



KOKO KEHON PET-KUVIEN SPEKTRAALIANALYYSI

Julia Vehkaoja

Pro Gradu-tutkielma
Toukokuu 2026

MATEMATIIKAN JA TILASTOTIETEEN LAITOS

Tarkastajat:

Apulaisprofessori Riku Klén
Tutkijatohtori Maria Jaakkola

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO, Matematiikan ja tilastotieteen laitos

Pro Gradu-tutkielma

Pääaine: Sovellettu matematiikka

Tekijä: Julia Vehkaoja

Otsikko: Koko kehon PET-kuvien spektraalianalyysi

Ohjaajat: Apulaisprofessori Riku Klén ja Dosentti Jarmo Teuho

Sivumäärä: 57 sivua + liitteet 16 sivua

Aika: Toukokuu 2026

Tässä tutkielmassa analysoidaan dynaamisen PET-kuvantamisen dataa laajasta koko kehon aineistosta ja selvitetään, millainen lokeromallin rakenne parhaiten kuvaa eri elinten merkkiainekinetiikkaa radiovedellä. Radiovesi ($[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$) on perfuusio-merkkiaine, jonka käyttäytyminen on fysiologisesti hyvin samankaltaista eri kudoksissa, minkä vuoksi suuria eroja ei lähtökohtaisesti odoteta.

Aineisto koostuu yli 200 potilaan PET-kuvista, joissa hyödynnetään 123 ROI-aluetta. Menetelmänä käytetään spektraalianalyysiä, joka hajottaa aika-aktiivisuuskäyrän eksponentiaalsiin komponentteihin ja mahdollistaa mallin monimutkaisuuden arvioinnin ilman ennakko-oletuksia. Lisäksi määritetään keskeiset kinetiikan parametrit, jotka kuvaavat merkkiaineen siirtymistä verestä kohdekudokseen ja sen kertymistä, ja tarkastellaan niiden vaihtelua lepo- ja stressitilanteissa.

Tulokset osoittavat, että vaikka radioveden kinetiikka on kokonaisuutena yhdenmukaista eri elimissä, kudostyyppien välillä havaitaan odotettuja eroja perfuusion tasossa ja hitaampien komponenttien suhteellisessa merkityksessä. Spektraalianalyysi tarjoaa johdonmukaisen ja skaalautuvan tavan arvioida mallirakennetta koko kehon tasolla ja tutkielma luo perustan menetelmän laajemmalle soveltamiselle PET-kuvantamisen kvantitatiivisessa analyysissä.

Asiasanat: PET-kuvantaminen, spektraalianalyysi, lokeromallit, merkkiainekinetiikka.

Sisällys

1	Johdanto	1
2	PET-keskus	2
2.1	PET-keskuksen historia ja rooli tutkimuksessa	2
2.2	Käytettävä laitteisto ja tutkimusprosessi	3
2.3	Kuvien visualisointi ja tulkinta	4
3	PET-kuvantaminen ja sen turvallisuus	5
3.1	PET-kuvien korjaukset	6
3.1.1	Normalisointi	6
3.1.2	Puoliintumiskorjaus	7
3.1.3	Satunnaisten tapahtumien korjaus	8
3.1.4	Kuolleen ajan korjaus	9
3.1.5	Sironnan korjaus	10
3.2	Radioaktiiviset merkkiaineet ja niiden erot	11
3.3	Radiovesi	11
3.4	Fysiologinen ja matemaattinen tausta	12
3.4.1	Perfuusion merkitys	12
3.4.2	Matemaattinen kuvaus ja yhteys lokeromalleihin	13
4	Lokeromallit	14
4.1	Differentiaaliyhtälöiden käyttö	14
4.2	Valtimon input-funktio	15
4.3	Aikainvariantti lineaarinen lokeromalli	17
4.3.1	Dynaaminen PET-data	18
4.4	Yhden kudoksen malli - 1TCM	19
4.4.1	0TCM	19
4.5	Kahden ja useamman kudoksen mallit - 2TCM ja kTCM	19
4.6	Spektraalianalyysin hyödyntäminen lokeromalleissa	21
5	Spektraalianalyysin teoria	22
5.1	Impulssivastefunktio ja eksponenttiesitys	22
5.2	Signaalinkäsittelyn näkökulma dynaamisiin järjestelmiin	23
5.2.1	Laplace-muunnokset	25
5.3	Tärkeät parametrit	26
5.3.1	Perusfunktiot	26
5.3.2	Parametrien β -määrittäminen	27
5.3.3	NNLS-menetelmä	27
5.3.4	Matriisit	28
5.4	Ratkaistavat parametrit	29
5.4.1	Merkkiaineen siirtyminen verestä kudokseen	29
5.4.2	Merkkiaineen levittäytyminen kudoksessa	30
5.4.3	Viiveen määrittäminen	30

6	Tarkasteltavat kudokset	31
6.1	Tutkimusmenetelmät ja aineiston kuvaus	32
6.2	Spektraalianalyysin toteutus	32
6.3	Valitut ROI-alueet	33
6.3.1	Aivot	34
6.3.2	Keuhkot	34
6.3.3	Maksa	35
6.3.4	Munuaiset	35
6.3.5	Sydän	35
7	Tulokset	36
7.1	Aivot	36
7.2	Haima	38
7.3	Keuhkot	40
7.4	Kilpirauhanen	42
7.5	Lonkka	44
7.6	Maksa	45
7.7	Munuaiset	47
7.8	Perna	49
7.9	Sydän	51
7.10	Virtsarakko	52
7.11	Yhteenvedo tuloksista	55
8	Pohdinta	55
	Kiitokset	61
A	Liitteet	62
A.1	Keskiarvotulokset kaikille ROI-alueille	62
B	Koodit	66
B.1	Koko analyysikoodi	66
B.2	Yhden elimen analysointi	71

1 Johdanto

Turun PET-keskus toimii keskeisenä tutkimus- ja kuvantamisyksikkönä, jossa kliininen toiminta ja tieteellinen tutkimus yhdistyvät. Keskuksessa tuotettu positroniemissiotomografia (PET) tarjoaa tarkkaa tietoa elimistön fysiologisista prosesseista, sillä menetelmä mahdollistaa merkkiaineiden kulkeutumisen ja aineenvaihdunnan seuraamisen ajassa.

Dynaaminen PET-kuvantaminen perustuu aika-aktiivisuuskäyriin, jotka kuvaavat merkkiaineen aktiivisuutta kudoksessa ajan funktiona. Näiden käyrien tulkinta edellyttää matemaattisia lokeromalleja, joissa kudot jaetaan yhteen tai useampaan kinetiikkaa kuvaavaan lokeroon. Lokeroiden määrä määrittää, kuinka monimutkaisista fysiologiaa voidaan kuvata. Yksinkertaiset mallit soveltuvat perfuusiopainotteisiin prosesseihin, kun taas monilokeroiset mallit mahdollistavat esimerkiksi sitoutumisen kuvaamisen. Mallin valinta on olennainen osa kvantitatiivista PET-analyysiä, sillä liian yksinkertainen malli ei kuvaa fysiologiaa riittävästi ja liian monimutkainen malli voi johtaa ylisovittamiseen.

Lokeromallin rakenteen arviointiin voidaan käyttää spektraalianalyysiä, joka tarjoaa malliriippumattoman tavan tarkastella merkkiaineen kinetiikkaa. Menetelmä hajottaa aika-aktiivisuuskäyrän eksponentiaaliin komponentteihin, joiden lukumäärä ja jakauma kertovat, kuinka monimutkainen malli on perusteltu kullekin elimelle. Tämä tekee spektraalianalyysistä erityisen hyödyllisen silloin, kun elimen kinetiikka ei ole ennalta tunnettu tai kun mallin rakennetta halutaan arvioida ilman oletusta siitä, millainen sen tulisi olla.

Tämän tutkielman tavoitteena on tarkastella eri elinten merkkiainekinetiikkaa lepo- ja stressitiloissa koko kehon PET-kuvista ja selvittää, kuinka monen lokeron malli kunkin elimen kuvaamiseen on perusteltu. Lisäksi lasketaan keskeiset kinetiikan parametrit, kuten merkkiaineen siirtymistä verenkierrosta kohdekudokseen kuvaava parametri K_1 ja kokonaiskertymää kuvaava arvo V_T ja vertaillaan niiden muutoksia eri fysiologisissa tiloissa. Näiden parametrien vaihtelu antaa tietoa elinten stressivasteesta ja tukee PET-kuvantamisen tulkintaa kliinisessä työssä.

Tutkimukseen valikoituneet elimet kattavat sekä korkean perfuusion elimiä, kuten sydämen sekä hitaamman kinetiikan elimiä, kuten virtsarakon. Näin saadaan kokonaiskuva siitä, miten erilaiset kudostyypit käyttäytyvät ja kuinka hyvin spektraalianalyysi kykenee erottamaan niiden kinetiikan rakenteellisia eroja. Lokeroiden lukumäärä arvioidaan siis spektraalianalyysin avulla.

Työn rakenne etenee siten, että luvussa 2 esitellään PET-keskuksen toiminta, laitteisto ja tutkimusprosessi. Luvussa 3 käsitellään PET-kuvantamisen fysiikaaliset ja matemaattiset perusteet sekä keskeiset korjaukset. Luvussa 4 syvennyttään lokeromallien teoriaan ja niiden yhteyteen dynaamiseen PET-dataan ja luvussa 5 esitellään spektraalianalyysin teoreettinen tausta. Luku 6 kuvaa tutkimusaineiston ja analyysimenetelmät ja luvussa 7 esitetään elinkohtaiset tulokset sekä niiden fysiologinen tulkinta. Lopuksi luvussa 8 tarkastellaan jatkokehitysmahdollisuuksia ja työn laajennettavuutta.

Tämän tutkielman kirjoittamisessa on hyödynnetty ChatGPT- ja Microsoft Copilot-tekoälytyökaluja kielenhuoltoon ja koodamiseen.

2 PET-keskus

PET-keskuksen toiminta perustuu PET-kuvantamiseen. Käytännössä menetelmä perustuu isotooppilääketieteeseen, jossa laskimoon injektoitu säteilevä merkkiaine hakeutuu tiettyyn kohteeseen. Isotooppilääketiede tarkoittaa tutkimusta, jossa hyödynnetään jotakin radioaktiivisia merkkiaineita. Merkkiaine sisältää siis radioaktiivista isotooppia, jonka puoliintumisaika on usein suhteellisen lyhyt. Kohde, johon merkkiaine hakeutuu, riippuu valitusta merkkiaineesta. [1]

PET-kuvantamisen yhteydessä voidaan ottaa myös joko tietokonetomografia tai magneettikuva. Yhdistämällä nämä saadaan aikaan kuva, josta voidaan visuaalisesti tulkita poikkeavuuksia, kuten kasvaimia. PET-kuvantamisessa saadaan tietoa esimerkiksi kudosten aineenvaihdunnasta tai perfuusiosta pelkän rakenteen sijaan. Perfuusio tarkoittaa veren määrää, joka virtaa tietyn kudoksen tai -tilavuuden läpi aikayksikköä kohden. [2]

Yksi keskeinen termi on positroni, joka on elektronin antihiukkanen ja se liittyy olennaisesti sekä gammasäteilyyn että annihilaatioon. Nämä ovat keskeisiä PET-kuvantamisessa. Positronin ja elektronin kohdatessa, tapahtuu annihilaatio, jossa vapautuu energiaa gammasäteilyn muodossa. PET-laitteen detektorirengas havaitsee juuri tämän gammasäteilyn.

2.1 PET-keskuksen historia ja rooli tutkimuksessa

PET-keskus on Turun yliopiston, Åbo Akademin ja Tyksin yhteinen valtakunnallinen tutkimuskeskus, jonka toimintaan kuuluu muun muassa potilastutkimukset. Niiden lisäksi tärkeänä osana toimintaa ovat tieteellinen tutkimus- ja julkaisutoiminta sekä positronisäteilevien isotooppien kehittäminen ja valmistus. [3]

Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että PET-keskuksella tuotetaan useita eri merkkiaineita muun muassa radiovettä eli vettä, johon on liitetty positronisäteilevä happi-15-isotooppi. Radiovesi valmistetaan syklotronissa, jossa syntynyt happi-15 yhdistetään veteen radiokemiallisessa prosessissa. Happi-15 puoliintumisaikan ollessa 122 s, tulee radiovesi valmistaa paikan päällä juuri ennen tutkimusta ja antaa potilaalle välittömästi. Verenkierron mukana radiovesi jakautuu elimistöön tasaisesti, ja sen hajoamisesta syntyvät positronit mahdollistavat PET-kameralla tarkkojen kuvien muodostamisen esimerkiksi aivojen tai sydämen kudosten toiminnasta.

PET-kuvantamista on Turussa tehty jo yli 50 vuoden ajan ja valtakunnallisen PET-keskuksen rakennus valmistui vuonna 1999. Historia ulottuu siis 1970-luvulle, jolloin Turku sai vuonna 1974 mahdollisuuden hankkia hiukkaskiihdyttimen ja aloittaa lääketieteellisen syklotronihankkeen. Alkuvaiheessa keskityttiin merkkiaineiden kehittämiseen, mutta tavoitteena oli lopulta hyödyntää niitä kuvantamistutkimuksissa. Vuonna 1988 Turkuun asennettiin Euroopan ensimmäisten joukossa PET-kamera, mikä tarkoitti merkittävää askelta kohti kliinistä ja tutkimuksellista PET-kuvantamista. [4]

Turussa ja kahdessa muussa yliopistosairaalassa hiukkaskiihdyttimen ansiosta merkkiaineita voidaan tuottaa ja kehittää itse kun taas muut sairaalat ovat rajoituneita markkinoilla kaupallisesti saatavilla oleviin merkkiaineisiin. [1]

2000-luvulla PET-keskuksen tutkimus laajeni kattamaan useita lääketieteen alo-

ja, kuten neurologian, sydän- ja verisuonitaudit sekä diabeteksen. PET-kuvantamisen yhteydessä hyödynnetään usein tietokonetomografiakuvausta (TT-kuvaus). PET- ja TT-yhdistelmäkameroiden käyttöönotto 2000-luvun alussa vahvisti merkittävästi menetelmän diagnostista hyötyä. Vuonna 2022 keskuksessa otettiin käyttöön uusi lähes koko kehon PET-kamera, joka avasi uusia mahdollisuuksia tutkia muun muassa sepelvaltimotautia ja MS-tautia. Uuden kameran ansiosta myös tutkittavalle annettava sädeannos pieneni sekä kuvausaika lyheni, jonka ansiosta useampia potilaita saadaan kuvattua. [4] Vastaavia koko kehon PET-kameroita on Euroopassa kahdeksan, joista yksi on Suomessa.

Positroniemissiotomografian ja tietokonetomografian (PET-TT) yhdistelmälaitteiden lisäksi käytetään myös positroniemissiotomografia-magneettikuvaus (PET-MK) -laitteita. Suomessa tällä hetkellä ainoa PET-MK-laite on Turun yliopistollisen keskussairaalan PET-keskuksessa.

Kliinisistä PET-TT kuvauksista jopa yli kaksi kolmasosaa liittyy syöpätautien diagnostiikkaan ja hoitoon ja loput koostuvat infektioiden, tulehduksellisten tilojen selvittelystä sekä kardiologisista ja neurologisista aiheista. [1]

Turun PET-keskus tekee aktiivista kansainvälistä yhteistyötä koko kehon PET-kuvantamisen kehittämiseksi ja siihen liittyvien teknisten haasteiden ratkaisemiseksi. [5]

2.2 Käytettävä laitteisto ja tutkimusprosessi

Kuvantaminen vaatii onnistuakseen tarkat esivalmistelut ja etukäteen laaditut ohjeet henkilökunnalle ja kuvaukseen tulevalle. Kuvantamisessa käytetään siis positronisäteileviä isotooppeja, joka tarkoittaa että radioaktiivisen hajoamisen myötä vapautuu positroneja. Positroni ja elektroni ovat toistensa vastahiukkasia ja näin ollen positronisäteilevän nuklidin hajotessa vapautunut positroni kohtaa nopeasti väliaineessa elektronin ja hajoaa kahdeksi vastakkaiseen suuntaan kulkevaksi gammasäteeksi [6], joka esitetään seuraavasti kuvassa (1).



Kuva 1: Gammasäteiden kulkeminen vastakkaisiin suuntiin.

PET-kameran renkaassa olevat detektorit vastaanottavat gammasäteilyä, joka on positroni annihilaation seurausta. Lisäksi detektoriparit rekisteröivät säteet ja niiden avulla saadaan muodostettua kolmiulotteinen volyymikuva merkkiaineen jakautumisesta kehossa. [1][6]

Detektorikehä on ympyrän muotoinen ja gammasäteet kulkeutuvat detektorien vastakkaisiin reunoihin. Näitä eri suuntiin kulkeutuvia säteitä kutsutaan nimellä Line of Response (LOR). Käytännössä tämä tarkoittaa PET-laitteen kahden detektorin välistä suoraa viivaa, jossa annihilaatiossa syntyneet fotonit havaitaan. Käytetään kuitenkin jatkossa lyhennettä LOR. Samanaikaisesti havaitut säteet ovat siis lähtöisin samasta annihilaatiosta. Gammasäteilyn tulkitsemisessä vaikeinta on selvittää, mitkä säteet johtuvat samasta hajoamisesta.

Tämän jälkeen havaitut sädeparit tallennetaan lista muotoiseen dataan ja tiivistetään histogrammiksi. Histogrammi muutetaan vielä sinogrammiksi, jota usein kutsutaan raakadataksi. Tässä aikatiedot menetetään, mutta saadaan havaittujen LOR-arvojen lukumäärän kaikille mahdollisille detektoripareille. Sinogrammeja käytetään varsinaisten PET-kuvien muodostamiseen eli vasteviivojen avulla saadaan muodostettua 3D-tomografiakuvat. Käytännössä kuvantamisprosessi, kuvien muodostaminen ja tulkinta vaativat kuitenkin useita korjauksia. Näihin voi tutustua tarkemmin kirjassa [6].

