

Dinamik PET için Kinetik Parametre Kestirimlerinin Analizi ¹

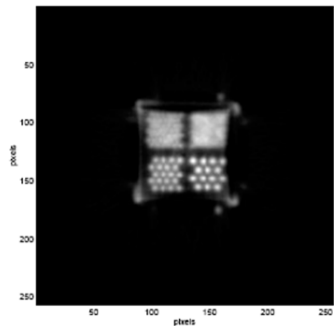
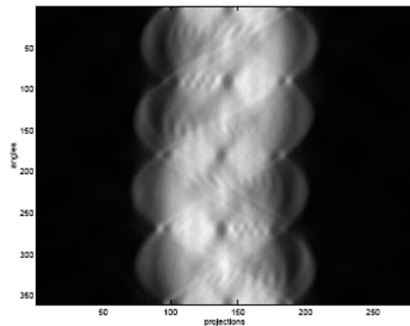
Mustafa Kamaşak

22 Nisan 2011
SİU 2011

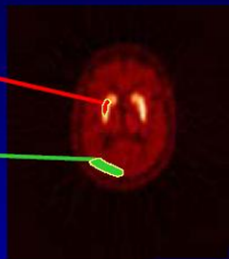
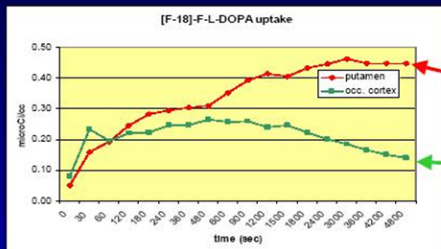
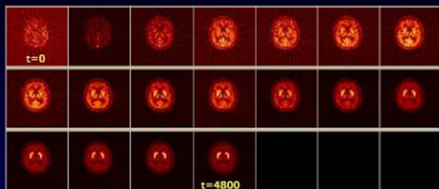
Pozitron Saçılımlı Tomografi (PET)

- ▶ Radyoaktif izotop içeren kimyasal maddeler (izleyici) kullanılır
- ▶ İzleyici hastaya enjekte edilir
- ▶ İzleyici fizyolojiye bağlı olarak dağılır
- ▶ Kararsız izotoplar pozitronlar saçarlar
- ▶ Kararsız izleyiciden saçılan pozitronlar çevresindeki elektronlar ile çarpışır
- ▶ Aksi yönlü 2 adet gamma ışını yayılır
- ▶ Gamma ışınları sintilatör ve PMT tarafından yakalanır
- ▶ Veriler sinogram veya liste modunda saklanır
- ▶ Görüntüler geri-çatma yöntemleri ile oluşturulur

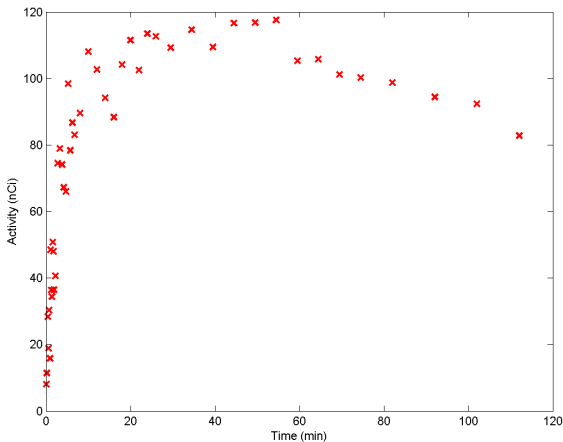
PET Görüntü Geri-Çatımı



Dinamik PET Görüntüleme



Dinamik PET Görüntülemeye Ne Ölçeriz?



