

Dinamik PET için Kinetik Parametre Kestirimlerinin Analizi

Analysis of Kinetic Parameter Estimates for Dynamic PET

Mustafa E. Kamaşak

Bilgisayar Müh. Böl.
İstanbul Teknik Üniversitesi
kamasak@itu.edu.tr

ÖZETÇE

Bu çalışmada dinamik PET ile yapılan görüntülemeye kullanılan kompartman modellerine ait kinetik parametrelerin kestirimindeki yanlılık (bias) ve değişiminin (variance) analitik olarak incelenebilmesi için matematiksel bir çerçeveyin geliştirilmesidir. Parametrelerin kestiriminde kapalı fonksiyon kullanıldığı için yanlılık ve değişiminin analizi için kesin bir denklem bulunması kolay değildir. Geliştirilen matematiksel çerçeve ile Monte Carlo benzetimlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Sinyaldeki gürültünün aşırı yüksek olmadığı durumlarda % 10 altında bir hata ile yanlılık ve değişiminin hesaplanabildiği sonucuna varılmıştır.¹

ABSTRACT

In this work, a mathematical framework is developed for analytical investigation of bias and variance in kinetic parameter estimation of compartment models for dynamic PET imaging. As implicit functions are used for kinetic parameter estimation, an open form equation cannot be derived for bias and variance. The results of the developed framework is compared against Monte Carlo simulations. Bias and variance in the kinetic parameter estimations can be computed within 10 % accuracy, if the noise in time activity curves is not very high.

1. Giriş

Pozitron saçılımlı tomografi (PET) canlı içerisindeki kimyasal aktiviteleri (fizyolojiyi) görüntülemek ve bu aktivite hakkında bilgi çıkartmak için kullanılır. Uygulamaya bağlı olarak bazen izleyicinin canlı içerisindeki nihai dağılımı görüntülenmek istenir. Bu görüntülemeye durağan (statik) PET görüntülemesi adı verilmektedir. Bazı uygulamalarda izleyicinin canlı içerisindeki dağılım süreci görüntülenmek istenir. Bu görüntüleme yöntemine değişken (dinamik) PET görüntüleme adı verilir. Buradaki amaç dağılım süreci kullanılarak fizyoloji hakkında bilgi edinmektir. Dağılım sürecinin izlenebilmesi için dağılımın zaman içerisindeki değişiminin incelenmesi gerekmektedir. Dağılımın zaman içerisinde nasıl değiştiğinin ölçülebilmesi için canlıya izleyici enjekte edilir edilmez sinyaller kayıt edilmeye başlanır. Toplanan sinyaller zaman aralıklarına bölünerek, her zaman aralığı için görüntüler geri çatılır. Böylelikle izleyici yoğunluğunun canlı içerisindeki dağılım süreci elde edilir.

Bu uygulamadaki en büyük problem toplanan sinyallerin zaman aralıklarına bölünmesindedir. Sinyallerin kısa aralıklara bölünmesi her zaman aralığındaki sinyal-gürültü oranının düşmesine sebep olmaktadır. Öte yandan zaman aralıklarının büyütülmesi sinyal-gürültü oranını artırmasına rağmen elde edilen görüntülerdeki zaman çözünürlüğünü azaltmaktadır. İzleyicinin enjekte edilmesinden hemen sonra dağılımın hızlı değişeceği öngörüldüğünden kısa zaman aralıkları kullanılır. Daha sonra dağılım hızı yavaşlayacağından dolayı zaman aralıkları büyütülür.

İzleyici yoğunluğunun zaman içerisindeki değişiminin oluşturduğu veriye zaman-aktivite eğrisi (time activity curve - TAC) adı verilmektedir. Canlı fizyolojisi hakkında bilgi elde edilmesi için değişken PET görüntüleme ile elde edilen zaman aktivite eğrileri uygun şekilde modellenerek fizyolojik parametreler hesaplanır. Farklı birçok model türü geliştirilmesine rağmen [1, 2] en sık kullanılan model türü kompartman modelleridir.