Isotooppikuvantamisen vahvuus on sen huomattavasti suurempi herkkyys aineenvaihdunnallisten ja molekyylitason muutosten havaitsemisessa verrattuna tietokonetomografiaan ja magneettikuvaukseen, jotka kuvaavat pääasiassa kudosten rakennetta. PET-menetelmä tarjoaa lisäksi selvästi herkemmän ja kvantitatiivisemmän kuvantamisen kuin perinteinen gammakuvaus. Menetelmän heikkoutena on kuitenkin TT- ja MK-kuvauksia huonompi paikkaerottelukyky. Tämä siis tarkoittaa, että kun TT- ja MK-tutkimuksilla voidaan havaita jopa 1–2 millimetrin kokoisia rakennepoikkeavuuksia, kun taas PET-kameran resoluutio jää nykyisin noin 2–4 millimetriin. Pitkän kuvauksen aikana myös elinten luonnolliset liikkeet, kuten hengitys ja sydämen syke, voivat siirtää löydöksiä ja heikentää tarkkuutta. [1]

Keho vaimentaa detektorille tulevaa säteilyä, joten kuvausdataan tarvitaan muun muassa vaimennuskorjaus, joka voidaan tehdä TT- tai MK-tutkimusten kuvista saatavan kudostiheysin informaation perusteella. [1]

PET-kuvantamisessa tärkeitä osia voidaan siis ajatella olevan neljä. TT- tai MK-kuvantamislaitte, PET-kuvantamislaitte, kuvan tallentava detektori sekä tietokonejärjestelmä, joka käsittelee ja esittää kuvat.

2.3 Kuvien visualisointi ja tulkinta

Tietokonetomografia kuvasta saadaan elinten rakenteet PET-kuvantamisen yhteydessä. Visuaalisesti siis TT-kuvassa nähdään rakenne ja PET-kuvassa se, onko siinä kertynyt radioaktiivista ainetta. Radioaktiivisen aineen kertyminen saattaa olla merkki jostain poikkeavasta, kuten esimerkiksi kasvaimesta.

Kuvien analysoinnit vaativat monia korjauksia esimerkiksi valotuksien suhteen. Lisäksi on tarkistettava vokselien koot ja niiden suhde 3D-kuvaan. Vokseli tarkoittaa pientä noin 1.65x1.65x2.80 mm kokoista tarksteltavaa aluetta kudoksesta. 3D-kuvat voidaan leikata pieniin osiin (slices) ja summaamalla nämä osat saadaan muodostettua yksi 2D-koronaalikuva. Koronaalikuva tarkoittaa pystysuuntastta leikettä, joka jakaa kehon etu- ja takapuoleen, jolloin rakenteet näkyvät ylhäältä alas jatkuvana sarjana. [7] Tämä on hyvä työkalu kun halutaan visualisoida rakennetta, jota on vaikea nähdä vain yhdestä 2D-leikkeestä (slice). Esimerkiksi ottamalla elinkohtai-

nen keskiarvo koko kehon PET-kuvan koronaalileikkeille saadaan nopeasti visuaalisesti arvioitua merkkiaineen pitoisuutta kaikissa elimissä, mukaan lukien aortta ja munuaiset jotka tyypillisesti ovat eri koronaalileikkeillä. [6]

Kuvauksen tuloksia analysoidaan usein visuaalisesti ja poikkeamia havaitessa niistä ilmoitetaan kertymäaktiivisuutta vastaava SUVmax-arvo, joka on tärkeä kiinteiden kasvainten hoitovastearvioinneissa. [1]

SUV (Standardized Uptake Value) arvo kertoo kuinka paljon merkkiainetta on kertynyt tiettyyn kohtaan suhteessa siihen, mitä olisi odotettavissa kuvattavan painon ja annetun annoksen perusteella. Sen tarkoituksena on normalisoida merkkiainekertymä potilaskohtaisten tekijöiden yli, jotta eri potilaiden tai eri ajankohtien kuvia voidaan vertailla keskenään. Tämä voidaan laskea kaavalla

$$SUV_{BW} = \frac{C_{PET}(T)}{\frac{\text{annos}}{\text{paino}}},$$

missä $C_{PET}(T)$ on kudoksen radioaktiivisen aineen konsentraatio hetkellä T yksikönä kBq/mL . [8] Annos on usein MBq (Megabecquerel) ja paino kilogrammoina. Pieni arvo kertoo siis, että merkkiainetta on kertynyt vähän ja vastaavasti arvon ollessa suuri paljon.

Kuvien tulokinnassa tulee ottaa myös huomioon käytetty merkkiaine ja epäspesifit traumaan tai tulehdukseen liittyvät kertymät. [1]

3 PET-kuvantaminen ja sen turvallisuus

Kuvantamisen onnistumisen takaamiseksi huolelliset esivalmistelut ovat tärkeitä. Ennen kuvausta veren glukoosipitoisuuden tulee olla alle 10 mmol/l. Riippuen käytettävästä radioaktiivisesta aineesta myös tiettyjen kohdalla on muita rajoituksia. Esimerkiksi jos käytettävä radioaktiivinen isotooppi on FDG eli F-fluorodeoksiglukoosi on oltava syömättä kuusi tuntia ennen kuvausta. Lisäksi muun muassa tarpeetonta fyysistä rasitusta on vältettävä ennen tutkimusta. [1] Tässä työssä perehdytään erityisesti radiovesi kuvauksiin. Merkkiaineen ollessa radiovesi on tiettyjä rajoituksia, joita esitellään tutkielmassa luvussa 3.3.

Ennen kuvantamista potilaalle tai tutkittavalle injektoidaan merkkiainetta, jonka PET-kameran detektorirengas havaitsee. Merkkiaine injektoidaan yleensä noin 10–60 minuuttia ennen PET-kuvausta. Kuvantamisen alussa otetaan usein joko TT- tai MK-kuvat. TT-kuvaus kestää alle minuutin ja MK-kuvaus noin 15–45 minuuttia. Tämän jälkeen otetaan PET-kuvat, jonka kesto taas on noin 6–35 min riippuen kuvattavan alueen laajuudesta. Esimerkiksi radiovesikuvaus kestää noin 6 minuuttia. Aikaisemmin kamera kuvasi noin 20-25 cm levyisiä osia 2–3 minuuttia kerrallaan, mutta nyt kuvaan saadaan lähes koko keho samaan aikaan. [1]

Kuvauksessa tarvittava sädeannos vastaa reilun kolmen vuoden aikana Suomessa saatavan taustasäteilyn määrää. PET-kuvantamisen jälkeen veden juominen on suositeltavaa, sillä tutkimusaineet poistuvat pääasiassa munuaisten kautta. [1]

Turvallisuus ja potilaiden erilaiset pelot otetaan kuvantamisessa huomioon. Tiedot implantit, kuten sydämentahdistin voi estää PET-MK kuvauksen. Metalliset esineet ja implantit voivat olla turvallisuuden kannalta este, jos ne sijaitsevat kuvausalueella. Lisäksi kyseiset implantit tai metalliosat vaikuttavat kuvien laatuun

ja kuvat eivät tällöin onnistu. Magneettikuvauksen kannalta on otettava huomioon myös isot tatuoinnit sekä lääkelaastarit, sillä molemmat sisältävät metallia, joka saattaa kuumentua kuvauksen aikana. [1]

PET-TT kuvissa turvallisuuden kannalta on huomioitava erityisesti aiemmat allergiset reaktiot. Lisäksi munuaisten vajaatoiminta on huomioitava sekä metformiini-lääkitys. Molemmissa tapauksissa lähettävä lääkäri vastaa GFR (glomerular filtration rate) eli glomerulussuodosnopeus seurannasta, jolla arvioidaan munuaisten suodatuskykyä. [9]

Turvallisuuteen liittyvät asiat on hyvin otettu huomioon, joten yleisesti PET-TT ja PET-MK-kuvantaminen on turvallista. PET-kuvantamisissa käytettävät radioaktiiviset aineiden isotoopit ovat lyhytikäisiä ja niiden puoliintumisaika on lyhyt. Tämä pienentää säderasitusta ja näin ollen parantaa myös turvallisuutta. Esimerkiksi radioveden puoliintumisaika on 122 s.

3.1 PET-kuvien korjaukset

PET-kuvantaminen on kvantitatiivista, mikä tarkoittaa, että kuvan vokseliarvot ovat verrannollisia skannerin aktiivisuuteen skannauksen aikana. Tämän tärkeän ominaisuuden saavuttamiseksi korjaukset on tehtävä kuvan rekonstruoinnin aikana riittävällä tarkkuudella. Useimmat korjaukset koostuvat periaatteessa yksinkertaisista skaalaus kertoimista, mutta käytännössä tekijöiden määrittäminen vaatii sekä tarkkuutta että fysiikan ymmärrystä.

Näitä tehtäviä korjauksia on useita, joista esitellään seuraavaksi normalisointi, puoliintumiskorjaus, satunnaisten tapahtumien korjaus, kuolleen ajan korjaus sekä sironnan korjaus. Käsittellään seuraavaksi, miksi näitä korjauksia tarvitaan ja miten ne toteutetaan.

Tämä aliluku perustuu lähteeseen [6].

3.1.1 Normalisointi

Moderneissa PET-skannereissa on 60 000–560 000 detektoria, joista jokaisella on hieman erilainen suorituskky. Tämä aiheuttaa hieman erilaisia laskentanopeuksia eri LOR-arvoille samalla aktiivisuudella. Yhtenäisyyttä voidaan arvioida normalisointiskannauksella käyttämällä yhtenäistä radioaktiivista sauvalähdettä tai sylinteriä. PET-kuvantamisessa tällaisia elottomia kappaleita, joilla on tunnettu rakenne ja radioaktiivisuus, kutsutaan fantomeiksi. Optimaalisesti normalisointi tehdään jokaiselle LOR-arvolle, mutta käytännössä LOR-arvojen suuren määrän vuoksi korjaus tehdään tyypillisesti detektorikohtaisesti.

Normalisointivakio c_{norm} LOR-indeksille i määritellään kaavalla

$$c_{norm} = \frac{N_{events}}{N_{LORs} N_i},$$

missä N_{events} on mitattujen tapahtumien kokonaismäärä normalisointiskannauksessa, N_{LORs} kuvaa LOR-tapahtumien kokonaismäärä ja N_i on mitattujen LOR-tapahtumien lukumäärä. Nyt normalisoitu tapahtumien lukumäärä N_i voidaan saada muodossa $c_{norm} N_i$. Tämä kuvaa sitä, kuinka paljon kyseisen LOR havaittua tapahtumamäärää täytyy skaalata, jotta se vastaa tilannetta, jossa kaikki detektorit

toimivat yhtä suurella herkkyydellä. Samaan tapaan detektorille j normalisointikerroin voidaan määritellä kaavalla

$$c'_{\text{norm}} = \frac{N_{\text{events}}}{N_{\text{det}} N_{\text{singles}}},$$

missä N_{det} on detektorien lukumäärä ja N_{singles} on detektorin normalisointiskannauksen aikana laskemien tapahtumien lukumäärä. Detektorien korjattu tapahtumien määrä on nyt $c'_{\text{norm}} N_{\text{singles}}$.

3.1.2 Puoliintumiskorjaus

Kuvantamisen ja sen tulkinnan kannalta radioaktiivinen hajoaminen täytyy siis myös huomioida. PET-kuvantamisessa radioaktiiviselle merkkiaineelle tehdään puoliintumiskorjaus, sillä ilman tätä mitattu aktiivisuus laskee ajan myötä. PET-kuvantamisessa ollaan kiinnostettu nimenomaan merkkiaineen kertymiseen eikä sen hajoamiseen, joten hajoamiskorjaus on tärkeä tehdä, jotta eri ajanhetkillä otetut kuvat ovat vertailukelpoisia keskenään. Hajoamiskorjauksessa käytetään nimenomaan radioaktiivisen aineen puoliintumisaikaa, jossa radioaktiivisen aineen määrä puolittuu tämän puoliintumisajan kuluttua. Merkitään aikaa t ja alussa hetkellä $t = 0$ radioaktiivisuuden määrää N_0 , puoliintumisaikaa $T_{1/2}$ ja nyt millä tahansa annetulla ajanhetkellä voidaan laskea aktiivisuuden määrä kaavalla

$$N(t) = N_0 2^{-\frac{t}{T_{1/2}}}.$$

Esimerkiksi radioveden tapauksessa, puoliintumisaika on 2.04 min eli noin 122 s, voidaan radioaktiivisen aineen määrä laskea 3 minuutin kuluttua jos alussa sen arvo on ollut 100 MBq:

$$N(3) = N_0 2^{-\frac{3}{2.04}} = 100 \cdot 2^{-\frac{3}{2.04}} \approx 36.084$$

ja ajanhetkellä 10 eli 10 minuutin kuluttua aktiivisuutta olisi jäljellä vain

$$N(10) = N_0 2^{-\frac{10}{2.04}} = 100 \cdot 2^{-\frac{10}{2.04}} \approx 3.345. \quad (1)$$

Puoliintumiskorjauksen tarkoitus on poistaa radioaktiivisen hajoamisen vaikutus mitatusta aktiivisuudesta. Käytännössä se tapahtuu kertomalla termillä $e^{\lambda * t}$, joka esimerkin (1) kannalta puoliintumiskorjaus näyttäisi seuraavalta:

$$N_{\text{corr}}(t) = N_{\text{meas}}(t) 2^{\frac{t}{T_{1/2}}},$$

jossa $N_{\text{meas}}(10) = 3.345$ eli saadaan nyt

$$N_{\text{corr}}(10) = N_{\text{meas}}(10) 2^{\frac{10}{2.04}} = 3.345 \cdot 2^{\frac{10}{2.04}} \approx 100.$$

Saatiin siis palautetta arvo samaksi, kuin mistä alussa lähdettiin liikkeelle.

3.1.3 Satunnaisten tapahtumien korjaus

Satunnaistapahtumalla tarkoitetaan tapahtumaa, jonka kaksi ilmaisinta on havainnut kahdesta gammasäteestä kahdesta eri annihilaatiosta tietyn aikaikkunan sisällä. Pelkästään tallennetun listatilan datan perusteella ei ole mahdollista erottaa todellisia tapahtumia satunnaisista tapahtumista, joten todellisten ja satunnaisten tapahtumien yhdistelmiä kutsutaan pikatapahtumiksi. Todellisten ja satunnaisten tapahtumien suhde voi vaihdella merkkiaineen ja elimen mukaan, mutta tyypillisesti satunnaisten ja todellisten tapahtumien suhde on noin 10% aivokuvauksissa, kun taas vatsakuvauksissa se voi olla yli 100%. [10]

Poisson-jakaumaa voidaan käyttää riippumattomille tapahtumille. Tällöin todennäköisyys, että samalla aikavälillä tapahtuu k riippumatonta tapahtumaa on

$$\frac{T_{\frac{1}{2}}^k e^{-T_{\frac{1}{2}}}}{k!},$$

missä $T_{1/2} > 0$ on tapahtumien odotusarvo samalla aikavälillä.

Aikaikkunan ollessa t ja kun yksi tapahtuma tapahtuu hetkellä t_0 , niin toisen LOR-tapahtuman täytyy tapahtua aikavälillä $t_0 - t, t_0 + t$. Merkitään detektorin 1 laskentataajuutta R_1 ja detektorin 2 R_2 . Satunnaisen tapahtuman R_{rand} laskentataajuutta voidaan laskea riippumattomien detektorien Poisson-jakaumasta yhtälöllä

$$R_{rand} = R_1 (1 - e^{-2tR_2}) = R_1 \left(2tR_2 - \frac{(2tR_2)^2}{2!} + \frac{(2tR_2)^3}{3!} - \dots \right) \approx 2tR_1R_2. \quad (2)$$

Tämä tarkoittaa, että satunnaisten tapahtumien määrä on verrannollinen yksittäisten tapahtumien laskentataajuuteen, joka on yksittäisen detektorin laskentataajuus. Näin ollen todelliset tapahtumat voidaan saada kaikista mitatuista tapahtumista vähentämällä satunnaiset tapahtumat.

Käytännössä satunnaisten tapahtumien korjaamiseen on vain muutamia tapoja, joista yksinkertaisin menetelmä on häntäsovitus. Häntäsovituksen idea perustuu siihen, että mittausvirhe voidaan nähdä kuvassa aivan mitattavan kohteen ulkopuolella. Tutkittaessa tapahtumien jakaumaa tiettyyn suuntaan voidaan havaita, että varsinaisen kohteen ulkopuolella lähellä kohteen rajaa on jonkin verran toimintaa. Näitä häntiä voidaan käyttää satunnaisten tapahtumien estimointiin ja niitä malinnetaan tyypillisesti käyttäen toisen asteen funktiota tai Gaussin funktiota.

Toinen tapa korjata satunnaisia tapahtumia on arvioida yksittäisten tapahtumien määrää. Arviointi voi tapahtua eri tavoilla, mutta esitellään yksi niistä. Kaava (2) antaa LOR-tapahtumien laskentataajuuden detektorien 1 ja 2 välillä ja voidaan arvioida satunnaisten tapahtumien lukumäärän tietyllä LOR ajanjaksolla integraamalla nollasta aikaan T :

$$M_{12} = \int_0^T 2tR_1(s) R_2(s) ds,$$

missä $R_1(s)$ ja $R_2(s)$ ovat detektorien laskentataajuuksia ajan kuluessa.