- ▶ Pkseldeki izleyicinin zaman içerisindeki değişimine zaman-aktivite eğrisi (TAC) adı verilir
- ▶ PET ile ölçülen piksel içerisindeki toplam izleyici aktivitesidir

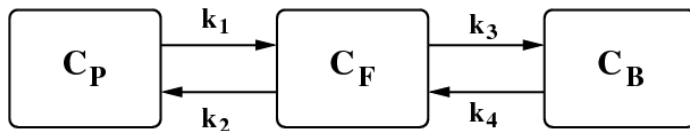
Dinamik PET Görüntüleme Ne Ölçeriz?

- ▶ Pikel içindeki toplam izleyici yoğunluğu řu bileşenlerden oluşur
 - ▶ Pikel içindeki plazmada bulunan izleyici
 - ▶ Doku içindeki izleyicinin değişik kimyasal durumlarından (Örn. FDG (F^{18}) doku içindeki metabolize olmamış durumda veya metabolize durumda (FDG-phosphate) bulunabilir)
- ▶ Ne ile ilgileniyoruz?
 - ▶ İzleyicinin belirli bir durumdaki yoğunluğu
 - ▶ İzleyicinin durumlar arasındaki geçiş hızı
- ▶ Amaç ölçümleri oluşturan toplam izleyici yoğunluğunu bileşenlerine ayırmak ve geçiş hız oranlarını ölçmek
- ▶ Bunun için bir model gereklidir

Kompartıman Modelleri

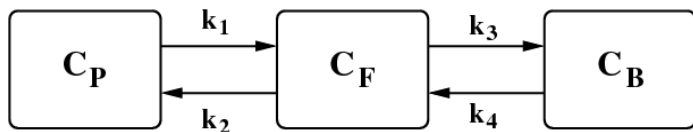
- ▶ İzleyici fizyolojisini modellemek için farklı model türleri bulunmaktadır
- ▶ Sıkça kullanılanlardan birisi kompartıman modelleridir
- ▶ İzleyicinin farklı yerlerdeki (plazma, doku vb.) ve farklı kimyasal durumlardaki (metabolize, metabolize edilmemiş vb.) yoğunlukları kompartımanlar ile gösterilir
- ▶ Kompartımanlar arasındaki geçiş oranlarına kinetik parametre adı verilir

2-Dokulu Kompartıman Modeli



- ▶ 2-dokulu modelin kompartımanları
 - ▶ C_P plazma içerisindeki FDG yoğunluğunu gösterir
 - ▶ C_F doku içerisindeki metabolize edilmemiş FDG yoğunluğunu gösterir
 - ▶ C_M doku içerisindeki metabolize FDG yoğunluğunu gösterir
- ▶ 2 dokulu kompartıman modellerindeki değişim oranları (kinetik parametreler):
 - ▶ k_1 plazmadan dokuya FDG geçiş hızını gösterir (perfusion)
 - ▶ k_2 dokudan plazmaya FDG geçiş hızını gösterir (washout)
 - ▶ k_3 doku içerisindeki FDG'nin metabolizasyon hızını gösterir
 - ▶ k_4 doku içerisindeki FDG'nin de-metabolizasyon hızını gösterir

2-Dokulu Kompartıman Modeli



- ▶ FDG izleyicinin piksel içerisindeki fizyolojisi 2 dokulu kompartıman model ile modellenenbilir
- ▶ Her pikselden alınan PET sinyali bu kompartımanlardan oluşmaktadır
- ▶ $x(t, s)$ t zamanında s pikselinden alınan ölçümü (izleyici yoğunluğunu) gösterebilir

$$x(t, s) = V_B(s)C_P(t) + (1 - V_B(s))(C_F(t, s) + C_M(t, s))$$

- ▶ $V_B(s)$ doku içerisindeki plazma miktarının oranını gösterir
- ▶ $C_P(t)$ arterlerden alınan kan örneklerinden ölçülür ve tüm pikseller için aynı olduğu kabul edilir

Kinetik Parametre Kestirimi

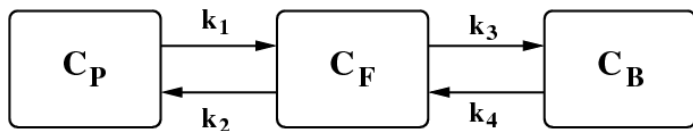
Problem

$x(t, s)$ ölçümleri ve plazma içerisindeki izleyici yoğunluğu $C_p(t)$ verildiğinde

- ▶ kompartımanlar içerisindeki izleyici yoğunluğunu
- ▶ kinetik parametreleri

her piksel için nasıl kestiririz?

