

D2-Dopamin Reseptörlerinin PET ile Görüntülenmesi

Imaging D2-Dopamine Receptor using PET

Mustafa E. Kamasak ^a , Charles A. Bouman ^b , Bradley T. Christian ^c , Evan D. Morris ^d

^a Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul

^b Elektrik ve Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Purdue Üniversitesi, Indiana

^c Waisman Görüntüleme Laboratuvarı, Wisconsin Üniversitesi, Madison

^d Radyoloji Bölümü, Indiana Üniversitesi, Indiana

Özetçe

Bu bildiride, pozitron saçılımlı tomografi (PET) ile beyindeki D2-dopamin reseptör yoğunluk görüntülerinin nasıl oluşturulacağı anlatılmaktadır. PET sinyallerinin sinyal gürültü oranı çok düşük olduğundan, geleneksel yöntemlerde dopamin reseptör yoğunluğunun hesaplanması için fizyolojik olarak aynı özelliklere sahip alanlar kümelenecek, her bir küme içerisindeki sinyaller ortalanmakta ve bu şekilde sinyalin gürültüye oranı artırılmaktadır. Fakat bu yöntem ile her bir küme için sadece temsili bir reseptör yoğunluğu elde edilebilmektedir. Yakın zamanda geliştirdiğimiz bir yöntem ile PET görüntülerinin oluşturulmasına gerek olmaksızın, reseptör yoğunlukları doğrudan sinogramlardan hesaplanarak kestirim parametrelerinin sayısı azaltılmıştır [1]. Bu sayede D2 reseptörlerinin yoğunluk görüntüleri oluşturulmuştur. Bu bildiride geliştirilen yöntem kullanılarak maymun beynindeki D2 reseptörlerinin yoğunluk görüntüleri oluşturulmuştur. Ön araştırmalarımız bizim oluşturduğumuz D2 reseptör yoğunluk görüntülerinin geleneksel ilgi bölgesi yöntemi ile elde edilen yoğunluk sonuçlarıyla tutarlı olduğunu göstermiştir.

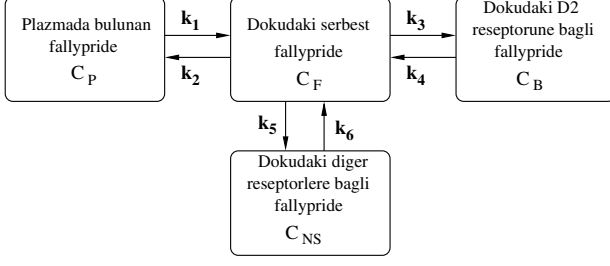
Abstract

In this paper, we demonstrate how to form images of D2-dopamine receptor concentration in the brain with positron emission tomography (PET). The signal-to-noise ratio (SNR) of the reconstructed dynamic PET verileri is generally so low that region of interest (ROI) analysis is required to have accurate quantification. ROI analysis produces a single value of receptor concentration for each region in the brain. Elimination of intermediate reconstruction steps and direct reconstruction of parameters from sinograms allowed us to form dense images of parameters of interest [1]. In this paper, we applied the direct parametric reconstruction algorithm to form images of D2-dopamine receptor concentration within monkey brain using 18F-fallypride radiotracer. Our initial investigations show that our D2 receptor images are consistent with the results of the classical ROI analysis.

1. Giriş

Dopamin reseptörlerinin beyin içerisindeki dağılımı ve yoğunluğu klinik ve farmakolojik araştırmalar için oldukça önemlidir. Dopamin reseptörlerinin Alzheimer ve Şizofreni