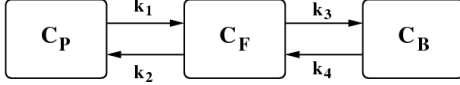
2. Kompartman Modelleri

Kompartman modellerinde amaç görüntülen bir piksel içerisindeki fizyolojiyi farklı kompartmanlar ve bu kompartmanlar arasındaki izleyici geçiş hızları ile modellemektir. Model içerisindeki her kompartman izleyicinin bulunduğu farklı fiziksel ortamları (plazma, doku vs.) veya farklı kimyasal durumları (metabolize edilmiş, metabolize edilmemiş vs.) temsil etmektedir. Takip edilen fizyolojinin karmaşıklığına bağlı olarak daha fazla sayıda kompartman kullanılması gerekmektedir. Bu kompartmanlar arasındaki parametreler ise kompartmanlar arasındaki izleyici akışının hızını ifade etmektedir. Bu geçiş parametrelerine ise kinetik parametreler adı verilmektedir.

Şekil 1'de 3 farklı kompartmana sahip bir model gösterilmektedir. Bu model farklı fizyolojilerin incelenmesi için kullanılmasına rağmen genellikle ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose izleyicisi ile yapılan onkolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu çalışmada 2 doku kompartmanlı model kullanılmıştır. Bu modelin seçilmesindeki sebep kinetik parametrelerinin analitik yöntemlerle hesaplanabildiği en karışık model olmasıdır.

¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose izleyicisi ile yapılan çalışmalarda Şekil 1'de gösterilen model kullanılmaktadır. Bu modelde 2 doku kompartmanı bulunmasından dolayı 2-doku kompartmanlı model şeklinde adlandırılmaktadır. Bu modelde; C_p kompartman plazma içerisindeki izleyici yoğunluğunu,

¹Bu çalışma 109E229 numaralı TÜBİTAK Kariyer projesi desteği ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1: 2 doku kompartımanlı 4 parametrelilik model.

C_F kompartıman doku içerisinde bulunan fakat metabolize edilmemiş izleyici yoğunluğunu, C_B kompartıman ise doku içerisinde metabolize edilmiş olan izleyici yoğunluğunu göstermektedir. Bu kullanımda Şekil 1'de gösterilen geçiş hız parametrelerinden k_1 plazmadan dokuya geçen izleyicinin geçiş hızını, k_2 dokudan plazmaya geçen izleyicinin geçiş hızını, k_3 dokuda metabolizma olan izleyicinin metabolizasyon hızını, k_4 dokuda metabolizma olan izleyicinin de-metabolizasyon hızını, (1/dakika cinsinden) göstermektedir.

Plazma içerisindeki izleyici yoğunluğu (C_P) canlının atar damarlarından alınan plazma örneklerinden ölçülmektedir.

2-doku parametrelilik modelde bulunan kompartımanlar içerisindeki izleyici yoğunluğunun zaman ve piksellere bağlı olarak değişimini şu şekilde ifade edebiliriz:

$$\begin{aligned} \frac{dC_F(t)}{dt} &= k_1 C_P(t) - (k_2 + k_3) C_F(t) + k_4 C_B(t) \quad (1) \\ \frac{dC_B(t)}{dt} &= k_3 C_F(t) - k_4 C_B(t). \quad (2) \end{aligned}$$

Bu eşitlikte t zaman değişkenini göstermektedir.

Bu adi türevsel denklemler çözüldüğü zaman, doku kompartımanlarındaki izleyici yoğunluğunun zamansal değişimi elde edilebilir.

2.1. Kinetik Parametrelerin Dolaylı Kestirimi

Dolaylı kestirimde kinetik parametreler iki basamakta kestirilirler. PET cihazından toplanarak zamanlara ayrılmış veriler birbirlerinden bağımsız olarak geri çatılarak zaman eğrileri elde edilir. Belirli bir pikselin tüm zamandaki değerleri birleştirilerek o piksele ait zaman aktivite eğrisi elde edilir.