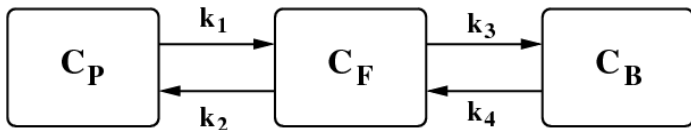
2 Dokulu Kompartıman Model Parametreleri



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

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

2 Dokulu Kompartıman Modelinin Çözümü



$$C_F(t, s) = \left\{ \frac{k_{1s}}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_{4s} - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_{4s})e^{-\alpha_2 t}] u(t) \right\} * C_P(t)$$

$$C_B(t, s) = \left\{ \frac{k_{1s} k_{3s}}{\alpha_2 - \alpha_1} [e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}] u(t) \right\} * C_P(t)$$

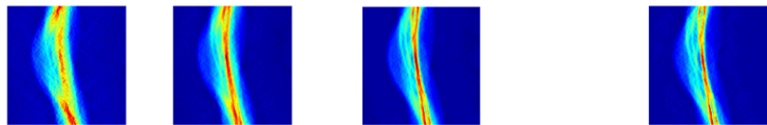
Bu denklemde

$$\alpha_1, \alpha_2 = \frac{(k_{2s} + k_{3s} + k_{4s}) \mp \sqrt{(k_{2s} + k_{3s} + k_{4s})^2 - 4k_{2s}k_{4s}}}{2}$$

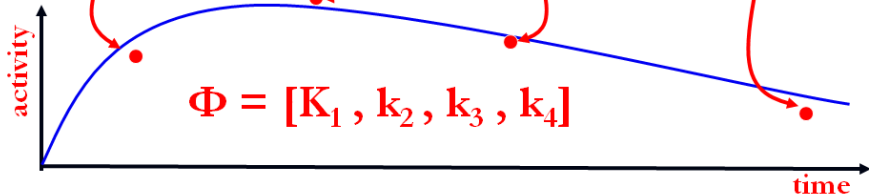
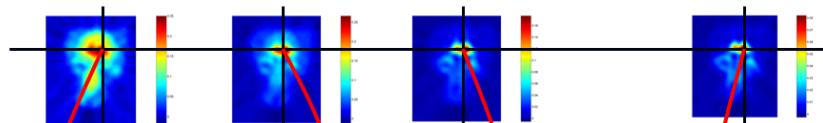
Kinetik Parametre Kestirimi

- ▶ PET taramasından sonra her zaman için görüntüler geri çatılır
- ▶ Görüntüdeki her piksel için
 - ▶ $x(s)$ ← zaman-aktivite eğrisinin çıkartılır
 - ▶ Kinetik parametreler $\varphi_s = \{k_{1s}, k_{2s}, k_{3s}, k_{4s}\}$ model ve zaman aktivite eğrisi kullanılarak kestirilir
- ▶ Piksellerden kestirilen parametreler bir araya getirilerek parametrik görüntüler oluşturulur