Aktiivisuus heikkenee samalla tavalla jokaisella ilmaisimella, niin voidaan olettaa, että $R_1(s)$ ja $R_2(s)$ käyttäytyvät samalla tavalla ajassa. Tämä tarkoittaa, että

$R_1(s) = k_1 f(s)$ ja $R_2(s) = k_2 f(s)$, jossa yksittäisten tapahtumien taajuuksille k_1 ja k_2 sekä joillekin eksponentiaaliselle heikkenemiskäyrälle $f(s)$.

Funktiota $f(s)$ voidaan säätää yksittäisten tapahtumien taajuuksille k_1 ja k_2 , joten voidaan valita ne esimerkiksi skannauksen alussa oleviksi arvoiksi, $k_1 = s_1(0)$ ja $k_2 = s_2(0)$. Nyt saadaan:

$$\begin{aligned} M_{12} &= \int_0^T 2t R_1(s) R_2(s) ds = \int_0^T 2t k_1 f(s) k_2 f(s) ds \\ &= 2t k_1 k_2 \int_0^T f(s)^2 ds = 2t k_1 k_2 C, \end{aligned}$$

missä C on positiivinen vakio. Arvot k_1 , k_2 ja C voidaan arvioida kullekin LOR satunnaisten tapahtumien korjaamiseksi.

Kolmas korjausmenetelmä käsittelee viivästettyä aikaikkunaa. Viivästetyn aikaikkunalähestymistavan ideana on saada ylimääräinen aikaikkuna verrattaessa tapahtumia yksittäisen LOR osalta. Normaaliaikaikkunaa, jonka pituus on t , käytetään määrittämään samanaikaisesti tapahtuvia tapahtumia eli aikaväliä $[t_0 - t, t_0 + t]$, missä t_0 on detektorin havaitseman tapahtuman aika. Viiveaikaikkuna taas on $[t_0 - t + \Delta t, t_0 + t + \Delta t]$ viivelle Δt , joka on pituus t useita kertoja. LOR-päätepisteiden detektorien yksittäiset tapahtumat eivät korreloi keskenään, joten ne ovat satunnaisia ja soveltuvat satunnaisten tapahtumien arviointiin ja korjaamiseen. Lisää tietoa tästä löytyy muun muassa lähteestä [11].

3.1.4 Kuolleen ajan korjaus

Kuolleella ajalla tarkoitetaan aikaa, jolloin detektorit eivät pysty tallentamaan tapahtumia. Detektorin tunnistaessa gammasäteen, se tarvitsee lyhyen ajan palautukseen, ennen kuin se pystyy havaitsemaan seuraavan säteen. Tämä aiheuttaa viiveen skannerille. Korkeampi aktiivisuus tuottaa enemmän tapahtumia sekunnissa ja siten myös enemmän viivettä ja menetettyjä tapahtumia.

Suurin osa PET-skannerin havaitsemista gamma-säteistä on yksittäisiä, eikä niitä voida yhdistää pareittain. Vaikka detektorit havaitsevat yksittäisiä säteitä, ne ovat varattuja eivätkä pysty tunnistamaan LOR-alueita ja nämä aiheuttavat viiveajan. Sama pätee, kun yli kaksi gammasädettä havaitaan samanaikaisesti.

PET-skannerin viiveaika arvioidaan skannaamalla yhtenäinen lähdefantomi, joka sisältää tunnetun määrän lyhytikäistä positronisäteilijää. Fantomiskannaus toistetaan useita kertoja eri aktiivisuustasoilla, ja jokaisesta skannauksesta tallennetaan pikatapahtumien ja yksittäisten tapahtumien lukumäärä, ja satunnaisten tapahtumien lukumäärä arvioidaan esimerkiksi käyttämällä viivästettyä aikaikkunaa. Yhtenäisen fantomin ulkopuolella olevien vokselien arvot estimoidaan käyttämällä esimerkiksi lineaarista ekstrapolointia.

Yksinkertainen kuolleen ajan korjausmenetelmä käyttää vain havaittuja tapahtumia annetussa aikaikkunassa w_t ja viivästetyssä aikaikkunassa w_d , joka saadaan kuten satunnaiskorjauksen viivästetyssä aikaikkunassa. Merkitään aikaikkunoiden pituutta symbolilla t ja havaittujen tapahtumien laskentataajuutta R_{obs} . Merkitään lisäksi todellista laskentataajuutta R_{true} niin saadaan kuolleen ajalle τ :

$$R_{obs} = R_{true} e^{-\tau R_{true}}. \quad (3)$$

Merkitään todellisten tapahtumien lukumäärää aikavälissä w_t symbolilla N_t ja satunnaisten tapahtumien lukumäärää symbolilla N_r . Tällöin havaittujen tapahtumien kokonaismäärä aikavälissä w_t on siis $N_t + N_r$.

Aikavälien w_t ja w_d ollessa lähellä toisiaan ja yhtä pitkiä, havaittujen tapahtumien määrä aikavälissä w_d on N_r . Näin ollen aikaväleissä w_t ja w_d yhteensä havaittujen tapahtumien määrä on $(N_t + N_r) + N_r = N_t + 2N_r$ jota vastaava tapahtumataajuus on $(N_t + 2N_r)/t$.

Merkitään alkuperäisessä aikavälissä w_t havaittujen tapahtumien määrää symbolilla $N_{obs,t}$ ja viivestetyssä aikavälissä w_d vastaavasti $N_{obs,d}$ niin saadaan nyt:

$$N_{obs,t} = \frac{N_t + N_r}{f} \text{ ja } N_{obs,d} = \frac{N_r}{f}, \quad (4)$$

missä

$$f = e^{-\frac{\tau(N_t + 2N_r)}{t}}. \quad (5)$$

Yhtälöt (3), (4) ja (5) muodostavat epälineaarisen yhtälöryhmän, jonka ratkaisu voidaan saada numeerisilla menetelmillä, kuten Newton–Raphsonin menetelmällä ja tätä voidaan myöhemmin käyttää sironnan korjaukseen.

Toinen lähestymistapa, joka esitetään lähteessä [12], tarjoaa laskennallisesti kevyemmän sironnankorjausmenetelmän, mutta se vaatii satunnaisten tapahtumien määrän tuntemisen. Käyttäen samaa merkintää kuin edellä, saadaan:

$$R_{obs} = C' \frac{N_t + 2N_r}{t} = C' \frac{N_t + N_r}{t} + C' \frac{N_r}{t},$$

missä C' on sama vakio sekä todellisille että satunnaisille tapahtumille. Toisin sanoen satunnaisten tapahtumien havaittu laskentataajuus R_{obs} on

$$R_{obs} = C' \frac{N_r}{t}$$

ja R_{obs} mitataan ja määritetään graafisesti fantonomimittausten avulla. Käytännössä käytetään standardoitua, tunnetun aktiivisuuden sisältävää mittauskohdetta eli fantomia, jonka avulla voidaan kalibroida laitteisto ja arvioida satunnaisten tapahtumien määrää kontrolloiduissa olosuhteissa.

3.1.5 Sironnan korjaus

Annihilaation jälkeen gammasäde voi sirota, mikä muuttaa säteen suuntaa. Näitä tapahtumia kutsutaan sirontatapahtumiksi. Sironta tapahtuu todennäköisimmin skannatussa kehossa, mutta sitä voi tapahtua myös detektorissa. Yleisin sirontatyyppi on Comptonin sironta, mikä tarkoittaa, että foton on vuorovaikutuksessa elektronin tai muun varatun hiukkasen kanssa. On myös mahdollista, että gammasäde siroaa useita kertoja, mutta koska se on hyvin epätodennäköistä, tyypillisesti vain kertaluonteinen sironta korjataan.

Tyypillisessä PET-kuvantamislaitteessa sironnan ja todellisten tapahtumien suhde vaihtelee aivokuvauksissa 0.2–0.5 ja vatsakuvauksissa 0.4–2.0. Satunnaistapahtumien korjaukseen kuvattua hännän sovitusta voidaan käyttää myös sironnan korjaukseen. Hännän sovituksen käyttämiseksi sironnan korjaukseen satunnaiset tapahtumat on korjattava ensin toisella menetelmällä, jotta kuvaprojektiossa näkyvän

hännän voidaan olettaa koostuvan sirotuista tapahtumista. Hännän sovituksella on myös mahdollista estimoida sekä satunnaisia että sironneita tapahtumia samanlaisesti.

Toinen lähestymistapa sironneiden tapahtumien lukumäärän tunnistamiseen on käyttää moninkertaista energiaikkumointia ja kolmas mahdollinen sironnan korjausmenetelmä perustuu simulointiin. Kaksi yleisintä sironnan korjauksen simulointimenetelmää ovat analyttinen ja Monte Carlo simulaatio. Näistä tarkempaa tietoa on muun muassa lähteessä [13].

Näiden esiteltyjen korjausten lisäksi tehdään muun muassa vaimennuskorjaus, osatilavuusvaikutuksen korjaus (partial volume effect correction) sekä haarautumissuhdekorjaus.

3.2 Radioaktiiviset merkkiaineet ja niiden erot

Merkkiaine on positroneja emittoiva isotoopilla merkitty molekyyli, joka on joko rakenteellisesti samankaltainen luonnolliselle aineelle tai syntyy dynaamisessa prosessissa. [14]

Merkkiaineita on yli 50 erilaista, joista yleisin on ^{18}F -fluorodeoksiglukoosi (FDG). Hyödyllinen merkkiaine tulee valita siten, että se antaa tärkeää tietoa aineenvaihdunnasta, kehon toiminnasta tai biologiasta. Lisäksi on tärkeää, että vaikka merkkiaine hajoaa suhteellisen nopeasti, hajoaminen ei saa tapahtua liian nopeasti. Merkkiaineen on säilyttävä elimistössä vähintään kuvauksen ajan, joten radioaktiivisen aineen aktiivisuuden on pysyttävä riittävällä tasolla koko mittauksen ajan. Nämä kaksi piirrettä ovat tärkeitä merkkiaineen valinnassa. Yleisimmin käytettyjen merkkiaineiden puoliintumisaikat vaihtelevat reilun minuutin ja vajaan 13 tunnin välillä eli vaihtelu on kuitenkin suhteellisen suurta. [6]

Esimerkiksi merkkiaineen FDG avulla saadaan tietoa glukoosiaineenvaihdunnasta eli prosessista, jossa elimistö ottaa glukoosia verenkierrosta soluihin ja muuntaa sen energiaksi. Erityisesti halutaan tietoa siitä, missä glukoosiaineenvaihdunta on korkea. Tämän merkkiaineen avulla voidaan tutkia muun muassa syöpäkasvaimia, infektioita, sydänlihaksen elinkykyisyyttä sekä tulehdustiloja. Toinen paljon käytetty merkkiaine on ^{18}F eli natriumfluoridi, jota käytetään yleensä syövän hoidossa luustoon levinneiden etäpesäkkeiden löytämiseen.

Neurologisissa kuvantamisissa voidaan tutkia esimerkiksi dopamiini reseptoreja, näissä merkkiaineina voidaan käyttää ^{11}C -*raclopride*. Tämä merkkiaine sitoutuu spesifisesti aivojen dopamiini D_2 -reseptoreihin. D_2 ja D_3 reseptoreita voidaan tutkia merkkaineella ^{18}F -*fallypride*.

Lisäksi esimerkiksi merkkaineita ^{68}Ga -*PSMA* ja ^{18}F -*PSMA* käytetään onkologiassa eturauhassyövän löytämiseen. Kirjassa [6] esitellään useita eri merkkiaineita ja niiden käyttötarkoituksia. Merkkiaineita on siis useita ja sen valinta on tärkeä osa tutkimusta ja sen onnistumista.

3.3 Radiovesi

Tutkielman kannalta merkitävin merkkiaine on radiovesi, jota käytetään erityisesti kardiologiassa. Veren virtausta tutkittaessa käytössä on usein jokin seuraavista

merkkiaineista: ^{82}Rb -rubidiumkloridi, happi-15 (^{15}O -vesi) eli radiovesi tai ^{13}N -ammoniakki. Radioveden avulla tehdyissä tutkimuksissa voidaan mitata kudoksen verenvirtausta eli perfuusiota, jonka tutkiminen on tärkeää muun muassa sepelvaltimotautiepäilyissä.

Radiovettä käytetään siis erityisesti sydämen verenvirtauksen, rakenteen ja verenkierron tutkimiseen. Sydämen verenvirtauksen lisäksi voidaan tutkia myös muiden elinten, kuten aivojen perfuusiota. Perfuusio tarkoittaa siis verenvirtausta kudoksen tai elimen läpi. Tuloksena saadaan määrällinen arvo verenvirtauksesta (ml/min/g) eikä pelkästään suhteellisia eroja. [15]

Huslab on luonut tarkat ohjeet kuvaukseen tuleville ja esimerkiksi sydämen perfuusion PET-magneettitutkimuksen ohjeissa mainitaan muun muassa, että vuorokautta ennen tutkimusta ei saa juoda mitään missä on piristäviä aineita, kuten kahvia tai energiajuomia. Lisäksi esimerkiksi suklaa on kiellettyjen aineiden listalla sen sisältämän kofeiinin takia. Muutamia lääkerajoituksia on myös, jotka koskevat muun muassa lääkkeitä asiantin, persantin ja orisantin. Näitä ei saa ottaa kahteen vuorokauteen ennen tutkimusta. Kaikki näistä sisältävät lääkeainetta dipyridamolia, jota käytetään estämään verisuonitukoksia ja vähentämään veritulppien muodostumista.

Merkkiaine annetaan laskimokanyylista suoraan verenkiertoon ja tutkimuksen aikana annetaan verisuonia laajentava lääkeainetta. Tämän lisäksi annetaan magneettitehoste aine magneettikuvauksen onnistumisen takaamiseksi. Radioaktiivinen merkkiaine hajoaa jo muutamassa minuutissa ja tehosteaine poistuu virtsan mukana. [16]

Radioveden haasteena on erityisesti sen lyhyt puoliintumisaika 122 s, mikä tarkoittaa, että merkkiaine täytyy valmistaa paikanpäällä syklotronilla. [17] Toisaalta lyhyt puoliintumisaika voidaan nähdä myös vahvuutena, sillä säteilykuorma kuvattavalle on tällöin pienempi.

3.4 Fysiologinen ja matemaattinen tausta

PET-kuvantaminen on keskeinen työkalu kehon toiminnallisten prosessien tutkimisessa. Kuvien avulla voidaan arvioida esimerkiksi verenkierron häiriöitä, kasvainten aktiivisuutta tai aivojen vasteita erilaisiin ärsykkeisiin. Lisäksi PET-tutkimusta hyödynnetään myös sädehoidon suunnittelussa siten, että suurimmat annokset voidaan kohdistaa niille alueille, joilla aineenvaihdunta on vilkkainta, ja samalla säästää terveet kudokset tarpeettomalta säteilyltä. [1]

Fysiologisen ymmärryksen syventäminen edellyttää kuitenkin matemaattista mallia, joka kuvaa merkkiaineen kulkua ja kertymistä kudokseen. Merkkiaineen kulkeutuminen kudokseen on dynaaminen prosessi, jossa merkkiaine siirtyy verenkierrosta kudokseen, sitoutuu tai metaboloituu ja poistuu takaisin verenkiertoon. Kudoksen merkkiaineepitoisuus heijastaa näiden prosessien yhteisvaikutusta. Tämän vuoksi kudoksen käyttäytymistä voidaan kuvata dynaamisena järjestelmänä, jonka syötteenä toimii valtimon input-funktio ja vasteena kudoksen pitoisuus.

3.4.1 Perfuusion merkitys

Perfuusiolla tarkoitetaan veren tilavuutta, joka virtaa tietyn kudossmassan tai -tilavuuden läpi aikayksikössä ja se ilmoitetaan tyypillisesti yksiköissä mL/g/min. Per-

fuusio kertoo, kuinka nopeasti merkkiaine kulkeutuu kudokseen ja kuinka tehokkaasti se pääsee vaikuttamaan kudoksen aineenvaihduntaan. Perfuusiota voidaan mitata diffusoituville ja reagoimattomille eli inerteille merkkiaineille ja ne perusutuvat kaasujenvaihtoon veren ja kudoksen välillä. [18]

Kudoksen perfuusiolla on kaksijakoinen vaikutus merkkiaineen kertymiseen. Merkkiainemolekyylien kulkeutuminen on suoraan verrannollinen perfuusioon, mutta kulkeutumisen jälkeen merkkiainemolekyylin kudospoistomahdollisuudet pienenevät perfuusion kasvaessa.

Verenkierron ja -kuljetuksen suhteellisista nopeuksista riippuen perfuusion vaikutus voi vaihdella kahden ääripään välillä, joko kertymisnopeus voidaan määrittää kokonaan perfuusion perusteella tai se voi olla olennaisesti riippumaton perfuusiosta ja määräytyä vain verenkuljetuksen perusteella. [19] Käytännössä siis ensimmäisessä tapauksessa (perfusion-limited uptake) merkkiaine voi siirtyä verestä kudokseen niin nopeasti, että kudoksen otto riippuu vain perfuusiosta eikä esimerkiksi kuljetus rajoita sitä. Tällöin siis esimerkiksi perfuusion kaksinkertaistua myös merkkiaineen kertyminen kaksinkertaistuu. Toisaalta, jos merkkiaineen siirtyminen verestä kudokseen on hitaampaa kuin verenvirtaus, tällöin perfuusion lisääminen ei lisää merkkiaineen ottoa ja kudoksen merkkiainepitoisuus riippuu kuljetuksesta, ei perfuusiosta. Tällaisia kuljetuksesta riippuvia merkkiaineita ei voida hyödyntää perfuusiotutkimuksissa.