gibi hastalıklarla önemli bağlantıları olduğu tespit edilmiştir. Bunların yanısıra beyindeki dopamin reseptör yoğunluğu ve dağılımının uyusturucu bağımlılığında da önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla bu hastalıkları ve tedavilerini araştırmak için beyindeki dopamin reseptörlerinin yoğunluğunu ve dağılımını görüntülemek gerekmektedir. Bu reseptörleri girişimsel olmayan yöntemlerle görüntülemek için vücuda radyoaktif izleyici sırınga edilir. Radyoaktif izleyiciler beyine ulaştığında buradaki reseptörlere bağlanarak nükleer bozulmaya başlarlar. Bu bozulma sonucu oluşan sinyaller pozitron saçılımlı tomografi (PET) vasıtasıyla toplanarak reseptör yoğunluk görüntüleri oluşturulabilir. Daha çok sinyal toplanan bölgeler daha çok radyoaktif izleyicinin toplandığı ve dolayısıyla daha fazla reseptör yoğunluğuna sahip bölgelerdir. Fakat PET ile toplanan sinyaller bölgeden gelen saçılım sayısı olup, reseptör yoğunluğu ile doğrudan orantılı değildir. Reseptör yoğunluğunun kestirilebilmesi için fizyolojik modeller kullanılması gerekmektedir. Bu amaç için sıkça kullanılan fizyolojik modellerden bir tanesi de kompartman modelleridir [2, 3]. Reseptör yoğunlukları fizyolojik modelin parametrelerinden hesaplanabilir. Kompartman modelleri kullanılarak radyoaktif izleyicinin kinetik karakteristikleri çözümlenebilir. Kinetik bilgilerinin toplanabilmesi için toplanan verinin zaman dilimlerine bölünmesi gerekir. Bu bölünme işlemi zaten düşük sinyal-gürültü oranına sahip PET verisinin daha da düşük sinyal-gürültü oranına sahip veri gruplarına dönüşmesine sebep olur. Bu zamanda bölünmüş verinin bölütlerinin birbirlerinden bağımsız işlenmesi az doğrulukta ve yüksek uzaysal değişime sahip parametre kestirimlerine sebep olur. Bu sorunu kısmen de olsa aşabilmek için fizyolojik benzerliğe sahip bölgelerin benzer reseptör yoğunluğu olduğu varsayılır ve fizyolojik olarak benzer görüntü öğeleri kümelendir. Herbir kümeye ait zaman cevabı bu kümedeki görüntü öğelerinin zaman cevaplarının ortalamasını alarak hesaplanır. Bu ortalama işlemi sinyal-gürültü oranını kısmen de olsa iyileştirerek kestirimin doğruluğunu artırır. Bu yöntemle ilgi bölgesi çözümlemesi adı verilir. İlgi bölgesi çözümlemesi herbir bölge için tek bir yoğunluk kestirimi vereceğinden, bu yöntem ile dopamin reseptörlerinin dağılım görüntüleri oluşturulamaz. Reseptör görüntülerinin oluşturulabilmeleri için bölünmüş veriyi işlerken zaman boyutunu da göz önüne alan yöntemler geliştirilmiştir [4, 5, 6, 7]. Yakın zamanda geliştirdiğimiz bir yöntem, PET verisinin tamamını kullanarak kompartman model parametre-



Şekil 1: 3-dokulu kompartıman modeli.

trelerini hesaplayabilmektedir [1]. Bu bildiride bu yöntemin D2 dopamin reseptör yoğunluklarının görüntülenmesinde nasıl kullanılacağını ve sonuçlarını göstermekteyiz.

2. Kompartıman Modelleri ile Reseptör Yoğunluğunun Görüntülenmesi

Reseptör yoğunluklarının görüntülenmesinde genellikle şekil 1'de gösterilen 3-dokulu kompartıman modelleri kullanılır. Bu şekilde gösterilen modelde C_P plazmada bulunan radyoaktif izleyicinin molar yoğunluğunu, C_F doku içerisinde reseptörlere bağlanmamış halde bulunan radyoaktif izleyicinin molar yoğunluğunu, C_B doku içerisinde D2 dopamin reseptörüne bağlanmış halde bulunan radyoaktif izleyicinin molar yoğunluğunu, ve C_{NS} doku içerisinde D2 dışındaki diğer reseptörlere bağlanmış olan radyoaktif izleyicinin molar yoğunluğunu ifade eder. Bu model ile sinyali oluşturan radyoaktif izleyicinin bozulumundan reseptör yoğunluğunu kestirebilmek mümkündür. Bu modelin parametreleri $k_1, k_2, k_3, k_4, k_5,$ ve k_6 olup, kompartımanlar arası radyoaktif izleyici aktarım hızını 1/dakika cinsinden ifade eder. Bu bildiride kullandığımız radyoaktif izleyici 18F-fallypride olup, bu izleyici D2 reseptörü haricindeki diğer reseptörlere bağlantısının ihmal edilecek derece düşük olduğu tespit edilmiştir [8]. Bu sebeple yukarıda bahsedilen k_5 ve k_6 parametrelerinin değerleri sıfır kabul edilebilir. Bu varsayım ile kullandığımız model 2-dokulu kompartıman modeline denktir. Bu denk modelin belirtilen parametreleri dışında bağlantı potansiyeli (BP) ve dağılımın toplam hacmi (VD) adı verilen iki ek parametresi daha vardır. Bu ek parametreler yukarıda belirtilen $k_1, k_2, k_3,$ ve k_4 parametrelerinden şu şekilde hesaplanabilir;

$$BP = \frac{k_3}{k_4} \quad (1)$$

$$VD = \frac{k_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right). \quad (2)$$