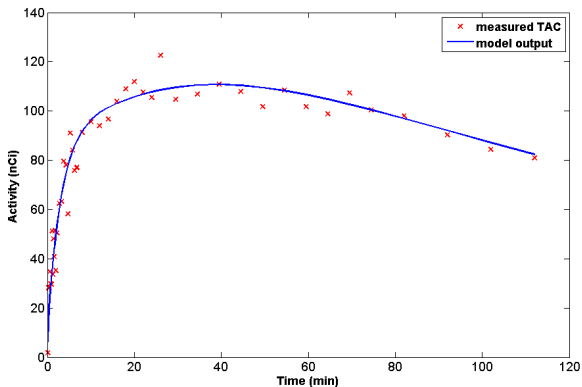
Zaman Aktivitesinin Çıkartımı



↓ FBP



Kinetik Parametre Kestirimi



- ▶ Ölçülmüş ve modelden hesaplanmış zaman aktivite değerleri arasındaki ağırlıklandırılmış karesel hatayı enazlayan kinetik parametreler seçilir

$$\varphi_s = \arg \min_{\varphi_s} \|x(s) - F(\varphi_s)\|_W^2$$

Kinetik Parametre Kestirimi

- ▶ Ağırlıklar nasıl seçilebilir?

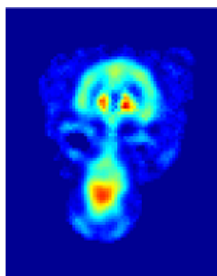
$$W = \text{diag}\left\{\frac{1}{\sigma_{x_0}^2}, \frac{1}{\sigma_{x_1}^2}, \dots\right\}$$

$$\sigma_{x_i} = \sqrt{x_i}$$

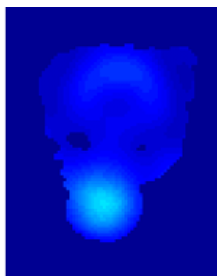
veya

$$\sigma_{x_i} = \sqrt{\frac{x_i}{\Delta t_j}}$$

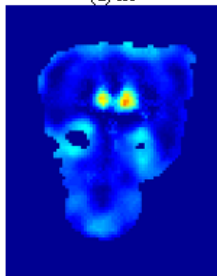
Parametrik Görüntüler



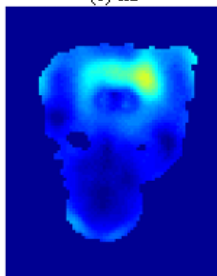
(a) k_1



(b) k_2



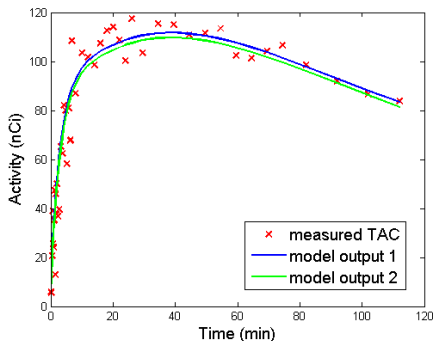
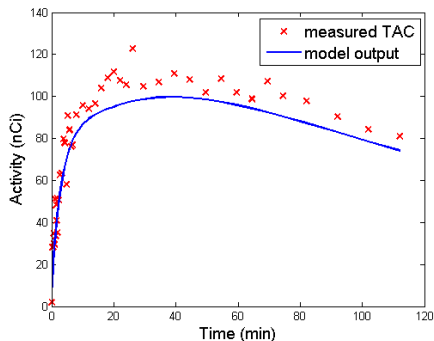
(c) k_3



(d) k_4

- Tüm piksellere ait kinetik parametreler kestirildiğinde kinetik parametrik görüntüler oluşturulabilir

Kestirimler Ne Kadar Güvenilir?



- ▶ Kestirim güvenliğinin bir ölçütü olabilir mi?
 - ▶ yanlılık
 - ▶ değışinti

Problem

Problem

$x(t, s)$ ölçümleri ve plazma içerisindeki izleyici yoğunluğu $C_P(t)$ verildiğinde kestirilen parametrelerdeki yanlılık ve değişinti nasıl hesaplanır?