Merkkiaineen kertyminen voi siis olla, joko kuljetuksen tai diffuusion rajoittamaa verenvirtauksen ollessa korkeaa, mutta verenvirtauksen ollessa pientä rajoittava tekijä on perfuusio. [20]

3.4.2 Matemaattinen kuvaus ja yhteys lokeromalleihin

Lokeromallit tarjoavat rakenteellisen tavan kuvata merkkiaineen kulkua kudoksissa, missä jokainen lokero vastaa yhtä fysiologista tilaa tai kudosta sekä mallin parametrit selittävät merkkiaineen siirtymistä lokeroiden välillä. Lokeromallien matemaattinen muoto voidaan esittää konvoluutiona valtimon input-funktion ja kudoksen impulssivasteen välillä. Seuraavassa luvussa johdetaan lokeromallien differentiaaliyhälöt ja niiden ratkaisut.

Merkkiaineen käyttäytyminen kudoksessa on tyypillisesti eksponentiaalisesti vaienevaa, minkä vuoksi Laplace-muunnos soveltuu hyvin dynaamisten PET-mallien analysointiin. Laplace-muunnoksen johdosta konvoluutio muuttuu kertolaskuksi, mikä yksinkertaistaa mallien ratkaisemista ja tarjoaa selkeän yhteyden spektraalianalyysiin.

Matemaattista mallintamista tarkasteltaessa on todettu, että lokeromallit tuottavat usein tarkempia ja fysiologisesti tulkittavampia tuloksia kuin spektraalianalyysi tai graafiset menetelmät. [21] Seuraavaksi perehdytään tarkemmin lokeromallien rakenteeseen ja niiden matemaattiseen perustaan, minkä jälkeen tarkastellaan spektraalianalyysin roolia PET-kuvantamisessa.

4 Lokeromallit

PET-kuvien matemaattinen tausta perustuu lokeromalleihin, joissa kudoksen käyttäytyminen kuvataan usean toisiinsa liittyvän fysiologisen lokeron avulla. Lokeromallin rakenne määrittää, kuinka monella lokerolla tietyn elimen tai kudoksen kinetiikka voidaan esittää. Tyypillisesti yksi lokeroista kuvaa verta ja loput kudoksia tai elimiä. Lokeromalleilla pyritään mallintamaan merkkiaineen liikettä eri lokeroiden välillä ja tämä onnistuu differentiaaliyhtälöiden avulla. Merkkiaine injektoidaan verenkiertoon ja veresta saadaan input-funktio matemaattiselle mallille.

Jokaisen lokeron sisällä merkkiaineen pitoisuus oletetaan tasaiseksi, ja lokerot ovat vuorovaikutuksessa keskenään merkkiaineen kulkeutumisen kautta. Näitä kulkeutumisnopeuksia kuvataan kertoimilla, jotka määrittävät, kuinka nopeasti merkkiaine siirtyy lokeroiden välillä. Mallin avulla voidaan kuvata radioaktiivisen merkkiaineen kulkua ja sen pitoisuuden muutosta ajan funktiona.

Lokeromalleissa käytetään oletuksia, joista yksi on homogeenisyys. Tämä tarkoittaa, että merkkiaine hajaantuu lähes välittömästi koko kudokseen. Toiseksi merkkiaineen liikkuminen lokeroiden välillä riippuu vain ensimmäisen lokeron merkkiaine-pitoisuudesta valitulla hetkellä. Tällöin tietty osuus ensimmäisen lokeron merkkiaineesta siirtyy toiseen lokeroon jokaista aikayksikköä kohden. Tätä siirtymisnopeutta kuvaavaa arvoa kutsutaan nopeusvakioksi ja se on yksi lokeromallin keskeisistä parametreista.

PET-kuvantamisessa lokeromallien käyttö perustuu kaasujenvaihtoteoriaan, jossa jokaiselle lokerolle täytyy olla oma merkkiaine konsentraatio jokaisessa eri kudostyyppissä. Lopullinen lokeromalli muodostuu siis tietystä määrästä lokeroita ja parametreja, jotka kertovat merkkiaineen siirtymisestä eri lokeroiden välillä.

Luvun päälähteenä on kirja [6].

4.1 Differentiaaliyhtälöiden käyttö

Merkkiaineen kulkeutuminen kudoksessa on jatkuva prosessi, jossa pitoisuus muuttuu ajan funktiona. Merkkiaineen siirtyessä verenkierrasta kudokseen, se voi sitoutua tai poistua takaisin verenkiertoon. Jokaisen prosessin nopeus riippuu merkkiaineen tämänhetkisestä pitoisuudesta, ei sen historiasta. Tämän vuoksi merkkiaineen käyttäytymistä on luonnollista kuvata differentiaaliyhtälöillä, jotka ilmaisevat pitoisuuden muutoksen nopeuden ajan suhteen.

Lokeromalleissa siirtymisnopeus on verrannollinen lähtölokeron pitoisuuteen ja siirtymänopeudet eivät muutu mittauksen aikana. Näiden oletusten seurauksena lokeromalleista saadaan muodostettua ensimmäisen asteen lineaarisia differentiaaliyhtälöitä. Konsentraation kaavassa t kuvaa aikaa ja C_i komponentit kuvaavat kudoksia:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = f_i(C_0(t), C_1(t), C_2(t), \dots).$$

Esimerkiksi kahden kudoksen lokeromallissa, jossa lokerot ovat sarjassa differentiaaliyhtälöt ovat seuraavanlaiset:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = f_1(C_0(t), C_1(t), C_2(t)) = K_1 C_0(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t), \quad (6)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = f_2(C_1(t), C_2(t)) = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t), \quad (7)$$

jossa C_1 ja C_2 kuvaavat lokeroita, $C_0(t)$ kuvaa valtimon input-funktiota ja K_1, k_2, k_3 ja k_4 kuvaavat nopeusvakioita. [6]

Lokeromallien differentiaaliyhtälöt ovat lineaarisia ja aikainvariantteja, mikä tarkoittaa, että mallin parametrit pysyvät vakioina ajan suhteen ja kudoksen vaste määrittyy näiden vakioiden perusteella. Tällöin niiden ratkaisu voidaan esittää konvoluutiona

$$a(t) * b(t) = \int_0^t a(\tau) b(t - \tau) d\tau. [22]$$

Tämä tarkoittaa, että kudoksen merkkiainepitoisuus on valtimon input-funktion ja kudoksen impulssivasteen konvoluutio. Konvoluutiomuoto heijastaa fysiologiaa, sillä kudoksesta muodokkaa injektioitua merkkiainetta ajan kuluessa.

Konvoluutiolla on keskeinen yhteys signaalinkäsittelyn menetelmiin, kuten Laplace-muunnokseen ja spektraalianalyysiin, joita käsitellään myöhemmin.

Yksinkertaisimmassa tapauksessa kudoksessa on tietty määrä merkkiainetta ja se voi poistua kudoksesta tietyllä todennäköisyydellä aikayksikköä kohden. Lisäksi, jos merkkiaineen poistumisnopeus on verrannollinen sen hetkiseen pitoisuuteen, voidaan merkkiaineen määrän $A(t)$ muutosta kuvata yhtälöllä

$$\frac{dA(t)}{dt} = -kA(t),$$

missä k on poistumisnopeutta kuvaava vakio. Ratkaisu on eksponentiaalinen

$$A(t) = A_0 e^{-kt},$$

mikä vastaa fysiologista tilannetta, jossa merkkiaine vähitellen poistuu kudoksesta verenkiertoon. Tämän esimerkin avulla huomataan helposti, miksi differentiaaliyhtälöt ovat luonteva tapa kuvata merkkiaineen käyttäytymistä. Vastaava ajatus esiintyy lähteessä [23], jossa käsitellään yhden ja kahden molekyylin reaktioita.

4.2 Valtimon input-funktio

Lokeromalleissa yksi lokeroista kuvaa aina verta ja konkreettisemmin merkkiaineen konsentraatiota valtimossa. Tätä kutsutaan lokeromalleissa valtimon input-funktioksi (AIF) ja sitä merkitään funktiona $C_A(t)$, jonka avulla saadaan merkkiaineen konsentraatio valtimossa haluttuna ajanhetkenä. Input-funktio on herkkä virheille ja mallinnuksen kannalta olisi tärkeää, että se olisi mahdollisimman tarkka. [6]

Valtimon plasmapitoisuudet ovat riippumattomia verinäytteenottopaikasta, kun taas laskimoverisuonten konsentraatio (venous concentrations) riippuu merkkiaineen poistumisesta verisuonistossa ja siten myös siitä, mistä kohtaa näyte otetaan. [24]

Tämän vuoksi PET-tutkimusten kvantitatiivinen analyysi edellyttää, että valtimon input-funktio mitataan ja esikäsitellään yhtä huolellisesti kuin itse PET-kuvantamisen data. Input-funktion laatu vaikuttaa suoraan mallinnuksen tarkkuuteen ja parametriarvojen luotettavuuteen. [24] SUV-arvojen rajoitusten vuoksi kvantitatiivinen analyysi edellyttää valtimon input-funktion tarkkaa mittaamista ja esikäsitelyä.

Valtimoplasma on usein input-funktiona ja sen mittaamisessa voidaan menetellä seuraavasti:

1. Manuaalinen verinäytteenotto tai automaattinen näytteenotto radiolääkkeen antoajasta viimeiseen PET-kuvaan asti.
2. Veren sentrifugointi plasman erottamiseksi.
3. Plasman radioaktiivisuuden määrittäminen.
4. Radioaktiivisuus jaetaan joko näytteen massalla tai tilavuudella.
5. Hajoamiskorjaus injektiohetkeen.
6. Metaboliitti (eli aineenvaihduntatuote) korjaus.
7. Dispersion ja viiveen korjaus tarvittaessa. [24]

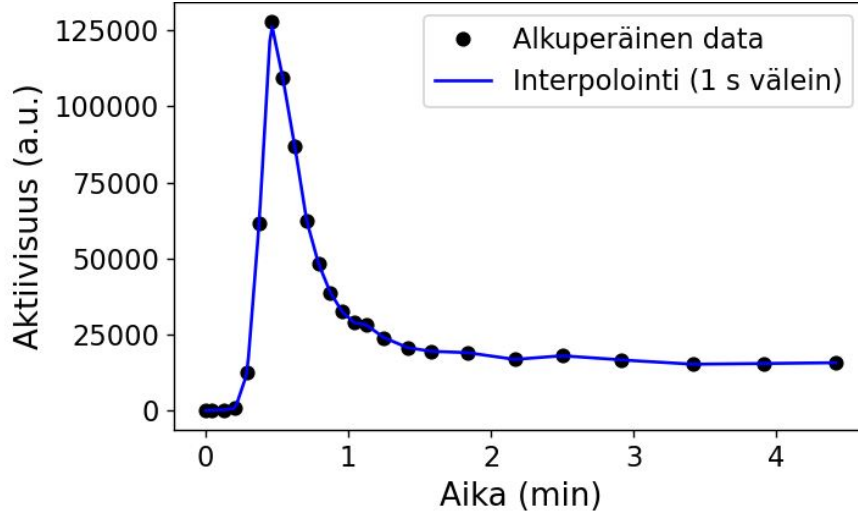
Teoriassa kineettisten mallien input-funktion tulee olla jatkuva ja kohinaton. Käytännössä se saadaan muun muassa dynaamisten PET-kuvien verialtaasta, joka on saatavilla keskimääräisenä konsentraationa kullakin aikavälillä.

Usein kun käytetään automaattista verinäytteenottojärjestelmää käytetään lineaarista interpolointia näytepisteiden analysoinnissa. Interpoloimalla voidaan saada esimerkiksi konsentraatio tai AUC (Area-under-curve) tietyllä ajanhetkellä.

Spline-sovitukset mahdollistaa interpoloinnin ja vähentää kohinaa, mutta voi aiheuttaa vääristymää, jos sitä ei arvioida huolellisesti eri käyrille, joilla on vaihteleva kohina ja näytteenottoajat. Mitattuihin plasman ja veren aika-aktiivisuuskäyriin (PTAC ja BTAC) voidaan sovittaa matemaattisia funktioita tai lokeromalleja, jotta kohinaa voidaan vähentää ja jotta käyrää voidaan interpoloida myös pitkien mittausväliin jäävien aukkojen yli. Mallin avulla voidaan tarvittaessa myös ekstrapoloida syöttöfunktioita mittausalueen ulkopuolelle. [24]

Tämä on yleisin tapa muodostaa ja käyttää input-funktiota, mutta joissain tapauksissa myös muuta kuin verta voidaan käyttää input-funktiona.

Input-funktion käyrät ovat usein samannäköisiä keskenään. Alussa on terävä piikki, jonka jälkeen konsentraatio alkaa laskea ja konvergoida kohti jotain positiivista vakiota. Tästä esimerkkinä kuva (2).



Kuva 2: Esimerkkikuva input-funktion käyttäytymisestä.

Alun piikki johtuu siitä, että merkkiaine injektoidaan usein käsivarresta, jolloin se ensimmäisenä kulkeutuu sydämeen. Tällöin merkkiaine on kokonaisuudessaan siellä ennen kuin se lähtee levittäytymään muualle kehoon. Nopea lasku johtuu myös sydämen toiminnasta, joka nopeasti levittää merkkiaineen laajalle alueelle kehossa verenkierron myötä. Ajan myötä merkkiaineen kulkeutuminen kudokseen ja sieltä takaisin verenkiertoon saavuttaa tasapainotilan, jolloin osa merkkiaineesta jää verenkiertoon.

Aikainvariantit lineaariset lokeromallit tarjoavat matemaattisen tavan kuvata näitä pitoisuusmuutoksia ja vertailla eri kudosten käyttäytymistä.

4.3 Aikainvariantti lineaarinen lokeromalli

Aliluku perustuu lähteeseen [25], jonka mukaan yleistä lokeromallia, jonka lokeroiden määrää n ei tiedetä, voidaan kuvata yhtälöllä:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), x(0) = x_0, \quad (8)$$

missä $x(t)$ on tilamuuttujien n -vektori, $u(t)$ input-funktioiden vektori ja x_0 on systeemin alkutila.

Aikainvarianteissa järjestelmissä B on sisäänvirtausnopeusvakioiden $n \times p$ -matriisi, joka kuvaa kunkin tulon eli input-funktion vaikutusta jokaiseen lokeroon. Lisäksi tilasiirtämämatriisi $A = [a_{ij}]$ on $n \times n$ kokoinen ja koostuu nopeusvakioista k_{ij} , jotka kuvaavat siirtymää lokeroista j lokeroon i .

Siirtymää k_{0j} eli lokeroista j muualle elimisötön voidaan kuvata kaavoilla

$$a_{ij} = k_{ij}, i = 1, 2, \dots, n, j = 1, 2, \dots, n; i \neq j$$

ja

$$a_{jj} = -k_{0j} - \sum_{i=1}^n k_{ij}, j = 1, 2, \dots, n : i \neq j.$$

Yhtälön (8) A ja B oletetaan pysyvän vakioina ajan suhteen kokeellisen ajanjakson aikana. Fysiologiset olosuhteet, kuten verenkierto, saattaa kuitenkin muuttaa arvoja kokeellisesta tilanteesta.

Yhtälön (8) ratkaisu on muotoa:

$$x(t) = e^{At}x_0 + \int_0^t e^{A(t-\tau)}Bu(\tau) d\tau,$$

missä termi e^{At} on matriisin eksponentti:

$$e^{At} = I + tA + \left(\frac{t^2}{2!}\right)A^2 + \left(\frac{t^3}{3!}\right)A^3 + \dots$$

Tässä kaavassa I on muotoa $n \times n$ oleva identiteettimatriisi. Yleisesti matriisin eksponenttifunktion alkiot ovat lineaarisia kombinaatioita $t^k e^{\lambda_j t}$, missä k on kokonaisluku, joka on suurempaa kuin 0 ja λ_j ovat matriisin A erilliset ominasarvot. Matriisin A ollessa ei-defektiivinen, muuttujat $e^{\lambda_j t}$ ovat vakioita. [26] Ei-defektiivisyys tarkoittaa, että matriisilla on n lineaarisesti riippumatonta ominaisvektoria.

Oletetaan, että havaitut vasteet m (outputs), $y(t)$ ovat tila- ja input-muuttjien lineaarisia yhdistelmiä eli

$$y(t) = Cx(t) + Du(t) = Ce^{At}x_0 + C \int_0^t e^{A(t-\tau)}Bu(\tau) d\tau + Du(t),$$

missä C on $m \times n$ mitattu matriisi ja D on $m \times p$ matriisi, joka kuvaa kunkin tulon suoraa osuutta havaittuun vasteeseen.

4.3.1 Dynaaminen PET-data

PET-datan ollessa dynaamista järjestelmässä ei ole alussa radioaktiivisuutta eli $x_0 = 0$. Kokeellisen toimenpiteen aikana syötteitä on kaksi ($p = 2$):

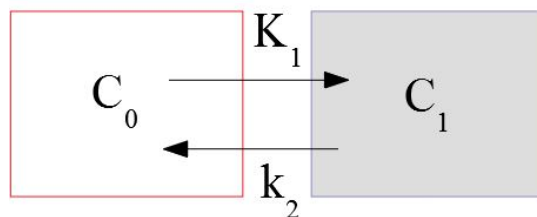
$$u(t) = [C_A(t), C_B(t)]^T,$$

joista vain $C_A(t)$ toimii kudoksen varsinaisena input-funktiona ja kuvaa merkkiaineen sisäänvirtausta kudokseen. Toinen syöte $C_B(t)$ ei siirry kudokseen vaan jää verisuonistoon ja sisältyy kokonaisaktiivisuusmittaukseen. Sisäänvirtausnopeuksien k_{10} , k_{20} ja k_{n0} , lokeroihin 1, 2 ja n niin silloin

$$B = \begin{bmatrix} k_{10} & 0 \\ k_{20} & 0 \\ \dots & \dots \\ k_{n0} & 0 \end{bmatrix}.$$

Jokainen mittaus koostuu yhdestä arvosta $m = 1$ eli alueen tai pikselin kokonaisaktiivisuudesta. Tämä kokonaisaktiivisuus muodostuu kaikkien kudoslokeroiden pitoisuuksien summasta sekä veripoolin radioaktiivisuudesta. Tämän takia systeemi $C = (1 - V_B)$ ja $D = [0, V_B]$ ja

$$y(t) = C_T(t) = (1 - V_B) \sum_{j=1}^n x_j(t) + V_B C_B(t). [25]$$



Kuva 3: Yksinkertainen kahden lokeron malli, jossa C_0 kuvaa verta ja C_1 kohdekudosta.