Bağlantı potansiyeli parametresi reseptör yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Dağılımın toplam hacmi parametresi ise yataşkın halde radyoaktif izleyicinin plazma ile doku arasında ne şekilde dağıldığını ifade eder. Plazmadaki radyoaktif izleyici konsantrasyonunun tüm beyin için yaklaşık aynı olduğu varsayılar, tarama sırasında ana arterlerden örneklenen plazmadan doğrudan ölçülür veya yöntemin içine ilave bir parametre olarak eklenebilir [9]. Bu bildiride kullanılan veri için örneklenmiş ve ölçülmüş plazma radyoaktif izleyici kon-

santrasyon değerleri bulunmaktadır. Modelin parametreleri ise herbir görüntü elemanı için farklı değerlerde olacaktır. Bu varsayımları kullanarak herbir görüntü elemanı için aşağıdaki adi türevsel denklemler yazılabilir:

$$\frac{dC_F(s, t)}{dt} = k_{1s}C_P(t) - (k_{2s} + k_{3s})C_F(s, t) + k_{4s}C_B(s, t) \quad (3)$$

$$\frac{dC_B(s, t)}{dt} = k_{3s}C_F(s, t) - k_{4s}C_B(s, t) \quad (4)$$

Eğer $C_P(t)$ biliniyorsa $C_F(s, t)$ ve $C_B(s, t)$ (3) ve (4)'de ifade edilen adi türevsel denklemlerin çözümüyle bulunabilir.

Matematiksel ifadelerin sadeliği için şu tanımlamaları yapalım: $\varphi_s = [k_{1s}, k_{2s}, k_{3s}, k_{4s}]$ sinci görüntü elemanın parametreleri, N toplam görüntü elemanı sayısı, ve $\varphi = [\varphi_0, \varphi_1, \dots, \varphi_{N-1}]$ parametre görüntüsü olsun. Bu gösterimler kullanılarak t zamanında s inci görüntü elemanının toplam aktivite konsantrasyonu (nCi/ml)

$$f(\varphi_s, t) = (1 - V_B)[C_F(s, t) + C_B(s, t)]S_A e^{-\lambda t} + V_B C_{WB}(t). \quad (5)$$

Bu eşitlikte S_A başlangıçtaki aktiviteyi, λ izotopun yarı ömrünü, V_B dokuda bulunan plazma miktarını, ve C_{WB} kandaki toplam izleyici aktivitesini ifade eder.

3. Doğrudan Kestirim Yöntemi

Doğrudan kestirim yöntemi PET verisinin tamamını kullanarak parametre görüntülerini sinogramlardan doğrudan kestiren bir yöntemdir. K , verinin toplandığı zaman dilimi sayısını, ve t_0, t_1, \dots, t_{K-1} bu dilimlerinin orta zaman noktaları olsun. Görüntü elemanlarından s 'nin bu zaman dilimlerinde yaptığı saçılım miktarını ise aşağıdaki şekilde ifade edelim.

$$f(\varphi_s) = [f(t_0, \varphi_s), f(t_1, \varphi_s), \dots, f(t_{K-1}, \varphi_s)]^T. \quad (6)$$

Tüm görüntü elemanlarının tüm zamanlarda yaptığı saçılım miktarını ise

$$F(\varphi) = [f(\varphi_0), f(\varphi_1), \dots, f(\varphi_{N-1})] \quad (7)$$

ile gösterilsin. Eğer φ ve $F(\varphi)$ değerleri biliniyorsa, sinogram ölçümlerinin logaritmik olabilirliği hesaplanabilir. Bu hesaplama için sinogramdaki tüm ölçüm değerlerinin bağımsız Poisson dağılımına sahip olduğu varsayılabilir. Parametrik görüntü, φ , biliniyorsa logaritmik olabilirlik şu şekilde hesaplanır:

$$LL(Y|\varphi) = \sum_{k=0}^{K-1} \sum_{m=0}^{M-1} Y_{mk} \log(A_{m*} F(\varphi, t_k)) - (A_{m*} F(\varphi, t_k)) - \log(Y_{mk}!). \quad (8)$$