Kinetik Parametre Kestirimlerindeki Yanlılık

- ▶ Kinetik parametrelerin hesaplanması için açık bir kestirim fonksiyonu bulunmamaktadır.

$$\varphi_s = \arg \min_{\varphi_s} \|x(s) - F(\varphi_s)\|_W^2$$

- ▶ Notasyonu basitleştirmek için s indisini kullanmayalım
- ▶ Zaman-aktivite eğrilerinden kinetik parametreleri kestiren sanal bir fonksiyon bulunduğunu varsayalım

$$\varphi = h(x)$$

- ▶ Birinci dereceden Taylor açılımı yaparsak

$$\varphi \approx h(x^t) + \nabla h(x^t)(x - x^t)$$

x^t pikselin gürültüsüz zaman-aktivite eğrisini göstermektedir

- ▶ Piksele ait kinetic parametrelerin $\varphi^t = h(x^t)$ olduğunu varsayalım

$$\varphi - \varphi^t \approx \nabla h(x^t)(x - x^t)$$

Parametre Kestirimlerindeki Yanlılık

- ▶ Her iki tarafın beklenen değerini alırsak

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

Bu denklemden b_φ kinetik parametrelerdeki yanlılığı b_x zaman-aktivite eğrisindeki yanlılığı göstermektedir.

Parametre Kestirimlerindeki Değişinti

$\varphi - \varphi^t$ için yaklaşık ifadeyi yazarsak:

$$\begin{aligned}(\varphi - \varphi^t)(\varphi - \varphi^t)^T &\approx \nabla h(x^t)(x - x^t)(x - x^t)^T \nabla h(x^t)^T \\ E\{(\varphi - \varphi^t)(\varphi - \varphi^t)^T\} &\approx \nabla h(x^t)E\{(x - x^t)(x - x^t)^T\} \nabla h(x^t)^T\end{aligned}$$

$\bar{x} + b_x$, x^t yerine yazılırsa:

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

Birleştirildiği zaman:

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

How to Estimate $\nabla h(x^t)$?

$$\nabla h(x^t)$$

Zaman-aktivite eğrilerinin kinetik parametrelere göre türevlerini ($\nabla h(x^t)$) nasıl hesaplayabiliriz?

How to Estimate $\nabla h(x^t)$?

- ▶ Maliyet fonksiyonunu şu şekilde ifade edebiliriz:

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

- ▶ Bu enazlandığında

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

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

- ▶ TAC aktivite değerlerine göre türevlerini alırsak

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

$\nabla h(x^t)$ Nasıl Hesaplanır?

- ▶ Notasyonu basitleştirmek için

$$\nabla^{20} \triangleq \frac{\partial^2}{\partial \varphi_p \partial \varphi_r}$$

$$\nabla^{11} \triangleq \frac{\partial^2}{\partial \varphi_p \partial x_n}$$

- ▶ $\nabla h(x^t)$ şu şekilde hesaplanabilir:

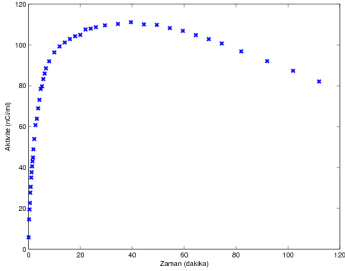
$$\nabla^{20} \Phi(\varphi^t, x^t) \nabla h(x^t) + \nabla^{11} \Phi(\varphi^t, x^t) = 0$$

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

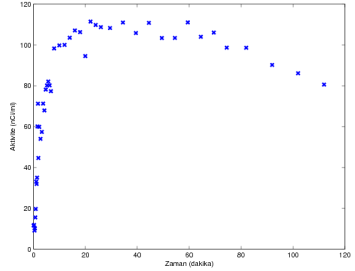
Doğrulama

- ▶ Yanlılık ve değışinti denklemlerini nasıl doğrularız?
- ▶ Monte Carlo benzetimleri yapıp sonuçları karşılaştırırız

