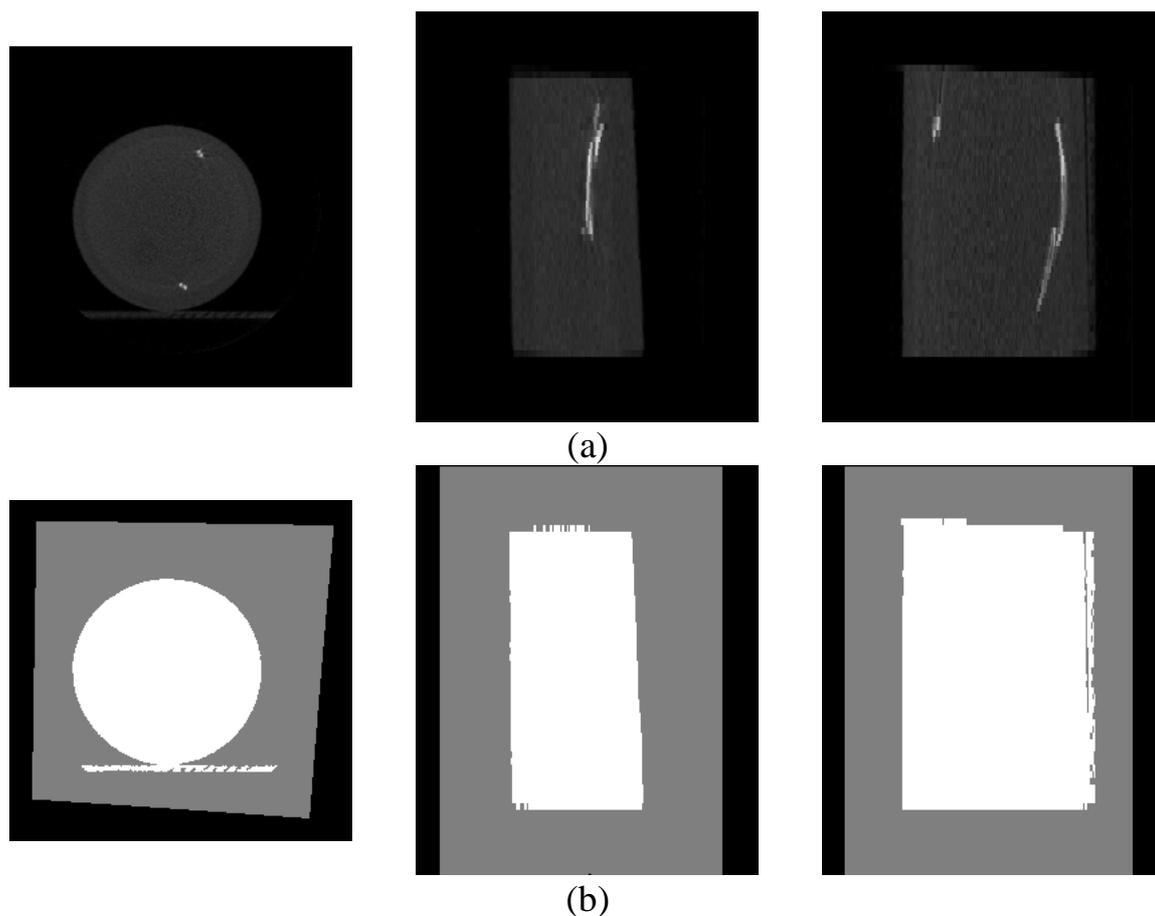


Figure 4. (a) INER microCT images, (b) Segmentation results.