Elde edilen zaman aktivite eğrisi ile model çıktısı kullanılarak elde edilecek en basit kestirim yöntemi eğri ile model çıktısı arasındaki karesel farkı en aza indirecek kinetik parametreleri bulmaktır.

$$\begin{aligned} \hat{\theta} &= \arg \min_{\theta \geq 0} (x - f(\theta))^T W (x - f(\theta)) \quad (3) \\ &= \arg \min_{\theta \geq 0} \|x - f(\theta)\|_W^2 \end{aligned}$$

Bu denklemde θ kompartıman modelinin kinetik parametrelerini, x piksele ait zaman aktivite eğrisini, $f(\cdot)$ ise modeli temsil eden fonksiyonu göstermektedir. Bu denklemde W değişkeni köşegenel (diagonal) bir matris olup, köşegenlerinin değeri farkların karelerine atanan ağırlık değerlerinden oluşur.

3. Yöntem

Dolaylı parametre kestirimlerindeki yanlışlık ve değişiminin analitik yöntemlerle hesaplanabilmesi kestirilen parametrelerin güvenilirliği açısından önemlidir. Yanlılık ve değişinti analizi için genellikle Monte-Carlo benzetimleri veya benzer sayısal yöntemler kullanılmaktadır. Bu sayısal yöntemlerin ve benzetimlerin çalıştırılması uzun zaman alabilmektedir. Dolayısı ile

analitik olarak çok kısa zamanda hesaplanabilecek yanlışlık ve değişinti analize ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kısımda Denklem (3) kullanılarak yapılan dolaylı parametre kestirimlerindeki yanlışlık (bias) ve değişintinin (variance) nasıl hesaplanabileceği anlatılacaktır.

3.1. Yanlılığın Analitik Olarak Hesaplanması

Dolaylı parametre kestirimde Denklem (3)'de gösterilen zaman-aktivite eğrisi ile model çıktısı arasındaki farkların karelerinin ağırlıklı toplamını en aza indirgeyen parametrelerin hesaplanması amaçlanır. Bu sebeple Denklem (4)'de gösterildiği gibi açık bir kestirim fonksiyonu bulunmamaktadır.

$$\hat{\theta} = h(x) \quad (4)$$

Fakat literatürde yapılan çalışmalarda parametre kestirimlerindeki yanlışlık ve değişintinin hesaplanabilmesi için $h(\cdot)$ fonksiyonunun bilinmesine gerek olmadığını sadece belirli noktadaki türevinin bilinmesinin yeterli olacağı belirlenmiştir. Bu türevlerin bulunması için kapalı fonksiyon kuramı (implicit function theory) kullanılmaktadır [3].

Yanlılık analizi için $h(\cdot)$ fonksiyonunun gerçek parametre değerleri etrafında birinci dereceden Taylor açılımı yapılmaktadır.

$$\begin{aligned} \hat{\theta} &= h(x) \\ &\approx h(x^t) + \nabla h(x^t)(x - x^t) \quad (5) \end{aligned}$$

Denklem (5)'de kapalı $h(\cdot)$ fonksiyonunun gerçek parametre değerleri etrafındaki birinci dereceden yaklaşımı gösterilmektedir. Bu denklemde, x^t gerçek zaman-aktivite eğrisini ifade etmektedir. Bunun yanı sıra, $\nabla h(x^t)$ ise $h(\cdot)$ fonksiyonunun birinci türevinin x^t noktasındaki değerini ifade etmektedir. Gerçek zaman-aktivite eğrisinden hesaplanan kinetik parametrelerin gerçek parametre değerlerine eşit olacağı varsayılırsa Denklem (5) şu şekilde yeniden düzenlenebilir:

$$\hat{\theta} - \theta^t \approx \nabla h(x^t)(x - x^t) \quad (6)$$

Denklemin her iki tarafının da beklenen değeri alındığı zaman kinetik parametre kestirimlerindeki yanlışlık değeri için aşağıdaki formüle ulaşılır.