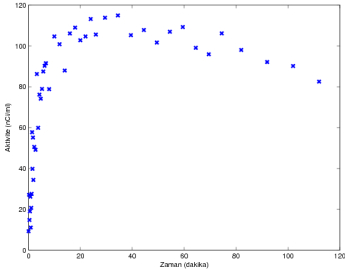
Gürültü Seviyeleri



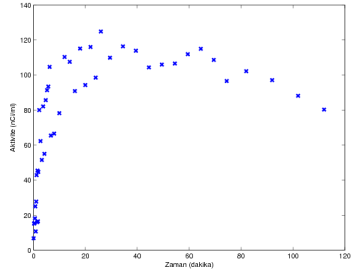
çok düşük



normal

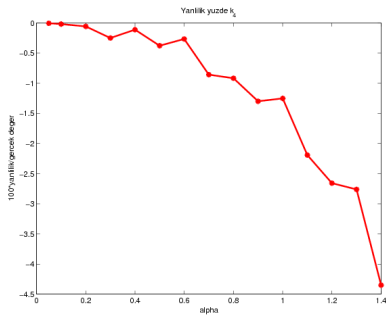
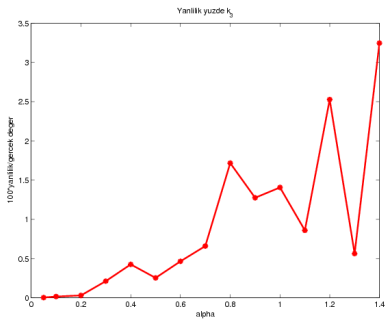
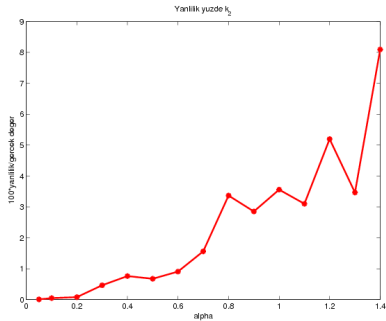
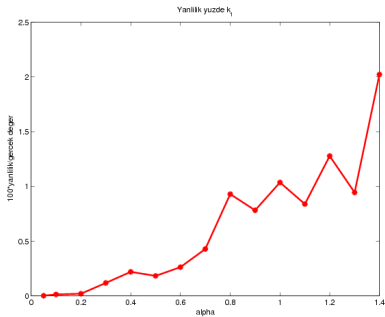


yüksek

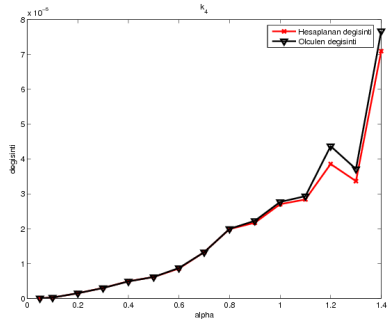
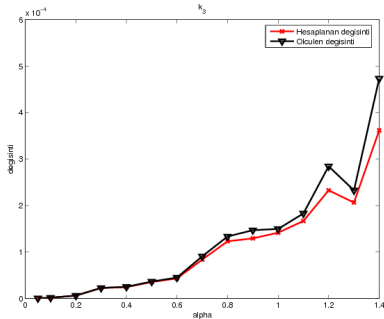
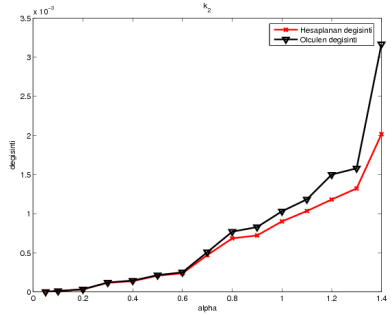
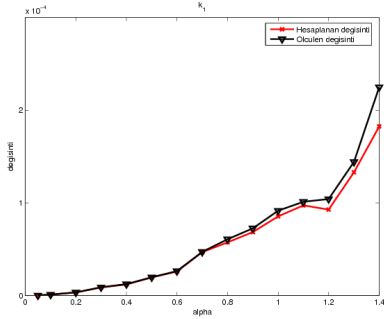


çok yüksek

Yanlilik Sonuclari



Değişinti Sonuçları



Teşekkürler