4.4 Yhden kudoksen malli - 1TCM

Yleisesti yksinkertaisimmassa mallissa on kaksi lokeroa, joista toinen kuvaa veren input-funktiota eli input-käyrää ja toinen kohde-elintä tai kudosta (kuva 3). Malli kuvaa siis yhden elimen tai kudoksen tilaa (one-tissue compartment model). Kudoksen radioaktiivisuuden muutos ajan kuluessa voidaan esittää seuraavalla differentiaaliyhtälöllä:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - k_2 C_1(t). \quad (9)$$

Yhtälössä $C_0(t)$ kuvaa veren konsentraatiota ajanhetkellä t ja $C_1(t)$ kudoksen konsentraatiota ajanfunktiona. Parametri K_1 määrittää siirtymisen verestä kudokseen, kun taas k_2 kuvaa poistumista kudoksesta takaisin verenkiertoon. Tämä tarkoittaa, että ajan kuluesa $K_1 \cdot 100\%$ arvosta C_0 hetkellä t on siirtynyt lokeroon C_1 ja $k_2 \cdot 100\%$ lokerosta C_1 on poistunut.

Tälle differentiaaliyhtälölle saadaan myös ratkaisu, joka on muotoa

$$C_1 = K_1 C_0(t) * e^{-k_2 t}.$$

PET-kuvantamiseen liittyvässä lokeromallinnuksessa tätä ratkaisua ei kuitenkaan tarvita, sillä parametrien K_1 , k_2 , input-käyrän $C_1(t)$ ja tiedetyn differentiaaliyhtälön avulla voidaan simuloida kudostähtä. [6]

4.4.1 0TCM

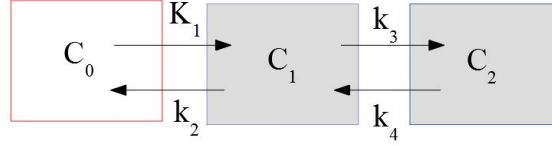
Tuloksista esimerkiksi luvussa 6.3.2 nähdään, että yksinkertaisin mahdollinen malli ei ole yhden kudoksen malli, vaan joitakin elimiä voidaan kuvata myös 0TCM-mallilla (zero-tissue compartment model). Tässä mallissa kudoslukeroa ei ole lainkaan, vaan huomioidaan ainoastaan verikomponentti. [27]

0TCM on käyttökelpoinen erityisesti elimissä, joissa perfuusio on hyvin nopeaa ja merkkipaine kulkee kudoksen läpi ilman merkittävää sitoutumista tai kertymistä. Tällöin mitattu aktiivisuus voidaan selittää pelkästään veren avulla.

4.5 Kahden ja useamman kudoksen mallit - 2TCM ja kTCM

Lokeroiden määrän kasvaessa mallintamisesta tulee vaikeampaa ja jo kolmen lokeron tapauksessa tilanne on selvästi haastavampi kuin yhden kudoksen mallissa. Voidaan tehdä malli, jossa kudoslukerot ovat sarjassa eli peräkkäin tai rinnan eli vierekkäin.

Kolmen lokeron mallissa, edelleen yksi lokero kuvaa verta ja kaksi muuta kudoksia. Kudoslokerot voidaan asettaa siis joko rinnan tai sarjaan. Lokeroiden ollessa sarjassa (kuva 4) merkkiaine kulkeutuu ensimmäisestä lokerosta eli verestä C_0 ensimmäiseen kudokseen eli C_1 ja sen kautta toiseen kudoslokeroon C_2 . Päävastaista reittiä takaisin eli lokerosta C_2 lokeroon C_1 ja sieltä takaisin vereen eli C_0 . Lokerosta C_2 ei siis ajatella olevan suoraan yhteyttä verenkiertoon eli vaan se tapahtuu lokeron C_1 välityksellä. Kuitenkin lokero C_1 on yhteydessä molempiin lokeroihin eli merkkiaine liikkuu sen kautta. Lisäksi voi myös olla tilanne, jossa nuolta k_4 ei ole, jolloin merkkiaine jää lokeroon C_2 .



Kuva 4: Merkkiaineen kulkeutuminen sarjassa olevien lokeroitten välillä.

Kuvan 4 kaltaisessa tapauksessa differentiaaliyhtälöt ovat muotoa:

$$\begin{aligned}\frac{dC_0(t)}{dt} &= -K_1 C_0 + k_2 C_1(t), \\ \frac{dC_1(t)}{dt} &= K_1 C_0(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t), \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t).\end{aligned}$$

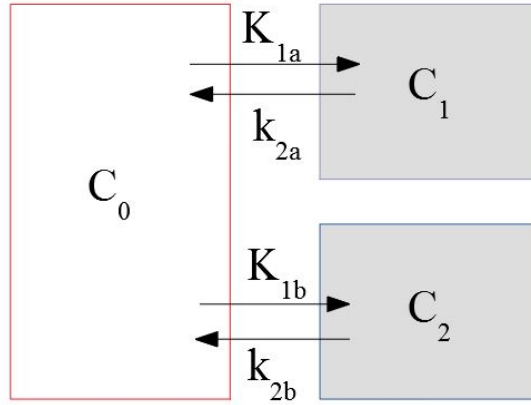
Toisessa tapauksessa, jossa kudoslokerot ovat rinnakkain taas yhteyttä kudoslokeroiden välillä ei ole vaan ne molemmat ovat yhteydessä verenkiertoon ja merkkiaine kulkee kudokseen ja takaisin verenkiertoon. Molemmat kudoslokerosta jakavat siis saman input-funktion ja ne on kineettisesti mahdoton erottaa. Tätä mallia voidaan käyttää muun muassa kuvaamaan kudoksen heterogeenisyyttä eli, että kudos koostuu eri kudostai solutyypeistä. Tästä esimerkkinä toimii aivojen harmaa ja valkoinen alue, jotka koostuvat eri kudostyypeistä. [6]

Kahden kudoksen tapauksessa kudoksen kokonaisaktiivisuus on kahden lokeron radioaktiivisuuden summa, kun ei oteta huomioon veren osuutta kudosverisuonistossa (blood in tissue vasculature):

$$C_T(t) = C_1(t) + C_2(t).$$

Lokeroiden ollessa sarjassa lokeroitten C_1 ja C_2 konsentraatiokäyrät voidaan laskea kuten luvussa 4.1 on esitely kaavoissa 6 ja 7. Toisaalta jos lokerot ovat rinnakkain tilanne on, kuten kuvassa (5) ja tällöin kudosten konsentraatiokäyrille voidaan esittää kaavat

$$\begin{aligned}\frac{dC_1(t)}{dt} &= K_{1a} C_0(t) - k_{2a} C_1(t), \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= K_{1b} C_0(t) - k_{2b} C_2(t).\end{aligned}\quad [28]$$



Kuva 5: Merkkiaine kulkeutuu suoraan lokerosta C_0 molempiin kudoslokeroihin C_1 ja C_2 .

Lokeroiden ollessa sarjassa sen parametrit voidaan muokata vastaamaan rinnan olleita ja toisinpäin. [29] Tätä mahdollisuutta on hyödynnetty PET-datan analysoinnissa, sillä differentiaaliyhtälöiden ratkaiseminen tapauksessa, jossa on kaksi yhden kudoksen lokeromallia on helpompaa kuin kahden kudoksen sarjassa olevat lokeromallit. Tämä myös vaatii vähemmän laskentatehoa.

Samaa periaatetta voidaan soveltaa malleihin, jossa on mielivaltainen määrä lokeroita ja tämä mahdollistaa esimerkiksi spektraalianalyysin käytön. [28]

4.6 Spektraalianalyysin hyödyntäminen lokeromalleissa

Spektraalianalyysi kehitettiin vaihtoehdoksi perinteisille lokeromalleille, koska se ei vaadi mallin rakenteen eli lokeroiden lukumäärän määrittämistä etukäteen, vaan sitä voidaan arvioida suoraan datasta. Tätä periaatetta esitellään muun muassa Cunninghamin ja Jonesin artikkelissa [30].

Menetelmä on lineaarinen ja aikainvariantti, mikä tekee sen ratkaisemisesta laskennallisesti kevyttä. Malli soveltuu sekä palautuville että palautumattomille merkkiaineille. Palautuva merkkiaine voi siirtyä takaisin verenkiertoon, kun taas palautumaton sitoutuu kudokseen eikä palaa verenkiertoon.

Lisäksi spektrin muoto heijastaa kudoksen kinetiikan komponenttien määrää, minkä vuoksi spektraalianalyysiä voidaan käyttää lokeromallin valinnan tukena, johon graafiset menetelmät, kuten Patlak ja Logan, eivät kykene. Nämä ominaisuudet ja spektraalianalyysin suhde muihin PET-analyysimenetelmiin on koottu kattavasti lähteessä [21].

Spektraalianalyysin meluherkkyys on johtanut useiden menetelmämuunnosten kehittämiseen. RS (Rank-shaping spectral analysis) on suunniteltu erityisesti palautuville merkkiaineille ja keskittyy datan sovitukseen ilman spektrin muodostamista. SAIF (Spectral analysis with iterative filter) parantaa melunkestävyyttä iteratiivisen suodatuksen avulla ja soveltuu erityisesti palautumattomille merkkiaineille. NLSA (Nonlinear spectral analysis) optimoi eksponenttien hajoamisvakiot suoraan datasta, mikä lisää joustavuutta, mutta kasvattaa laskennallista kuormaa. [21]

Seuraavassa luvussa esitellään spektraalianalyysin matemaattinen perusta ja menetelmän keskeiset kaavat.

5 Spektraalianalyysin teoria

Positroniemissiotomografiassa spektrianalyysi (SA) tarjoaa menetelmän dynaamisen datan kvantifointiin yhdistämällä skannerin mittaaman radioaktiivisuuden ajallisen muutoksen kudoksen fysiologisiin prosesseihin. Nimi spektraalianalyysi tulee siitä, että lokeromallien impulssivastefunktio (IRF) voidaan esittää analyyttisesti eksponenttifunktioiden summana. [21]

5.1 Impulssivastefunktio ja eksponenttiesitys

Spektraalianalyysissä oletetaan, että impulssivastefunktio voidaan esittää eksponenttifunktion summana:

$$h(t) = \sum_{j=0}^M \alpha_j e^{-\beta_j t}, \quad (10)$$

missä $\alpha_j \geq 0, \beta_0 = 0, \beta_j \geq 0$ ja $t > 0$. [31] Vakioarvot β_j ovat keskenään erisuuria ja kasvavassa järjestyksessä $\beta_0 = 0 < \beta_1 < \beta_2 \dots$. Summa alkaa indeksistä $j = 0$ ja päättyy termiin M ja näin ollen termiä on yhteensä $M + 1$.

Esimerkiksi jos $M=3$ kaava näyttäisi seuraavalta:

$$h(t) = \alpha_0 e^{-\beta_0 t} + \alpha_1 e^{-\beta_1 t} + \alpha_2 e^{-\beta_2 t} + \alpha_3 e^{-\beta_3 t}.$$

PET-datan kvantifointimenetelmistä spektraalianalyysi perustuu Laplacen muunnoksen käänteisen ongelman lineaariseen ratkaisuun, jossa valtimon eli input-funktion ja kudoksen aika-aktiivisuuskäyrien avulla voidaan määrittää kudoksen vastefunktio. Tätä kutsutaan myös dekonvoluutioksi. [21]

Spektraalianalyysissä kohdekudoksen konsentraatiokäyrä voidaan laskea kaavalla

$$C_T(t) = C_A(t) * \sum_{j=0}^M \alpha_j e^{-\beta_j t} = \sum_{j=0}^M \alpha_j C_A(t) * e^{-\beta_j t}, \quad (11)$$

jossa $C_T(t)$ on kudoksen konsentraatiokäyrä, $C_A(t)$ kuvaa veren input-funktiota ja $*$ tarkoittaa konvoluutiota. Huomataan myös, että kaavassa käytetään yllä esitettyä impulssivastefunktiota (10). [31]

Spektrin arvioinnissa määritellään kiinteä lista β_j -arvoja, joiden arvot alkavat nolasta. Mittaamalla input-funktio $C_A(t)$, voidaan jokaiselle β_j -arvolle laskea vastaava taulukko perusfunktioita kaavalla

$$g_j(t) = C_A(t) * e^{-\beta_j t}.$$

Näin tehdään, jotta voidaan korvata epälineaarinen osa yhtälöstä (11). Eksponenttifunktiot muuttuvat tunnetuiksi, kun β_j -arvot kiinnitetään etukäteen, ja yhtälöstä tulee näin lineaarinen α_j -parametrien suhteen.

Minimoimalla simuloidun kuduskäyrän ja mitatun kuduskäyrän välinen painotettu jäännösten neliösumma (WRSS) voidaan ei-negatiivisen pienimmän neliösumman (NNLS) menetelmällä ratkaista ei-negatiiviset α_j -arvot kaavalla

$$WRSS = \sum_{i=1}^N w_i \left[C_{PET}(t_i) - \sum_{j=0}^M \alpha_j g_j(t_i) \right]^2. \quad (12)$$

Tässä kaavassa C_{PET} on mitattu kuduskäyrä, N on PET-aikakehysten lukumäärä ja w_i ovat aikakehysten painokertoimet. Aikakehys tarkoittaa PET-kuvauksessa yksittäistä ajanjaksoa, jonka aikana detektorit keräävät signaalia ja, josta muodostetaan yksi kuva. Negatiiviset α_j -arvot olisivat fysiologisesti epärealistisia, sillä merkkiaineen määrä kudoksessa ei voi olla negatiivinen, joten NNLS-menetelmä solveltuu hyvin α_j -arvojen estimointiin. Näitä α_j arvoja voidaan kutsua alueellisen kudoksen aika-aktiivisuuskäyrän spektriiksi ja lokeromallin rakenne voidaan päätellä tästä spektristä. [31] Käytännössä kuitenkin vain muutama α_j arvo on > 0 ja nämä esiintyy spektrissä.

Ei-negatiivisen pienimmän neliösumman menetelmä on laskennallisesti nopea ja käyttökelpoinen esimerkiksi lokeromalleissa, mutta toisaalta menetelmä ei sellaisenaan sovellu vokselikohtaiseen analyysiin meluherkkyyden vuoksi. [31] Vokselikohtaisessa analyysissä konsentraatiota tarkastellaan hyvin pienellä noin $1.65 \times 1.65 \times 2.80$ mm kokoisella alueella ja lokeromallien lokerot koostuvat näistä pienistä vokseleista.

Viime vuosina spektraalianalyysiä on sovellettu useisiin eri merkkiaineisiin ja kudoksiin ja se on osoittautunut joustavaksi ja luotettavaksi analyysimenetelmäksi. Erityisesti uusien merkkiaineiden tutkimisessa spektraalianalyysi on hyödyllinen, sillä se on osoittanut erinomaista herkkyyttä merkkiaineiden kinetiikalle eli sille, miten nopeasti ja millä tavoin merkkiaine siirtyy verestä kudokseen ja poistuu ajan kuluessa. [21]

Graafisiin menetelmiin ja lokeromalleihin verrattuna spektraalianalyysi tarjoaa hyvän kompromissin näiden väliltä. Käytännön sovelluksissa tietyt oletukset tulee kuitenkin täyttää, sillä spektraalianalyysi soveltuu vain tapauksiin, joissa on yksi syöte eli input-funktio eikä malli saa olla syklinen. Suurin osa PET-tutkimuksessa käytetyistä lokeromalleista kuitenkin täyttää nämä ehdot. [21]

Lokeromalleissa on usein paljon oletuksia kun taas spektraalianalyysissä niitä on vain muutamia. Lisäksi lokeromalleista poiketen lokeroiden määrää ei tarvitse tietää etukäteen vaan spektraalianalyysiä käytetään nimenomaan arvioimaan tarvittavien lokeroiden määrää. Spektraalianalyysiä voidaan siis käyttää validoimaan lokeromalli. Lokeroiden määrän arvioimisen lisäksi sitä voidaan käyttää esimerkiksi arvioimaan aivojen valkoisen ja harmaan aineen kertymistä vokselitasolla. [31]

Spektrianalyysissä painotukset määritellään samalla periaatteella kuin muissa PET-kvantifointimenetelmissä. Ne asetetaan PET-mittausvirheen varianssin käänteislukujen mukaisiksi. Mittausvirheen oletetaan olevan additiivinen ja korreloimaton, ja sen mallinnetaan noudattavan nollakeskiarvoista Gaussin jakaumaa.

5.2 Signaalinkäsittelyn näkökulma dynaamisiin järjestelmiin

Dynaaminen tarkoittaa tilaa, joka muuttuu ajassa tai että sen käyttäytyminen riippuu aikamuuttujasta. Dynaamisten PET-mallien matemaattinen rakenne on poh-

jimmiltaan sama kuin signaalinkäsittelyn lineaarisilla ja aikainvariantteilla järjestelmissä. Kudoksen merkkiainekonsentraatio voidaan nähdä järjestelmän vasteena, joka syntyy valtimon input-funktion ja kudoksen fysiologisen impulssivasteen vuorovaikutuksesta. Tämän vuoksi signaalinkäsittelyn perusteet, joihin kuuluu esimerkiksi konvoluutio ja Laplace-muunnokset ovat tärkeä osa matemaattista taustaa.