Fig 4 則為 INER microPET 影像分割結果，可成功分割假體影像，證明所提出方法可行，與第二年計畫應可銜接，順利完成 PET/CT 定量分析目標。

6. 結論與建議

本研究完成了 CT 之影像分割，能依照不同的影像分佈特性，適時地增加群體數目。此外，由於使用傳統的 FCM 演算法，可以藉由針對影像值的差異，清楚地區分不同區域的特異性。然而對於落在不同組織之間的區域，卻因為部分體積效應而無法正確地被區分出來，使得落在邊緣區域的空氣和骨骼，大多被歸類至影像值落在此兩個區域中間的軟組織中，誤差甚至超過衰減修正所能容忍的範圍。因此使用本研究所提出之複合式 FCM 演算法，可以更能正確地區分出骨骼和空氣區域，凸顯骨骼和空氣在解剖空間上的位置，減少在正子斷層掃描中，過多或過少的衰減係數修正。

由於使用本實驗之複合式 FCM 演算法，必須針對不同的影像分佈特性，給予不同的群體數目設定，不過在群聚分析方法中，亦可以利用階層式 (Hierarchical) 的群聚分析依據不同的影像分佈特性，讓電腦自行收斂至穩定的群體數目，自動地找尋最真實的群體數目。因此在未來可以利用此概念，讓電腦依據不同的狀況，自動地進行 CT 影像分割，以達到全自動化的 PET 衰減修正。

7. 參考文獻

1. Raghu Krishnapuram and James M. Keller. A possibilistic approach to clustering. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, Vol. 1, pp. 98-110, 1993;
2. M. Xu, P. D. Cutler, and W.K. Luk. Adaptive, segmented attenuation correction for whole-body PET imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 43, pp. 331-336, 1996.
3. S R Cherry et al, "MicroPET: A high resolution PET scanner for imaging small animals," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 44, 1161-6, 1997.
4. PE Kinahan, DW Townsend, T Beyer, D Sashin, "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner," *Med Phys.*, Vol. 25, No. 10, pp. 2046-2053, 1998
5. Thomas Beyer, David W. Townsend and Tony Brun, et al. A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 41: 1369-1379, 2000.
6. S R Cherry and S S Gambhir, "Use of positron emission tomography in animal research," *ILAR J*, 42 219-32, 2001
7. S S Gambhir et al, "Imaging transgene expression with radionuclide imaging technologies", *Neoplasia* 2 118-38, 2000.
8. Richard O. Duda, Peter E. Hart and David G. Stork. *Pattern Classification*. Wiley-Interscience, 517-530, 2001.
9. H Zaidi, M Diaz-Gomez1, A Boudraa and D O Slosman. Fuzzy clustering-based segmented attenuation correction in whole-body PET imaging. *Physics in Medical Biology*, Vol. 47, 1143-1160, 2002.
10. Heiko Schoder, Yusuf E. Erdi, Steven M. Larson and Henry W. D. Yeung. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* Vol. 40, pp. 1419-1437, 2003.
11. Paul E. Kinahan, Bruce H. Hasegawa, and Thomas Beyer. X-Ray-Based Attenuation Correction for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanners. *Seminars in Nuclear Medicine* 2003; XXXIII: 166-179
12. S Cherry, "In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics," *Phys. Med. Biol.*, Vol. 49, No. 3, pp. R13-R48, 2004.
13. AM Alessio, PE Kinahan, PM Cheng, H Vesselle, JS Karp, "PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions," *Radiol Clin North Am.*, Vol. 42, No. 6, pp. 1017-1032, 2004.
14. David W. Townsend, Jonathan P.J. Carney, Jeffrey T. Yap and Nathan C. Hall. PET/CT Today and Tomorrow. *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 45, pp. 4S-14S, 2004.
15. Vibhu Kapoor, Barry M. McCook and Frank S. Torok. An Introduction to PET/CT Imaging. *RadioGraphics*, Vol. 24, pp. 523-543, 2004.
16. Patrick L Chow, Fernando R Rannou and Arion F Chatziioannou. Attenuation correction for small animal PET tomographs. *Physics of Medical Biology* Vol. 50, pp. 1837-1850, 2005.