$$\begin{aligned} E\{\hat{\theta} - \theta^t\} &\approx E\{\nabla h(x^t)(x - x^t)\} \\ E\{\hat{\theta}\} - \theta^t &\approx \nabla h(x^t)(E\{x\} - x^t) \\ b_\theta &\approx \nabla h(x^t)b_x \quad (7) \end{aligned}$$

3.2. Değişintinin Analitik Olarak Hesaplanması

Denklem (6) kullanılarak değişinti şu şekilde elde edilir:

$$(\hat{\theta} - \theta^t)(\hat{\theta} - \theta^t)^T \approx \nabla h(x^t)(x - x^t)(x - x^t)^T \nabla h(x^t)^T \quad (8)$$

$$E\{(\hat{\theta} - \theta^t)(\hat{\theta} - \theta^t)^T\} \approx \nabla h(x^t)E\{(x - x^t)(x - x^t)^T\} \nabla h(x^t)^T \quad (9)$$

Bu denklemde x^t yerine $\bar{x} - b_x$ kullanıldığı zaman ($\bar{x} = E\{x\}$):

$$\begin{aligned} E\{(x - x^t)(x - x^t)^T\} &= E\{(x - \bar{x})(x - \bar{x})^T + 2(x - \bar{x})b_x^T + b_x b_x^T\} \\ &= \text{Cov}_x + b_x b_x^T \quad (10) \end{aligned}$$

Benzer şekilde:

$$E\{(\hat{\theta} - \theta^t)(\hat{\theta} - \theta^t)^T\} = \text{Cov}_\theta + b_\theta b_\theta^T \quad (11)$$

Denklemler (7), (10) ve (11) kullanılarak kinetik parametre kestirimi değışintisi řu şekilde bulunur:

$$\begin{aligned} \text{Cov}_\theta &\approx \nabla h(x^t)(\text{Cov}_x + b_x b_x^T)\nabla h(x^t)^T - b_\theta b_\theta^T \quad (12) \\ &\approx \nabla h(x^t)(\text{Cov}_x + b_x b_x^T)\nabla h(x^t)^T \\ &\quad - \nabla h(x^t)b_x b_x^T \nabla h(x^t)^T \\ &\approx \nabla h(x^t)\text{Cov}_x \nabla h(x^t)^T \quad (13) \end{aligned}$$

3.3. Kapalı Fonksiyon Türevinin Hesaplanması

Görüldüğü üzere hem yanlılık hem de değışinti hesabında $h(\cdot)$ fonksiyonunun türevi kullanılmaktadır. Fakat bu türevin sadece bir noktadaki değeri kullanılmaktadır. Dolayısı ile $h(x^t)$ değeri hesaplanması yeterli olacaktır. Daha önce bahsedildiği üzere, $h(\cdot)$ fonksiyonu gerçekte var olmayan ve olduğunu var saydığımız bir kestirim fonksiyonudur. Gerçekte kullanılan Denklem (3)'de verilen maliyet fonksiyonudur. Bu maliyet fonksiyonunu řu şekilde ifade edersek

$$\Phi(\theta, x) = \arg \min_{\theta \geq 0} \|x - f(\theta)\|_W^2 \quad (14)$$

maliyet fonksiyonun θ' 'ye göre olan türevinin θ^t noktasındaki değeri 0 olması gerekmektedir. Zira, bu noktada Denklem (14)'da verilen maliyet alabileceği en küçük değeri olan 0 değeri alarak en aza indirgenmiş olmaktadır. Maliyet fonksiyonunun en düşük değere sahip olduğu noktada bu fonksiyonun kinetik parametrelere göre türevi 0 olması gerekmektedir:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \Phi(\theta, x) \Big|_{\theta=\theta^t} = 0 \quad (15)$$