Ne selittävät, miksi lokeromallit käyttäytyvät kuten LTI-järjestelmät (Linear Time-Invariant eli lineaarinen aikainvariantti järjestelmä), miksi Laplace-muunnos on tehokas työkalu niiden ratkaisemiseen ja miksi spektrianalyysi voidaan tulkita käänteisen Laplace-muunnoksen numeeriseksi approksimaatioksi. Tämä luku esittelee signaalinkäsittelyn keskeiset periaatteet ja muodostaa matemaattisen perustan myöhemmille PET-mallinnuksen menetelmille.

Dynaamisia järjestelmiä voidaan siis tarkastella signaalinkäsittelyn peruskäsitteiden avulla. Lineaarisissa ja aikainvariantteissa järjestelmissä (LTI-järjestelmissä) vaste $y(t)$ voidaan esittää syötteen $x(t)$ ja järjestelmän impulssivasteen $h(t)$ konvoluutiona.

Diskreettiaikaiselle järjestelmälle konvoluutio voidaan kuvata kaavalla

$$y[n] = \sum_{k=-\infty}^{\infty} x[k] h[n-k]$$

ja jatkuva-aikaiselle mallille vastaava kaava on:

$$y(t) = \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) h(t-\tau) d\tau. [32]$$

Konvoluution tulkinta perustuu siihen, että impulssivaste $h(t)$ kuvaa, miten järjestelmä muokkaa syötettä ajassa. Tämä näkökulma on keskeinen osa LTI-järjestelmien teoriaa ja sitä käsitellään yksityiskohtaisemmin teoksessa [32].

Fourier-muunnos on keskeinen työkalu stationaaristen eli vakaiden signaalien analysoinnissa, mutta se ei sovellu hyvin eksponentiaalisesti vaimeneviin signaaleihin, kuten fysiologiseen merkkiaineen pitoisuuteen. Fourier-muunnoksen rajoituksia käsitellään perusteellisesti Lathin teoksessa [33] sekä kirjassa [32]. Tämä perustelee Laplace-muunnoksen käytön dynaamisten järjestelmien analysoinnissa.

Laplace-muunnos yleistää Fourier-muunnoksen ja soveltuu erityisesti järjestelmiin, joiden impulssivaste sisältää eksponentiaalista vaimenemista. Laplace-muunnoksen tärkein ominaisuus on konvoluution muuttuminen kertolaskuksi:

$$x_1(t) * x_2(t) \xrightarrow{\mathcal{L}} X_1(s)X_2(s).$$

Tämä ominaisuus tekee Laplace-muunnoksesta tehokkaan työkalun differentiaaliyhtälöiden ratkaisemisessa. [32]

Signaalinkäsittelyn näkökulma on erityisen hyödyllinen PET-kuvantamisessa. Kudoksen merkkiainekonsentraatio voidaan esittää konvoluutiona valtimon input-funktion ja kudoksen impulssivasteen välillä, mikä on keskeistä spektraalianalyysin kannalta. Lisäksi Laplace-muunnosta voidaan käyttää suoraan lokeromallien ratkaisemiseen. [34] Signaalinkäsittelyn peruskäsitteet siis muodostavat luonnollisen matemaattisen kehyksen PET-mallinnukselle.

5.2.1 Laplace-muunnokset

PET-analyysissä impulssivastefunktio on käänteisen Laplace-muunnoksen tulos ja tämän takia olennainen osa teoriaa. Käänteisen Laplace-muunnoksen määritelmää saadaan, että jos Laplace-muunnoksen funktio on $F(t)$, niin $\mathcal{L}F(t) = f(s)$. Tällöin $F(t)$ kutsutaan käänteiseksi Laplace-muunnokseksi funktiosta $f(s)$, joka voidaan kirjoittaa muodossa $F(t) = \mathcal{L}^{-1}f(s)$, missä $\mathcal{L}^{-1}$ kutsutaan Laplace-muunnoksen operaattoriksi. Esimerkiksi jos $\mathcal{L}\{e^{-5t}\} = \frac{1}{s+5}$ niin voidaan kirjoittaa $\mathcal{L}^{-1}\left\{\frac{1}{s+5}\right\} = e^{-5t}$. [35]

Kahden kudoksen (2TCM) palautumattomassa mallissa differentiaaliyhtälöt ovat seuraavat:

$$\frac{d}{dt}C_1(t) = K_1C_A(t) - (k_2 + k_3)C_1(t)$$

ja

$$\frac{d}{dt}C_2(t) = k_3C_1(t).$$

Tähän voidaan soveltaa Laplace-muunnosta ajan t suhteen. Saadaan kaksi yhtälöä Laplace-muuttujassa s . Merkitään $\mathcal{L}\{C_i(t)\} = \overline{C}_i(s)$ ja derivaatan Laplace-muunnos on $\mathcal{L}\left\{\frac{dC_i(t)}{dt}\right\} = s\overline{C}_i(s) - C_i(0)$. Alkutilanteessa oletetaan, että $C_1(0) = 0$ ja $C_2(0) = 0$, yhtälöt yksinkertaistuvat muotoon

$$(s + k_2 + k_3)\overline{C}_1(s) = K_1\overline{C}_A(s)$$

ja

$$-k_3\overline{C}_1(s) + s\overline{C}_2(s) = 0.$$

Näistä voidaan ratkaista $\overline{C}_1(s)$ ja $\overline{C}_2(s)$ ja lopuksi palauttaa ne takaisin ajasta t riippuvaksi funktioksi käänteisellä Laplace-muunnoksella: $C_i(t) = \mathcal{L}^{-1}\{\overline{C}_i(s)\}$.

Tällä tavoin saadaan kahden kudoksen palautumattoman mallin suljetun muodon ratkaisut eli analyttiset lausekkeet, jotka kuvaavat merkkiaineen käyttäytymistä kudoslukeroissa:

$$C_1(t) = \mathcal{L}^{-1}\left\{\frac{K_1\overline{C}_A(s)}{(s + k_2 + k_3)}\right\} = K_1\mathcal{L}^{-1}\left\{\frac{1}{(s + k_2 + k_3)}\right\} \cdot \mathcal{L}^{-1}\{\overline{C}_A(s)\}$$

ja

$$C_2(t) = \mathcal{L}^{-1}\left\{\frac{k_3\overline{C}_1(s)}{s}\right\} = k_3 \cdot \mathcal{L}^{-1}\{\overline{C}_1(s)\}.$$

Analyttinen ratkaisu tälle on siis

$$C_1(t) = K_1e^{(k_2+k_3)t} \cdot C_A(t) = K_1 \int_0^t e^{(k_2+k_3)(t-u)} C_A(u) du$$

ja

$$C_2(t) = k_3 \cdot C_1(t) = k_3 \int_0^t C_1(u) du.$$

[34]

Tässä tutkielmassa kuitenkin merkkiaineena käytetään radiovettä, joka on palautuva merkkiaine. Mudostetaan samaan tapaan yhden kudoksen (1TCM) esimerkki radiovedelle, jossa

$$\frac{d}{dt}C_T(t) = K_1C_A(t) - k_2C_T(t).$$

Sovelletaan Laplace-muunnosta:

$$(s + k_2)\overline{C}_T(s) = K_1\overline{C}_A(s),$$

jonka ratkaisu on

$$\overline{C}_T(s) = \frac{K_1}{s + k_2}\overline{C}_A(s).$$

Tästä saadaan ratkaisuksi käänteinen Laplace-muunnoksen avulla:

$$C_T(t) = K_1e^{-k_2t} * C_A(t).$$

Näiden yhtälöiden muodostama rakenne toimii lähtökohtana myös spektraalianalyysin keskeisten parametrien tarkastelulle.

5.3 Tärkeitä parametrejä

Spektraalianalyysi hajottaa kudoksen aika-aktiivisuuskäyrän joukoksi eksponentiaalisia perusfunktioita, joiden painot kuvaavat merkkiaineen kinetiikkaa ilman lokero-mallia. Menetelmässä käytettävät parametrit, kuten perusfunktiot ja niiden painokertoimet sekä matriisimuotoinen esitystapa muodostavat analyysin rakenteellisen perustan. Näiden parametrien läpikäyminen on olennaista, jotta voidaan hahmot-taa, miten spektraalianalyysi mallintaa dynaamista PET-dataa ja miten optimoin-timenetelmä (NNLS) ratkaisee komponenttien painot. Esitellään nämä parametrit seuraavaksi ja niiden rooli analyysissä.

5.3.1 Perusfunktiot

Spektraalianalyysi perustuu kiinteisiin perusfunktioihin, jotka ovat muotoa:

$$g_j(t) = \alpha_j e^{-\beta_j t},$$

missä $t \geq 0$ kuvaa aikaa, β_j ovat ennalta määrättyjä vakioita ja α_j ovat näiden kom-ponettien painokertoimia. Painokertoimet α_j vaikuttavat komponenttien korkeuteen ja ne ratkaistaan myöhemmin NNLS-optimointimenetelmällä. On tärkeää huomata, että α_j skalaari vaikuttaa vain korkeuteen, kun taas β_j vaikuttaa perusfunktion sy-vyyteen.

Perusfunktiot yhdistetään kudoksen input-käyrän kanssa konvoluutiolla, jolloin tuloksena saadaan kahden jatkuvan funktion tapauksessa

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(s)g(t-s)ds.$$

Kaavassa $f(t)$ kuvaa input-funktiota ja $g(t)$ perusfunktioita, joiden konvoluutio ku-vaa kudoksen vastetta.

Dynaaminen PET-data on kuitenkin diskreetissä muodossa, jolloin kaava on muotoa

$$(f \cdot g)(t_i) = \sum_{k=0, i-k \geq 0}^T f(t_k) g(t_{i-k}), \quad (13)$$

missä

$$f : \{t_1, t_2, \dots, t_T\} \text{ ja } g : \{t_1, t_2, \dots, t_T\}.$$

5.3.2 Parametrien β -määrittäminen

Spektrikomponentin β -arvon merkitys riippuu sen suuruusluokasta. Hyvin suuret β_j -arvot tuottavat eksponenttifunktion $e^{-\beta_j t}$, joka supistuu kapeaksi impulssimaiseksi piikiksi ja käyttäytyy käytännössä aortan input-funktion kaltaisesti. Tällaisia erittäin suuria β -arvoja vastaavia termejä pidetään korkeataajuisina komponentteina, eikä niitä yleensä huomioida spektrianalyysissä. [21]

Vastaavalla tavalla termit, joissa $\beta_j = 0$ tai lähellä nollaa tulee verrannolliseksi $\int C_A(t)$ ja tätä pidetään matalataajuisena. Nämä komponentit kuvaavat hidasta kinetiikkaa ja rajoittavat merkkiaineen palautumatonta kertymistä kudokseen eli ansaan jäävää osuutta.

Komponentit β , joiden arvot sijoittuvat näiden ääripäiden väliin eli niin kutsutut keskiarvoiset komponentit, heijastavat kudoksen kinetiikkaa. Näiden avulla voidaan arvioida suoraan tai epäsuorasti merkkiaineen vaihtoa plasman ja kudoslokeroiden välillä. Näiden heijasteiden lukumäärä vastaa tunnistettavien kudoslokeroiden määrää kohteena olevassa tilavuudessa eli tietyssä ROI-alueessa.

Merkkiaineen ansaan jäämistä voidaan kuvata seuraavalla yhtälöllä:

$$C_{tiss}(t) = \alpha_0 \int_0^t C_A(\tau) d\tau + \sum_{j=1}^M C_A(t) * \alpha_j \cdot e^{-\beta_j t}. [21]$$

Sovellusosuudessa tuodaan erityisesti esille vain keskiarvoiset β -arvot ja määritellään niiden avulla lokeromallit.

5.3.3 NNLS-menetelmä

Ei-negatiivisuusehdolla rajoitettu pienimmän neliösumman menetelmä (NNLS, Non-Negative Least Squares) on optimointimenetelmä, jossa ratkaistaan lineaarinen regressio siten, että kaikki tuntemattomat parametrit ovat ei-negatiivisia. Spektraalianalyysissä nämä tuntemattomat parametrit ovat eksponentiaalisten perusfunktioiden painokertoimia α_j , joiden tulee olla ei-negatiivisia jotta tulokset ovat fysiologisesti mielekkäitä.

NNLS-menetelmä on siis käytännössä lineaarinen regressio, johon on lisätty vaatimus, että kaikki regressiokertoimet ovat ei-negatiivisia. Tämä on tärkeä erityisesti fysiologisissa malleissa, joissa negatiiviset painokertoimet eivät ole mielekkäitä. Menetelmää ja sen ominaisuuksia kuvataan tarkemmin muun muassa artikkelissa [36].

Spektraalianalyysin tavoitteena on siis löytää sellaiset kertoimet α_j , jotka kuvaavat mitattua dataa eli kudosaktiivisuutta parhaiten. Tämä voidaan esittää mi-

nimointiongelmana muodossa

$$\sum_{t=0}^W \left(C_T(t) - C_A(t) * \sum_{j=0}^M g_j(t) \right)^2,$$

missä $C_T(t)$ on mitattu kudosaaktiivisuus, $C_A(t)$ input-funktio ja $g_j(t)$ spektraalianalyysin perusfunktiot. NNLS-menetelmä takaa, että ratkaisut ovat ei-negatiivisia ja määräytyvät datan perusteella. [6]

NNLS-menetelmä voidaan esittää myös matriisimuodossa

$$\min_{\alpha} \| B\alpha - b^T \|^2, \quad (14)$$

missä B on spektraalianalyysin matriisi, jonka sarakkeet muodostuvat input-funktion ja eksponenttifunktion konvoluutiosta. [37] Kaavassa α -kertoimet ratkaistaan ja parametri b kuvaa mitattua kudossignaalia.

5.3.4 Matriisit

Spektraalianalyysin matriisimuotoinen esitys perustuu konsentraation kaavaan (11), jossa kudoksen vaste esitetään input-funktion ja eksponentiaalikomponenttien perusfunktioiden konvoluutiona. Dynaaminen PET-data koostuu diskreeteistä aikapistteistä $t_1, t_2, \dots, t_T$, jolloin konvoluutio esitetään diskreetissä muodossa kaavan (13) mukaisesti.

Matriisin muodostamiseksi tarvitaan input-funktion diskreetit arvot $C_A(i)$ sekä eksponentiaalikomponentit $e^{-\beta_j t}$, jossa β_j on ennalta määriteltyjä vakioita. Aikaväli interpoloidaan tasaväliseksi ruudukoksi, jotta konvoluutio voidaan esittää yhtenäisessä matriisimuodossa. Tämän jälkeen jokainen perusfunktio konvolvoidaan input-funktion kanssa ja tulokset kootaan matriisin B sarakkeiksi. Matriisin B alkiot voidaan esittää muodossa

$$B_{i,j} = (C_A(i) * e^{-\beta_j i})(t_i),$$

missä i kuvaa aikapistteitä ja j eksponentiaalisia komponentteja. Matriisin B sarakkeet kuvaavat siis eri kinetiikan komponentteja ja matriisin avulla kudostavaste voidaan kirjoittaa lineaarisena yhdistelmänä $B\alpha \approx b$, missä b sisältää mitatut kudosaaktiivisuudet ja α on ratkaistava painokertoimien vektori.

Painokertoimet α ratkaistaan minimoimalla NNLS-lauseke $\| B\alpha - b \|^2$, joka vastaa painotetun jäännössumman (WRSS) erikoistapausta, joka voidaan johtaa seuraavasti kaavasta (12). Näytetään, että (12) vastaa samaa kuin

$$WRSS = \sum_i w_i (Ba - b)_i^2.$$

Määritellään $b_i = C_{PET}(t_i)$, jossa $i = 1, \dots, N$ ja

$$b = \begin{bmatrix} C_{PET}(t_1) \\ C_{PET}(t_2) \\ \dots \\ C_{PET}(t_N) \end{bmatrix}.$$

Perusfunktiot $B_{i,j} = g_j(t_i)$, jossa $i = 1, \dots, N$ ja $j = 0, \dots, M$ ja α kertoimet ovat muodossa

$$\alpha = \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \dots \\ \alpha_M \end{bmatrix} . [31]$$

Matriisikertolaskun määritelmän mukaan saadaan

$$(B\alpha)_i = \sum_{j=0}^M B_{i,j} \alpha_j = \sum_{j=0}^M g_j(t_i) \alpha_j$$

eli

$$\sum_{j=0}^M \alpha_j g_j(t_i) = (B\alpha)_i .$$

Korvataan nämä alkuperäisestä kaavasta (12):

$$WRSS = \sum_{i=1}^N w_i [b_i - (B\alpha)_i]^2 = \sum_{i=1}^N w_i [(B\alpha - b)_i]^2 .$$

Saatiin siis muoto, jossa WRSS voidaan esittää:

$$WRSS = \sum_i w_i (B\alpha - b)_i^2 ,$$

joka supistuu muotoon $WRSS = \|B\alpha - b\|^2$, kun painot $w_i = 1$. Tämä on siis täsmälleen sama lauseke, jota NNLS-menetelmä minimoi.

5.4 Ratkaistavat parametrit

Työssä halutaan spektraalipiikkien lukumäärän lisäksi arvioida merkkiaineen kulkeutumista verestä kohdekudokseen parametrilla K_1 sekä merkkiaineen levittäytymistä kohdekudoksessa parametrilla V_T . Näiden ratkaisumenetelmät esitellään seuraavaksi.