Bu eşitlikte Y_{mk} m -inci PET detektör çiftinin k -inci zaman diliminde topladığı saçılım sayısını, A_{m*} ise izdüşüm matrisinin m nci sütununu ifade etmektedir. Logaritmik olabilirliği kullanarak aşağıda gösterilen ceza fonksiyonu elde edilebilir.

$$C(Y|\varphi) = -LL(Y|\varphi) + S(\varphi). \quad (9)$$

Bu eşitlikteki $S(\varphi)$ bir kararlılık fonksiyonudur. Uzaysal olarak yüksek değişim gösteren kestirimleri cezalandırarak, daha az değişim gösteren kestirimlerin seçilmesini sağlar. Bu kararlılık fonksiyonu, parametre için varsaydığımız önsel dağılımdan elde edilir. Parametrik görüntünün Gibbs dağılımına sahip Gauss-Markov rasgele alanı olarak modellenebileceğini varsayabiliriz. Bu varsayımına dayanarak, Gibbs dağılımının eksi logaritmasını kararlılık fonksiyonu olarak kullanabiliriz.

$$S(\varphi) = \sum_{\{s,r\} \in \mathcal{N}} g_{s-r} \|T(\varphi_s) - T(\varphi_r)\|_W^2. \quad (10)$$

Bu eşitlikte \mathcal{N} komşu görüntü elemanlarının oluşturduğu seti, g_{s-r} ise s -inci ve r -inci görüntü elemanını birbirine bağlayan katsayıyı, W köşesal ağırlıklandırma matrisini, ve $T(\cdot)$ ise herhangi bir dönüşüm matrisini ifade eder. Uygun bir dönüşüm matrisi ile fizyolojik olarak daha anlamlı parametrelerin uzaysal dağılımları da kararlı hale getirilebilir.

Bu çerçevede, parametre görüntüsü şu şekilde oluşturulur.

$$\hat{\varphi} = \arg \min_{\varphi} C(Y|\varphi). \quad (11)$$

Bu optimizasyon probleminin çözümü için parametrik yinelemeli kordinat azaltımı yöntemi adı verdiğimiz yöntem kullanılır [1].

4. Verinin Toplanması

Sağlıklı bir rhesus maymunu (*macaca mulatta*) EXACT HR+ tarayıcısı kullanılarak 3 boyutlu moda taranmıştır. 5 dakikalık transmisyon taraması $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{G}$ çubuğu kullanılarak radyoaktif izleyicinin şırınga edilmesinden önce gerçekleştirilmiştir. Veri 40 zaman dilimi olacak şekilde 6×0.5 dak., 7×1 dak., 5×2 dak., 4×5 dak., ve 18×10 dak. sürelerince toplanmıştır. Toplam tarama süresi 220 dakikadır.

Toplanan veriye tesadüfler, ölü zaman, saçılım, zayıflama ve normalleştirme düzeltmeleri uygulanmıştır. Veri daha sonra Fourier düzenlemesi ile 2 boyutlu hale getirilmiştir [10].

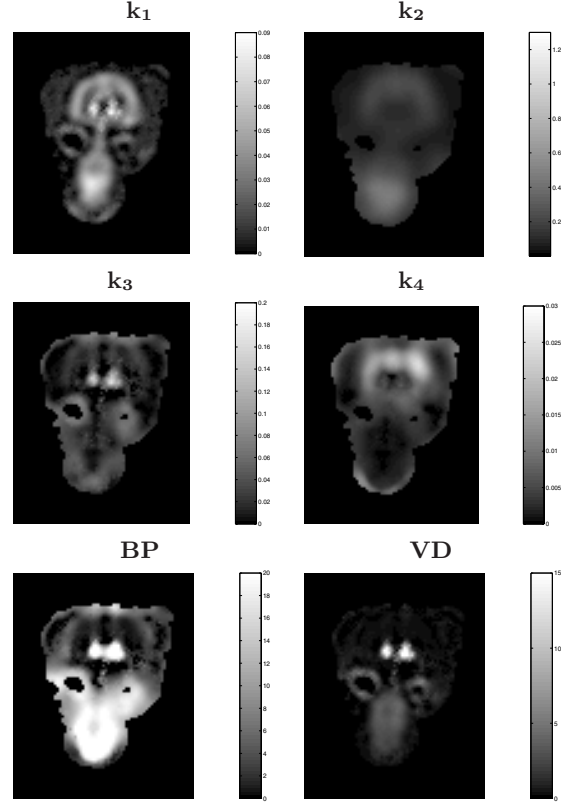
Arterden alınan plazma örneklerindeki ^{18}F -fallypride yoğunluğu düzenli olarak ölçülmüştür [11].