Yani

$$\frac{\partial}{\partial \theta_p} \Phi(h(x), x) \Big|_{\theta_p=\theta_p^t} = 0 \quad p=1, 2, \dots, P \quad (16)$$

Benzer şekilde Denklem (16)'ın zaman aktivite eğrisi üzerindeki değere göre türevini alırsak

$$\left\{ \sum_{r=1}^P \frac{\partial^2}{\partial \theta_p \partial \theta_r} \Phi(\theta, x) \frac{\partial}{\partial x_n} h(x) + \frac{\partial^2}{\partial \theta_p \partial x_n} \Phi(\theta, x) \right\} \Big|_{\theta=\theta^t} = 0$$

Notasyonu basitleştirmek için řu tanımları yaparsak $\nabla^{20} \triangleq \frac{\partial^2}{\partial \theta_p \partial \theta_r}$, $\nabla^{11} \triangleq \frac{\partial^2}{\partial \theta_p \partial x_n}$ aşağıdaki denklem elde edilir:

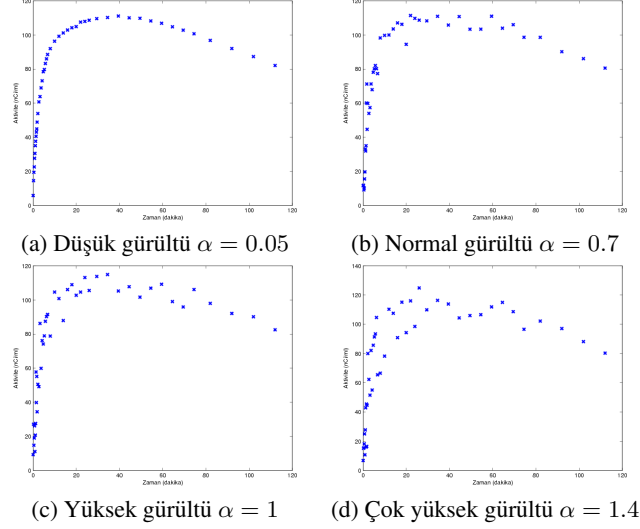
$$\nabla^{20} \Phi(\theta^t, x^t) \nabla h(x^t) + \nabla^{11} \Phi(\theta^t, x^t) = 0 \quad (17)$$

Buradan da $h(\cdot)$ fonksiyonunun türevinin x^t noktasındaki değeri elde edilmiş olur.

$$\nabla h(x^t) = -[\nabla^{20} \Phi(\theta^t, x^t)]^{-1} \nabla^{11} \Phi(\theta^t, x^t) \quad (18)$$

$\nabla^{20} \Phi(\theta^t, x^t)$ ve $\nabla^{11} \Phi(\theta^t, x^t)$ elamanları řu şekilde bulunur:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \Phi(\theta^t, x^t) &= 2 \frac{\partial f(\theta)^T}{\partial \theta_j} W \frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_i} \\ &\quad - 2(x - f(\theta))^T W \frac{\partial^2 f(\theta)}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \\ &= 2 \frac{\partial f(\theta)^T}{\partial \theta_j} W \frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_i} \quad (19) \end{aligned}$$



Şekil 2: Farklı sinyal gürültü oranlarına sahip zaman aktivite eğrileri.

ve

$$\frac{\partial^2}{\partial \theta_i \partial x_n} \Phi(\theta^t, x^t) = -2W \frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_i} \quad (20)$$

Notasyonu daha basitleştirmek için aşağıdaki şekilde bir hassasiyet matrisi tanımlanabilir:

$$S = \left[\frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_1}, \frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_2}, \dots, \frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_P} \right] \quad (21)$$