5.4.1 Merkkiaineen siirtyminen verestä kudokseen

Spektrianalyysissä impulssivastefunktion lisäksi toinen keskeinen parametri on K_1 , joka määrittää spektrikomponenttien painokertoimien summana. Se kuvaa kudoksen vasteen tasoa eli sitä, kuinka voimakkaasti input-funktio näkyy kudoksen signaalissa. Yhden kudoksen tapauksessa

$$K_1 = \sum_{j=0}^M \alpha_j .$$

Palautumattoman merkkiaineen tapauksessa nettovirtausneopus parametrille K_i voidaan johtaa impulssivastefunktion raja-arvona

$$K_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{j=0}^M \alpha_j e^{-\beta_j t} = \alpha_0 + \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{j=1}^M \alpha_j e^{-\beta_j t} = \alpha_0 ,$$

sillä raja-arvo $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\beta_j t} = 0$, kaikilla $j \geq 1$. [21]

5.4.2 Merkkiaineen levittäytyminen kudoksessa

Palautuville merkkiaineille, kuten radiovedelle, voidaan merkkiaineen levittäytymiselle kudoksessa johtaa kaava integraalina impulssivastefunktiosta:

$$V_T = \int_0^\infty IRF(\tau) d\tau = \int_0^\infty \sum_{j=0}^M g_j(t) dt = \sum_{j=1}^M \int_0^\infty \alpha_j e^{-\beta_j t} dt = \sum_{j=1}^M \frac{\alpha_j}{\beta_j}, \quad (15)$$

koska kaikille $j \geq 1$ pätee

$$\int_0^\infty \alpha_j e^{-\beta_j t} dt = \left(\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\alpha_j}{-\beta_j} e^{-\beta_j t} \right) - \left(\frac{\alpha_j}{-\beta_j} e^{-\beta_j 0} \right) = \frac{\alpha_j}{\beta_j}. [6]$$

5.4.3 Viiveen määrittäminen

Dynaamisissa PET-kuvauksissa kudoksen aika-aktiivisuuskäyrä ei yleensä saavuta huippuaan samanaikaisesti aortasta mitatun input-funktion kanssa. Kudoksen vaste viivästyy suhteessa valtimoveren aktiivisuuteen, ja tätä aikasiirtymää kutsutaan viiveeksi. Viive heijastaa merkkiaineen kulkuaikaa verenkierrosta mitattavaan kudokseen ja riippuu useista fysiologisista tekijöistä, kuten perfuusiosta, verisuoniston rakenteesta ja kudoksen etäisyydestä aortasta. [30]

Spektraalianalyysi ei sisällä eksplisiittistä viiveparametria. Menetelmä mallintaa kudosaaktiivisuuden konvoluutiona input-funktion ja kudoksen impulssivasteen välillä, jolloin impulssivaste esitetään eksponentiaalikomponenttien summana. [21] Tämän vuoksi viiveen vaikutus sisältyy malliin epäsuorasti eli se näkyy erityisesti aika-aktiivisuuskäyrän alkuvaiheen muodossa sekä nopeiden eksponentiaalikomponenttien painotuksissa, mutta sitä ei esiinny mallissa omana parametrinaan. [21]

Spektraalianalyysissä kudosisvaste voidaan esittää eksponentiaalikomponenttien summana

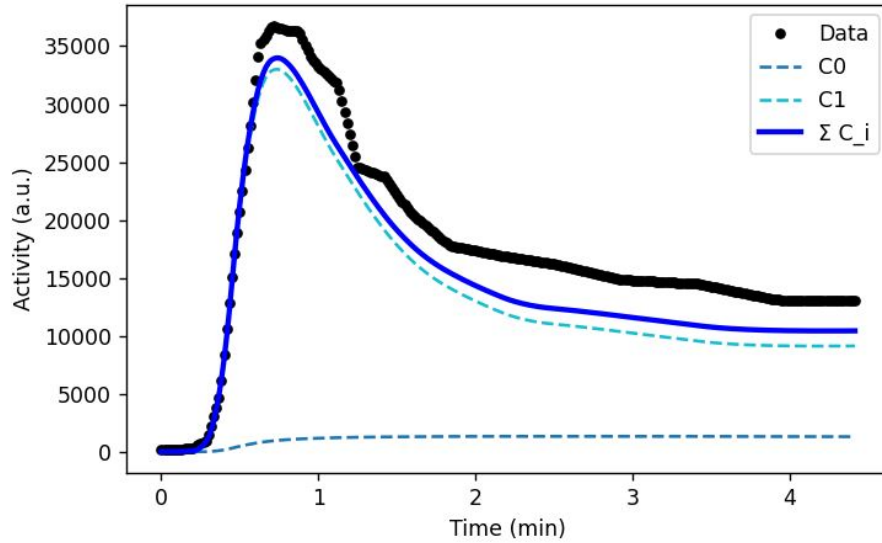
$$C_T(t) = \sum_i C_i(t),$$

missä $C_i(t)$ kuvaavat yksittäisiä spektrikomponentteja. Näiden summa vastaa mallin ennustamaa kudosaaktiivisuutta.

Viivettä voidaan käytännössä arvioida vertaamalla mallin tuottaman kudosisvasteen ja input-funktion huippuaikoja. Viive määritetään tällöin huippuaikojen erotuksena:

$$\Delta t = t_{peak,tissue} - t_{peak,input}.$$

Tämä vastaa fysiologista tulkintaa siitä, kuinka paljon myöhemmin kudosisvaste saavuttaa maksiminsa verrattuna veren aktiivisuuteen.



Kuva 6: Haiman yhden esimerkkidatan aika-aktiiviuskäyrä ja spektraalianalyysin komponentit stressikuvauksessa.

Kuvassa (6) on esimerkki yhden stressikuvan aika-aktiiviuskäyrästä ja spektraalianalyysin komponenteista. Mustat datapisteet kuvaavat mitattua kudosaktiivisuutta ja värilliset viivat esittävät mallin komponentteja C_0 ja C_1 . Sininen viiva kuvaa näiden summaa, joka toimii mallin ennustamana kudostavasteena ja jonka huippua käytetään viiveen määrittämiseen.

6 Tarkasteltavat kudokset

Spektraalianalyysi tarjoaa malliriippumattoman tavan arvioida, kuinka monta erillistä kinetiikan aikaskaalaa mitattu aika-aktiiviuskäyrä sisältää. Menetelmä hajottaa TAC-signaalin eksponentiaalien perusfunktioiden spektriin, joilloin spektrin huiput vastaavat erillisiä komponentteja. Jokainen selkeä eksponentiaalinen komponentti heijastaa yhtä kinetiikan vaihetta eli yhtä lokeroa lokeromallissa. Tällä tavalla spektrin rakenteesta voidaan päätellä, kuinka monimutkainen lokeromalli tarvitaan kuvaamaan dataa.

Tässä sovellusosuudessa spektraalianalyysiä hyödynnetään dynaamisen PET-aineiston tarkasteluun tilanteessa, jossa kudoksen merkkiaineen käyttäytyminen saattaa muuttua fysiologisen kuormituksen seurauksena. Aiemmin esitellyn teoreettisen taustan pohjalta voidaan huomata, että spektraalianalyysi tarjoaa tähän hyvän lähestymistavan, koska se ei vaadi etukäteen tietoa lokeromallin rakenteesta. Oikeastaan päin vastoin, tehtävänä on selvittää millaista lokeromallia tulisi minkäkin ROI-alueen (Region Of Interest) kohdalla käyttää ja vaikuttaako stressitila tähän.

Lepo- ja stressikuvat antavat hyvän asetelman spektraalianalyysin soveltamiselle, sillä fysiologinen stressi aiheuttaa muun muassa verisuonten laajentumista. Tämä näkyy merkkiaineen kulkeutumisessa ja poistumisessa eli jonkinlaisia eroja kuvien välillä voisi olla oletettavissa.

Oletetaan siis, että lepokuvissa kinetiikka olisi yksinkertaisempaa kun taas stressikuvissa kudosten vaste saattaa monimutkaistua ja spektri laajentua eli muodostuu

useampia arvoja, joissa $\alpha > 0$.

Tässä analyysissä spektraalianalyysiä sovelletaan jokaiselle ROI-alueelle yksitellen, jotta voidaan arvioida miten eri kudokset reagoivat stressitestiin ja missä määrin kinetiikka muuttuu kuormituksen aikana. Tarkastelu perustuu spektriapiikkien lukumäärään, joka toimii mittarina merkkiaineen rakenteelliselle monimutkaisuudelle. Piikkien määrä ei itsessään ole fysiologinen suure, mutta se heijastaa sitä, kuinka monta erillistä prosessia tarvitaan kuvaamaan mitattua TAC-signaalia. Näin ollen piikkien määrän kasvu stressitestissä voidaan tulkita merkiksi siitä, että kudoksen vaste sisältää useampia rinnakkaisia tai nopeampia prosesseja kuin levossa.

Saadun datan ja sen analysoinnin tavoitteena on selvittää, miten spektraalianalyysiä voidaan hyödyntää lokeroiden määrän valinnassa radiovesikuvantamisessa lepo- ja stressitilanteissa sekä arvioida kudostavasteen voimakkuutta $K1$ ja merkkiaineen kokonaiskertymää eri ROI-alueissa V_T .

6.1 Tutkimusmenetelmät ja aineiston kuvaus

Aineisto on PET-keskuksen KOVERI-projektista ja analyysi tehdään 437 PET-kuvalle, joista jokaiselle oli saatavilla 123 ROI-alueen aika-aktiivisuuskäyrät (TAC), aortan input-funktio sekä tieto siitä, onko kuvaus tehty lepo- vai stressitilassa. Jokainen TAC sisälsi 24 epätasavälistä aikapistettä ja yksi datarivi sisälsi kaikkien ROI-alueiden käyrät peräkkäin. Analyysiä varten nämä rivit jaetaan elinkohtaisiksi 24 pisteen TAC-käyriksi. Input-funktio luetaan erillisestä tiedostosta, sekä siitä valitaan oikea osio lepo ja stressi-luokituksen perusteella.

Analyysi suoritetaan ROI-kohtaisesti, jotta tulokset pysyisivät tulkittavina ja kudostyypit erot voitaisiin arvioida selkeästi. Lepo- ja stressikuvat käsiteltiin erillisinä ryhminä, mikä mahdollisti spektriapiikkien jakaumien ja kinetiikan muutosten vertailun kuormitustilojen välillä.

6.2 Spektraalianalyysin toteutus

Spektraalianalyysi toteutetaan Python-ympäristössä numeerisia menetelmiä hyödyntäen. Kudostyypit aika-aktiivisuuskäyrät (TAC) mallinnetaan eksponentiaalistien perusfunktioiden avulla, joiden painokertoimet kuvaavat kudoksen kinetiikan eri komponentteja. Kuvataan seuraavaksi analyysin laskennallinen toteutus vaiheittain.

Alkuperäiset TAC- ja input-käyrät sisältävät 24 epätasavälistä aikapistettä. Konvoluution numeerisen vakauden parantamiseksi molemmat käyrät interpoloidaan tasaväliseen aikaruudukkoon, jossa on 265 pistettä. Aikaruudukko määritellään alkaen ajasta 0min ja etenee yhden sekunnin välein

$$t_{interp} = 0, \frac{1}{60}, \frac{2}{60}, \dots, t_{max}.$$

Input-funktiion lisätään piste $t = 0, C_a = 0$, jotta käyrien huippukohta ei vääristy interpoloinnin tai ekstrapoloinnin seurauksena. Molemmat sekä aika-aktiivisuuskäyrät että input-käyrät interpoloidaan lineaarisesti tälle ruudukolle.

Spektraalianalyysin perusfunktioit muodostetaan valitsemalla joukko β -arvoja, jotka määrittävät eksponentiaalistien komponenttien hajoamisnopeuden. Käytetty

β -joukko sisältää $\beta = 0$ arvon, joka vastaa palautumatonta komponenttia sekä tasavälisen joukon arvoja väliltä 0.02–5.0. Näin muodostetaan suuri määrä mahdollisia kinetiikan komponentteja, jotka kattavat sekä hitaat että nopeat prosessit.

Tämän jälkeen kullekin β -arvolle lasketaan vastefunktio konvolvoimalla eksponentiaalitermi $e^{-\beta t}$ aortan input-funktion kanssa. Konvoluutio toteutetaan FFT-pohjaisella menetelmällä, joka on numeerisesti tehokas ja toimii identtisesti perinteisen diskreetin konvoluution kanssa tasavälisellä aikaruudukolla. Jokainen konvolvoitu vastefunktio muodostaa yhden sarakkeen konvoluutiomatriisiin B.

Kudoskohtainen spektri ratkaistaan ei-negatiivisen pienimmän neliösumman menetelmällä (NNLS) (14). Ratkaistu α -vektori kertoo, kuinka paljon kutakin eksponentiaalista komponenttia tarvitaan selittämään mitattua kudoksen aika-aktiivisuutta.

Spektristä tunnistetaan merkittävät komponentit etsimällä ne β -arvot, joilla α -arvot ylittävät asetetun kynnsarvon. Vierekkäiset indeksit ryhmitellään klusteriksi ja jokaiselle klusterille määritellään piikin keskikohta (keskiarvo β -arvoista) ja piikin korkeus (suurin α). Keskiarvoisten piikkien lukumäärää käytetään arvioimaan kudoksen tarvitsemää lokeroiden määrää.

Tämän jälkeen spektristä saadaan laskettua K_1 , joka on α -kertoimien summa:

$$K_1 = \sum_j \alpha_j.$$

Tämän lisäksi lasketaan merkkiaineen levittäytymisen arvo V_T kudoksessa palautuville komponenteilla kaavalla (15) sekä viiveen arvo (delay). Viivettä arvioidaan vertaamalla veren input-käyrän $C_A(t)$ ja kudoksen TAC-käyrän $C_T(t)$ välistä ajallista siirtymää ristikorrelaation avulla. Menetelmä ei perustu yksittäisten huippujen etsimiseen, vaan koko käyrän muodon samankaltaisuuteen. Ensin molemmat käyrät interpoloidaan tasaväliselle aikaruudukolle, minkä jälkeen lasketaan normalisoitu ristikorrelaatio

$$R(\tau) = \sum_t C_A(t) C_T(t + \tau).$$

Ristikorrelaatio mittaa, kuinka hyvin kudostavaste vastaa input-käyrää eri aika-siirroilla τ . Viive määritetään sen siirtymän perusteella, jolla korrelaatio saavuttaa maksimiarvonsa:

$$\text{delay} = \arg \max_{\tau} R(\tau).$$

Tämä menetelmä tuottaa robustin viivearvion myös tapauksissa, joissa TAC-käyrä ei sisällä selkeää huippua tai on monotonisesti nouseva. Toisin kuin huippujen etsintään perustuva menetelmä, ristikorrelaatio hyödyntää koko käyrän muotoa.

Nämä edellä mainitut parametrit lasketaan jokaiselle ROI-alueelle, jokaisella kuvauksella ja lopuksi tulokset tallennetaan taulukkomuotoon.

6.3 Valitut ROI-alueet

Aineisto sisältää yhteensä 123 ROI-aluetta, joka kattaa laajasti eri elimiä, luita ja kudoksia. Kaikkille alueille toteutettiin spektraalianalyysi, mutta tulosten yksityiskohtaisempaa tarkastelua varten valitaan kymmenen ROI-aluetta, jotka ovat joko

fysiologisesti tai kliinisesti erityisen kiinnostavia. Näiden alueiden avulla voidaan havainnollistaa spektraalianalyysin tuottamia eroja lepo- ja stressitilojen välillä sekä tarkastella, miten merkkiaineen kinetiikka vaihtelee eri kudostyypeissä.

Aivot, haima, keuhkot, kilpirauhanen, maksa, munuaiset, perna ja sydän valikoituvat mukaan, koska näitä samoja elimiä on käytetty radioveden kokokehon perfuusiokuvantamisen validoinnissa tutkimuksessa. [38] Lisäksi nämä ovat segmentoitavissa tarkasti joko TT-kuvilla, TotalSegmentatorilla [39] tai PET-pohjaisella klusteroinnilla toistettavasti, joka parantaa tulosten luotettavuutta. [38] Elimet myös kattavat sekä matalan, että korkean perfuusion elimiä.

Lisäksi mukaan valitaan lantio ja virtsarakko, jotka edustavat matalaa perfuusiota muun muassa pehmytkudoksen ja luuston takia. Lantion alue koostuu pääosin luukudoksesta, jossa perfuusio on luonnostaan vähäistä, kun taas virtsarakossa merkkiaine kertyy pääasiassa virtsaan eikä kudokseen, mikä tekee sen perfuusiokinetiikasta yksinkertaista. Näiden matalaperfuusioisten kudosten sisällyttäminen analyysiin on tärkeää, sillä ne toimivat referenssialueina spektrianalyysin vakauden ja parametrien herkkyyden arvioinnissa. Tätä lähestymistapaa tukee myös artikkeli [38], jossa korostetaan matalan perfuusion kudosten merkitystä mallittamattomien menetelmien validoinnissa ja tulosten tulkinnan luotettavuudessa.

6.3.1 Aivot

Aivot ovat todella tärkeät elin muun muassa kognition, motoriikan, tunteiden sekä kehon elintärkeiden toimintojen kannalta. Syövän ja sydänsairauksien ohella aivot ovat olleet keskeinen kohde PET-tutkimuksissa, sillä aivojen PET-tutkimuksilla voidaan vaikuttaa neurologisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin ja epilepsian tutkimiseen.