5. Tartışma

Parametrik görüntülerin oluşturulması için iki dilim seçilmiştir. Bu dilimler 25 ve 33üncü dilimlerdir. Bu dilimlerin seçilme sebebi D2 reseptörlerinin yoğun olduğu striatum ve amygdala bölgelerini içermeleridir.

Şekil 2 ve 3'de sırasıyla 25nci ve 33üncü dilimlerden elde edilen parametre görüntüleri gösterilmektedir. İki dilimin parametre görüntülerini oluşturmak için aynı parametreler kullanılmıştır.

Bu dilimlerdeki D2 dopamin reseptör yoğunluk görüntüleri ise şekil 4'de gösterilmektedir. Bu şekiller üzerinde striatum ve amygdala bölgeleri işaretlenmiş olup bu bölgelerdeki D2 reseptör sayısının diğer bölgelere nazaran daha fazla olduğu görülmektedir. Görüntülerdeki değerlerin doğruluğunu hala araştırmaktayız. Ön araştırmalarımız bu görüntülerde elde ettiğimiz değerlerin geleneksel yöntemlerle elde edilen değerlerle tutarlı olduğunu göstermiştir [12].



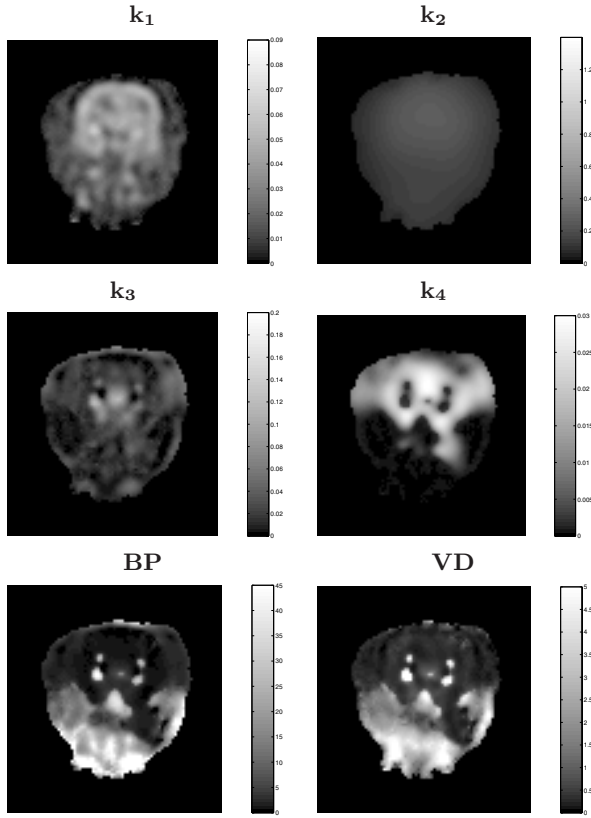
Şekil 2: 25inci dilimden elde edilmiş doğrudan kestirilmiş parametre görüntüsü.

6. Sonuç

Bu bildiriye maymun beynindeki D2 reseptörlerinin yoğunluk görüntülerinin doğrudan parametre kestirimi yöntemi kullanılarak nasıl oluşturulacağı anlatılmıştır. D2 reseptör yoğunlukları maymun beyninin iki dilimi için görüntülenmiştir. Görsel olarak doğru görünen bu görüntülerin değer olarak doğrulanması gerekmektedir. Geleneksel ilgi alanı yöntemleri ile yaptığımız ön karşılaştırmalarda elde ettiğimiz görüntü değerlerinin doğru olduğu gözlenmiştir.