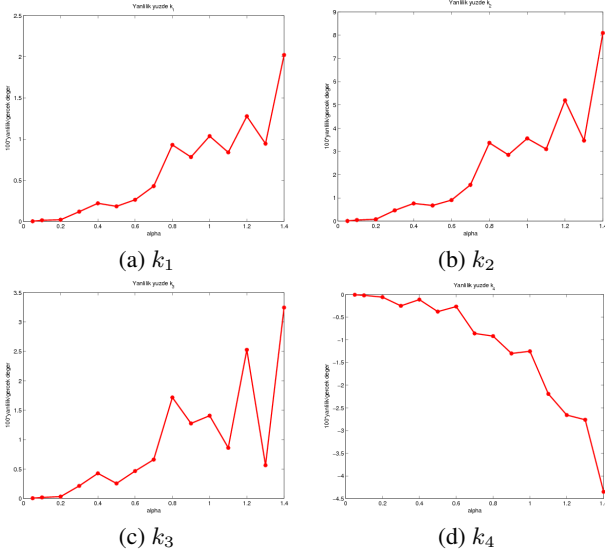
$S \in \mathcal{R}^{N \times P}$ matrisi zaman aktivite eğrisindeki noktaların kinetik parametrelere göre hassasiyetlerini ifade etmektedir. Denklem (18), (19), (20) ve (21) birleştirildiğinde, $h(\cdot)$ fonksiyonunun x^t noktasındaki türevi řu şekilde yazılabilir:

$$\nabla h(x^t) = (S^T W S)^{-1} S^T W^T \quad (22)$$

4. Doğrulama Testleri

Denemelerde ise literatürde FDG modellerinde [4] beyin gri maddesindeki temsil eden kinetik parametreler kullanılmıştır. Bu kinetik parametrelerin değeri: $k_1 = 0.1020$, $k_2 = 0.1300$, $k_3 = 0.0620$, $k_4 = 0.0068$. Adi türevsel denlemlerin çözülmesi için Comkat [5] paket programının 3.2 versiyonu kullanılmıştır. Benzetimlerde kullanılan zaman aralıkları ise 12×10 saniye, 10×30 saniye, 10×2 dakika, 10×5 dakika ve 4×10 dakika olup, toplamda 46 zaman aralığı ve 117 dakika olmaktadır. Bu kinetik parametrelerin oluşturduğu zaman-aktivite eğrisinin üzerine sıfır ortalamalı ve değışik standart sapmaya sahip Gauss dağılımlı gürültü eklenmiştir. Eklenen gürültünün standart sapması $\alpha \sqrt{x/\Delta t}$ olacak şekilde ayarlanmıştır. Farklı sinyal gürültü oranlarına sahip zaman aktivite eğrileri Şekil 2'de gösterilmektedir.

Değışinti analizi için aynı şekilde her bir gürültü seviyesi için aynı ve bağımsız Gauss dağılımına sahip 100 farklı gürültü vektörü gerçekte zaman-aktivite eğrisine eklenmiştir. Bu şekilde elde edilmiş 100 farklı gürültüye sahip zaman-aktivite eğrilerinden kinetik parametreler kestirilmişlerdir. Kinetik parametrelerdeki değışinti bu 100 farklı kestirimden ölçülmüştür. Öte yandan kinetik parametrelerdeki değışinti



Şekil 3: Kinetik parametrelerdeki yanlışlık değerlerinin gerçek değerlerine göre olan yüzdesel farkı.

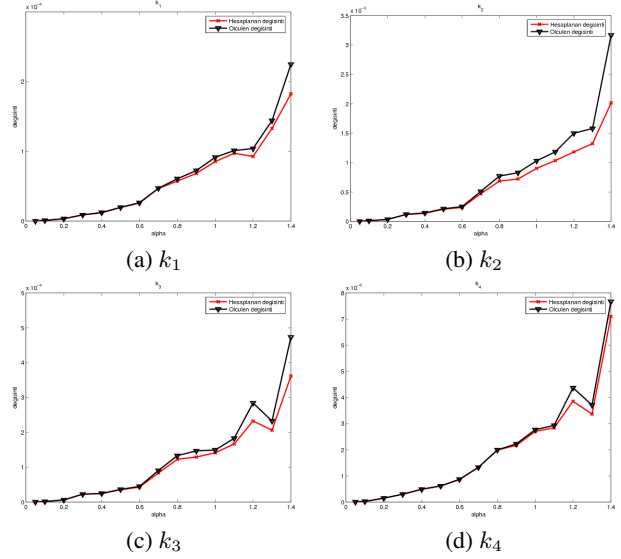
Kısım 3.2’de anlatıldığı şekilde hesaplanmıştır. Değişiminin değişik gürültü seviyelerinde ölçülen ve hesaplanan değerleri karşılaştırılmıştır.