7. Kaynakça

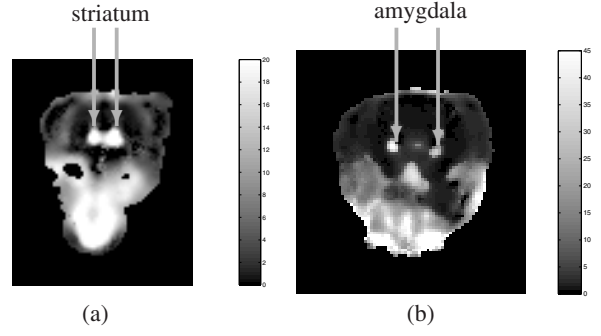
- [1] Mustafa E. Kamasak, Charles A. Bouman, Evan D. Morris, and Ken Sauer, "Direct reconstruction of kinetic parameter images from dynamic PET data," *IEEE Trans. on Medical Imaging*, vol. 24, no. 5, pp. 636–650, May 2005.
- [2] R. E. Carson, "Tracer kinetic modeling in PET," in *Positron Emission Tomography, Basic Science and Clinical Practice*, P. E. Valk, D. L. Bailey, D. W. Townsend, and M. N. Maisey, Eds. Springer, London, 2002.
- [3] E. D. Morris, C. J. Endres, K. C. Schmidt, B. T. Christian, R. F. Muzic Jr., and R. E. Fisher, "Kinetic modeling in PET," in *Emission Tomography: The Fundamentals of*



Şekil 3: 33üncü dilimden elde edilmiş doğrudan kestirilmiş parametre görüntüsü.

PET and SPECT, M. Wernick and J. Aarsvold, Eds., chapter 23. Academic Press, San Diego, 2004.

- [4] Thomas E. Nichols, Jinyi Qi, Evren Asma, and Richard M. Leahy, "Spatiotemporal reconstruction of list-mode PET data," *IEEE Trans. on Medical Imaging*, vol. 21, no. 4, pp. 396–404, 2002.
- [5] Miles N. Wernick, E. James Infusino, and Milos Milosevic, "Fast spatio-temporal image reconstruction for dynamic PET," *IEEE Trans. on Medical Imaging*, vol. 18, no. 3, pp. 185–195, March 1999.
- [6] Y. Zhou and S. C. Huang, "Linear ridge regression with spatial constraint for generation of parametric images in dynamic positron emission tomography studies," *IEEE Trans. on Nuclear Science*, vol. 48, no. 1, pp. 125–130, 2001.
- [7] Richard E. Carson and Kenneth Lange, "The EM parametric image reconstruction algorithm," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 80, no. 389, pp. 20–22, 1985.
- [8] Mark Slifstein, Dah-Ren Hwang, Yiyun Huang, Ningning Guo, Yasuhiko Sudo, Raj Narendran, Peter Talbot, and Marc Laruelle, "In vivo affinity of ^{18}F fallypride for striatal and extrastriatal dopamine d2 receptors in nonhuman primates," *Psychopharmacology*, no. 175, pp. 274–286, 2004.



Şekil 4: D2 dopamin reseptör yoğunlukları (a)25inci dilim (b) 33üncü dilim.

- [9] Mustafa E. Kamasak, Charles A. Bouman, Evan D. Morris, and Ken Sauer, "Reconstruction of kinetic parameter images directly from dynamic PET sinograms," in *Proc. of SPIE Conf. on Medical Imaging: Image Processing*, San Diego, CA, February 12-17 2005, vol. 5747, pp. 400–412.
- [10] Michel Defrise, Paul Kinahan, David Townsend, Christian Michel, Merence Sibomana, and Danny Newport, "Exact and approximate rebinning algorithms for 3D PET data," *IEEE Trans. on Medical Imaging*, vol. 16, no. 2, pp. 145–158, 1997.
- [11] Bradley T. Christian, Tanjore K. Narayanan, Bingzhi Shi, and Jogeshwar Mukherjee, "Quantitation of striatal and extrastriatal D-2 dopamine receptors using PET imaging of ^{18}F fallypride in nonhuman primates," *Synapse*, vol. 38, no. 1, pp. 71–79, October 2000.
- [12] B. T. Christian, T. Narayanan, B. Shi, E. D. Morris, J. Mantil, and J. Mukherjee, "Measuring the in vivo binding parameters of [^{18}F]fallypride in monkeys using a PET multiple-injection protocol," *Journal of Cereb. Blood Flow and Metab.*, vol. 24, no. 3, pp. 309–322, 2004.