Ölçülen ve hesaplanan yanlışlık değerlerinin gerçek kinetik parametreye olan yüzdesel değeri Şekil 3’de gösterilmektedir. Gürültünün oluşturuluş biçiminden dolayı zaman aktivite eğrilerinde herhangi bir yanlışlık bulunmamaktadır ($\bar{x} = x^t$). Dolayısı ile Denklem (7) gereği kestirilen kinetik parametrelerde yanlışlık bulunmaması gerekmektedir ($b_{\theta}^{estimated} = 0$). Halbuki, Şekil 3’de gösterilen yanlışlık değerleri incelendiğinde zaman aktivite eğrisindeki gürültü miktarının artması ile birlikte kestirilen kinetik parametrelerdeki yanlışlık miktarı giderek artmaktadır. Bunun sebebi, Denklem (5)’de yapılan birinci dereceden Taylor açılımının zaman aktivite eğrisinin değişintisi arttıkça yetersiz kalmasıdır. Buna rağmen incelenen gürültü aralığında yanlışlık değerindeki fark % 10 altında kalmaktadır.

Ölçülen ve hesaplanan değişinti değerleri Şekil 4’te gösterilmektedir. Şekillerden görüleceği üzere kinetik parametrelerdeki değişintinin yapılan benzetimlerdeki ölçülen değerleri ile Denklem (13) kullanılarak hesaplanan değerleri birbirlerine oldukça yakındır. Fakat artan gürültü ve düşen sinyal-gürültü oranı ile birlikte ölçülen ve hesaplanan değişinti değerleri arasındaki fark artmaktadır. İncelenen 4 kinetik parametre içerisinde en kötü sonuçları k_2 parametresi vermektedir. Bunun sebebinin k_2 parametresinin çok yüksek gürültü seviyesindeki yüksek yanlışlığı olabileceği düşünülmektedir.

5. Sonuç

Yapılan benzetim sonuçları gürültü seviyesinin artması ile birlikte yanlışlık ve değişintinin analitik olarak hesaplanan değeri ile sayısal yöntemler kullanılarak ölçülen değerleri arasındaki fark artmaktadır. Buna rağmen gerçek sinyallerde karşılaşılabilecek gürültü oranlarında ölçülen ve hesaplanan yanlışlık ve değişinti değerleri arasındaki fark % 10 değerini



Şekil 4: Kinetik parametrelerdeki değişinti değerlerinin ölçülen ve hesaplanan değerleri.

aşmamaktadır. Dolayısı ile geliştirilen matematiksel çerçeve kompartıman modellerindeki yanlışlık ve değişintinin analitik olarak hesaplanabilmesi için kullanılabilir niteliktedir.

6. KAYNAKÇA

- [1] 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.
- [2] 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 PET and SPECT*, M. Wernick and J. Aarsvold, Eds., chapter 23. Academic Press, San Diego, 2004.
- [3] Jeffrey A. Fessler, “Mean and variance of implicitly defined bias estimators (such as penalized maximum likelihood): applications to tomography,” *IEEE Trans. on Im. Proc.*, vol. 5, no. 3, pp. 493–506, March 1996.
- [4] M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff, and D. E. Kuhl, “Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (f-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method,” *Annals of Neurology*, vol. 6, no. 5, pp. 371–388, November 1979.
- [5] Raymond F. Muzic Jr. and Shawn Cornelius, “Comkat: Compartment model kinetic analysis tool,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 4, pp. 636–645, April 2001.