Lokeromallien avulla voidaan arvioida eri merkkiaineiden perfuusiota aivoissa. Aivokudoksen tilavuuden saamiseksi voidaan käyttää puoliautomaattisia tai automaattisia menetelmiä manuaalisen segmentoinnin lisäksi, koska aivot on helppo paikantaa kuvista suuren koon takia, eivätkä ne todennäköisesti sisällä kuvantamisessa syntyviä virheitä, jotka johtuvat kuvattavan liikkeistä (motion artifacts). Esimerkiksi harmaa ja valkoinen aine erotellaan TotalSegmentatorilla sekä TT- että MRI-datasta. [6]

6.3.2 Keuhkot

Keuhkot ovat myös elintärkeä hengityselin. Keuhkojen PET-tutkimusta voidaan käyttää useiden keuhkoihin vaikuttavien sairausten, kuten keuhkosityövän tutkimiseen sekä tupakoinnin ja liikunnan vaikutuksiin keuhkoissa. PET- ja TT-kuvissa nähdään, että keuhkojen koko ja keuhkolohkojen lukumäärän epäsymmetria johtuu sydäimestä. Sydän vie tilaa vasemmalta keuhkojen rintakehästä, joka aiheuttaa epäsymmetriaa. TotalSegmentator jakaa keuhkot viiteen eri lohkoon, joiden avulla keuhkoja voidaan kuvata. [6]

6.3.3 Maksa

Maksan tärkeys perustuu sen merkitykseen aineenvaihdunnassa, immuunijärjestelmässä sekä veren säätelyssä ja puhdistuksessa. Maksan PET-kuvantamista voidaan käyttää aineenvaihdunnan tutkimiseen, maksasyövän ja muiden maksasairauksen tutkimiseen. Lisäksi voidaan havaita mahdollisia maksan etäpesäkkeitä muista syöpäsairauksista, kuten eturauhassyövästä.

Veren suodatustehtävänsä vuoksi maksalla on kaksoisverenkierto (dual-input). Se saa hapekasta verta maksavaltimosta, mutta valtimoverenkierto on vain noin neljännes maksan kokonaisverenkierrosta. Nimittäin noin 75 % maksan verenkierrosta tulee porttilaskimon kautta, kun taas porttilaskimo kuljettaa hapetonta, mutta ravinteikasta verta ruoansulatuskanavasta, sappirakosta, haimasta ja pernasta maksaan. Tämän seurauksen maksan merkkiaineen konsentraatiohuippu leviää, viivästyy ja mahdollisesti vaikuttaa porttilaskimon aineenvaihduntaprosesseihin.

Nimestään huolimatta porttilaskimo ei siis ole oikea laskimo, koska se kuljettaa verta kahden kapillaarijärjestelmän välillä eikä kapillaareista takaisin sydämeen. Portaali-järjestelmän avulla maksa pääsee käsiksi ruoansulatuskanavan imemiin ravinteisiin ja poistaa mahdolliset toksiinit ennen kuin ne pääsevät verenkiertoon. Maksan laskimot kuljettavat suodatetun veren takaisin sydämeen. [6]

Tyypillisesti 1TCM ei maksan kohdalla anna hyviä tuloksia juuri tämän kaksoisverenkierron takia, joten spektraalianalyysillä voidaan saada varmistusta siitä, millaista mallia maksan kohdalla tulisi käyttää.

6.3.4 Munuaiset

Munuaiset ovat elintärkeät suodattamisessa. Niiden tehtävä on poistaa verestä kuona-aineita ja ylimääräistä nestettä sekä hallitsevat verenpainetta ja ylläpitävät elektrolyyttitasapainoa. Munuaisten hyvä toiminta on välttämätöntä ihmisen yleiselle terveydelle. PET-tutkimuksissa voidaan havaita sairauksia sekä tutkia verenkiertoa. Useimmilla ihmisillä oikea munuainen sijaitsee hieman alempana ja keskemmällä kuin vasen munuainen, mihin vaikuttaa myös maksan sijainti ja koko.

Munuaisten verenkiertoa voidaan arvioida dynaamisissa radiovesi-PET-kuvissa lokeromallien avulla. Munuaisten monimutkaisen verenkierron takia, yksinkertaisimmat mallit eivät välttämättä toimi. Aikaisemmin munuaisia on kuitenkin kuvattu 1TCM-mallin avulla ja saadut tulokset tukielmassa tukevat tätä väitettä.

TotalSegmentatorin tai TT-kuvien avulla munuaisten tilavuus saadaan arvioitua hyvin. [6]

6.3.5 Sydän

Sydän on lihaksikas elin, joka pumppaa verta eri kehon osiin verisuonten kautta. Sydämen PET-kuvantaminen voi tarjota uutta tietoa sen normaalista toiminnasta ja siitä, miten voidaan tunnistaa verisuoniin ja sydämeen vaikuttavia erilaisia ongelmia. Sydän- ja verisuonisairaudet ovat yksi maailmanlaajuisesti johtavista kuolinsyistä, joten sydäntutkimukset ovat yksi PET-tutkimuksen pääaiheista.

Sydäntä tukittaessa PET-kuvantamisella tarkoituksena on visualisoida sydän ja erityisesti veren virtaus sydänlihakseen. Tämän vuoksi käytetään lyhytikäisiä merk-

kiaineita, kuten radiovettä tai rubidiumkloridia. Sydänkuvaus tehdään usein myös dynaamisena PET-kuvauksena ja tyyppillisten lepokuvauksen lisäksi myös stressi tutkimukset ovat kiinnostavia. Stressitutkimuksella tarkoitetaan kuvantamistutkimusta sen jälkeen, kun potilaalle on annettu jotakin ainetta, esimerkiksi adenosiniä tai dipyridamolia, joka simuloi liikunnan vaikutuksia sydämeen.

Sydämen ROI-alue on helposti saatavilla millä tahansa segmentointimenetelmällä ja TotalSegmentator tuottaa tilavuusarvot kaikille neljälle kammiolle ja sydänlihakselle. [6]

7 Tulokset

Käydään seuraavaksi läpi valittujen 10 ROI-alueen spektraalianalyysin tulokset, jotka sisältävät keskinopeiden spektraalipiikkien keskiarvoiset määrät (n_{middle}^{lepo} ja $n_{middle}^{stressi}$). Spektraalianalyysin teorian parametrit β kuvaavat eksponentiaalien komponenttien teoreettisia painoja. Lisäksi esitetään keskimääräisen viiveen (delay lepo ja delay stressi) sekä kudostavasteen voimakkuus $K1$, joka määritetään spektrikomponenttien painokertoimien summana sekä merkkiaineen levittäytymisen arvot V_T . Nämä kaikki arvot saadaan sekä lepo- että stressikuvauksista.

7.1 Aivot

Aivojen spektraalianalyysin tulokset kertovat, että sekä lepo- että stressitilassa kinetiikka on kuvattavissa 1TCM-mallilla. Tämä nähdään keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärästä, joka keskiarvoisesti pysyy lähellä arvoa yksi molemmissa tiloissa. Aivojen perfuusio ja sitoutuminen muuttuvat stressissä vain vähän, mikä on odotettua, sillä stressitila ohjaa verenkiertoa ensisijaisesti sydämeen ja lihaksiin, ei aivoihin.

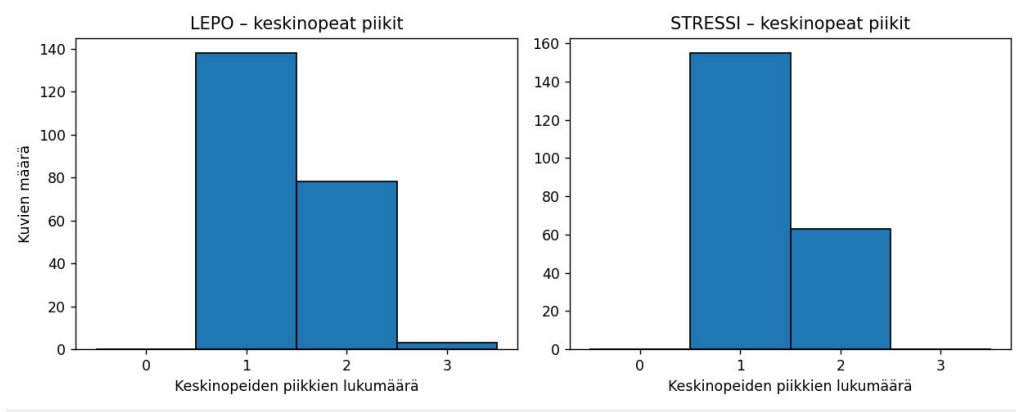
Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.393	1.303
delay (s)	12.397	12.225
$K1$	0.397	0.306
V_T	0.760	0.707

Taulukko 1: Aivojen tuloskooste lepo- ja stressitilanteissa.

Taulukosta huomataan, että keskinopeiden spektraalipiikkien määrä on lähes identtinen lepo- ja stressitiloissa. Tämä viittaa siihen, että aivojen kinetiikka ei muutu merkittävästi stressin aikana. Viiveen arvot ovat suhteellisen suuri tässä vertailuryhmässä, mikä heijastaa myös pienestä $K1$ arvosta. Stressissä viive on hieman pienempi, mikä on odotettua, sillä verenkierto kiihtyy.

Arvo $K1$ laskee stressitilassa hieman ($0.397 \rightarrow 0.306$), mikä viittaa siihen, että kudoksen kokonaisvaste input-funktioon heikkenee stressissä. Tämä on linjassa sen kanssa, että aivokudoksen suhteellinen osuus koko kehon merkkiainevasteesta pienenee stressitilassa.

Sama ilmiö huomataan V_T arvon kohdalla, joka myös laskee hieman. Molemmat havainnot tukevat samaa eli että perfuusio vähenee hieman, mutta erot eivät ole merkittäviä.



Kuva 7: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien määrä aivoja kuvattaessa.

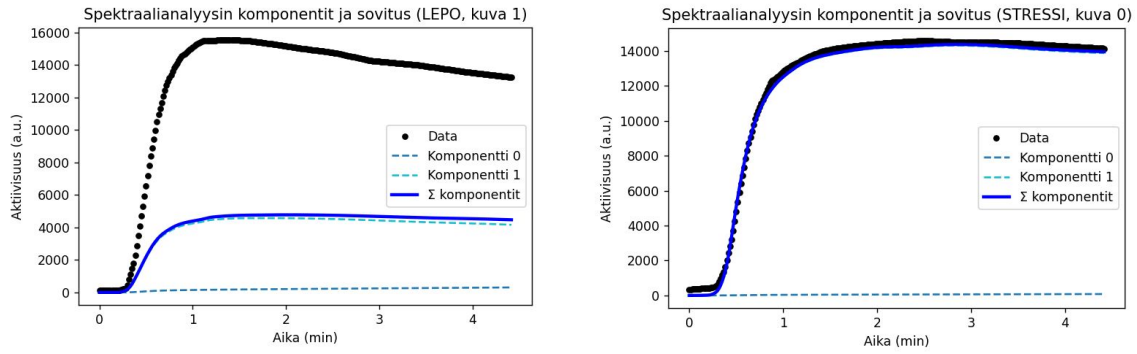
Spektraalipiikkien jakauma (kuva 7) tukee edellä mainittuja havaintoja. Aivoissa esiintyy pääasiassa 1-2 komponenttia, mikä on tyypillistä kudoksille, joissa perfuusio on tasainen ja sitoutuminen vähäistä.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	9	0	0	1	29
0	0	2	59	0	0	2	38
0	0	3	2	0	1	1	11
0	1	2	9	0	1	2	18
0	1	3	1	1	0	1	79
1	0	1	119	1	0	2	4
1	0	2	8	1	1	1	36
1	1	1	10	1	1	2	3
1	1	2	2				

Taulukko 2: Yhteenvedo aivojen spektraalipiikkien määrästä lepo- ja stressitilanteissa.

Taulukossa $\beta = 0$ kuvaa nopeaa perfuusioikomponenttia, $\beta = \max$ kuvaa hidasta, sitoutuva komponenttia ja muut ovat keskinopeita komponentteja, joiden avulla tulkitaan kinetiikkaa.

Aivoissa $\beta = 0$ komponentti esiintyy usein eli perfuusio on nopeaa ja tämä yhdistyy useimmin yhden keskinopean komponentin kanssa. Tämä tukee sitä, että aivoja tulisi kuvata 1TCM-mallilla.



Kuva 8: Esimerkkikuvat aivojen aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Lepo- ja stressikuvien aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 8) eivät visuaalisesti ole täysin samanmuotoisia, mutta spektraalianalyysin tulokset osoittavat niiden kuvaavan samaa kinetiikkaa. Spektraalipiikkien jakauma, viive, $K1$ ja V_T tukevat samaa johtopäätöstä siitä, että stressi ei aiheuta merkittäviä muutoksia aivojen perfuusiosta tai sitoutumisesta. Tämä on odotettua ja vahvistaa spektraalianalyysin luotettavuutta aivojen osalta.

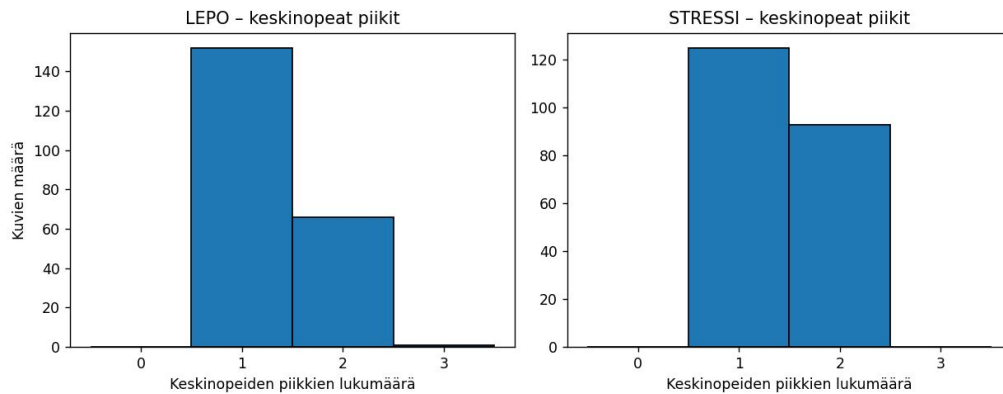
7.2 Haima

Haimaa voidaan spektraalianalyysin perusteella kuvata sekä lepo- että stressitilassa pääosin yksinkertaisella kinetiikalla. Keskinopeiden spektraalipiikkien määrä lepo- ja stressikuvissa on noin 1.3 ja stressikuvissa 1.4, mikä viittaa siihen, että kinetiikka on stressitilassa hieman monivaiheisempaa kuin esimerkiksi aivoissa. Stressitilassa keskinopeiden komponenttien määrä kasvaa, mikä kertoo perfuusion kiihtymisestä.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.315	1.427
delay (s)	10.680	9.385
$K1$	0.964	1.122
V_T	0.657	0.628

Taulukko 3: Tuloskooste haimasta lepo- ja stressitilanteissa.

Taulukosta 3 huomataan, että stressissä viive lyhenee ja $K1$ kasvaa, mikä heijastaa kudostavasteen voimistumista. Arvo V_T toisaalta laskee hieman, joka tarkoittaa, ettei sitoutuminen lisäännä perfuusion mukana. Keskinopeiden spektraalipiikkien määrän kasvu stressikuvissa tukee tulkintaa haiman kinetiikan monimutkaistumisesta stressitilassa.



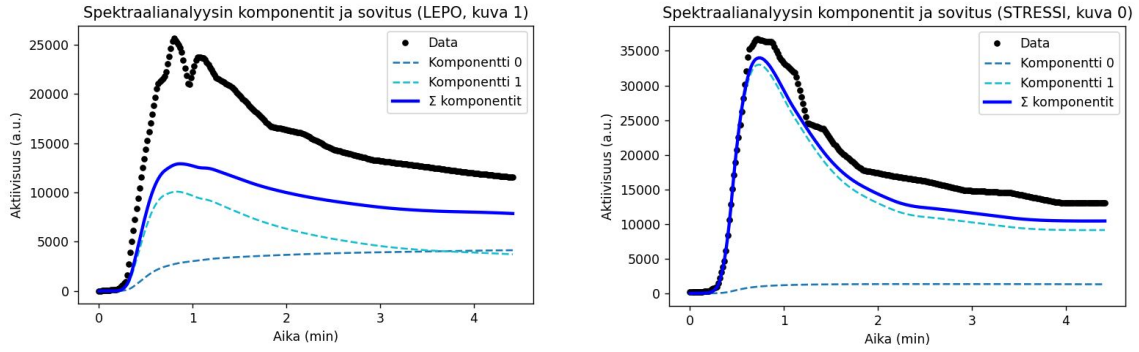
Kuva 9: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien määrä haimaa kuvattaessa.

Kuvasta (9) nähdään myös, että stressissä keskinopeita komponentteja esiintyy hieman enemmän kuin levossa. Tämä tukee myös arvon $K1$ nousua ja heijastaa kudosvasteen voimistumista stressitilassa.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	16	0	0	1	16
0	0	2	52	0	0	2	68
0	0	3	1	0	1	1	6
0	1	1	5	0	1	2	6
0	1	2	5	1	0	1	87
1	0	1	123	1	0	2	19
1	0	2	8	1	1	1	16
1	1	1	8				
1	1	2	1				

Taulukko 4: Yhteenvedo haiman spektriluokista lepo- ja stressikuvissa.

Taulukon perusteella voidaan huomata, että haiman yleisin spektri levossa sisältää $\beta = 0$ komponentin ja yhden keskinopean komponentin, sillä tämä esiintyy 123 kertaa. Stressissä yleisimmän yhdistelmän rakenne on sama, mutta esiintymismäärä on pienempi 87. Tämä kertoo, että haiman peruskinetiikka ei muutu stressissä rakenteellisesti, mutta keskinopeiden komponenttien määrä kasvaa ja perfuusio kiihtyy. Hidas komponentti esiintyy molemmissa tiloissa harvoin, jonka perusteella voidaan sanoa, että haimassa ei ole merkittävää palautumatonta sitoutumista.



Kuva 10: Esimerkkikuvat haiman aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Aika-aktiivisuuskäyrien (kuva 10) perusteella voidaan todeta samaa. Stressissä aika-aktiivisuuskäyrä nousee nopeammin ja saavuttaa huipun aikaisemmin kuin levossa. Tämä näkyy myös viiveen arvojen pienenemisenä.

Kokonaisuutena haiman kinetiikka on siis kuvattavissa 1TCM-mallilla ja stressi lisää perfuusiota ja monivaiheisuutta, mutta ei muuta perusrakennetta tai sitoutumista merkittävästi.

7.3 Keuhkot

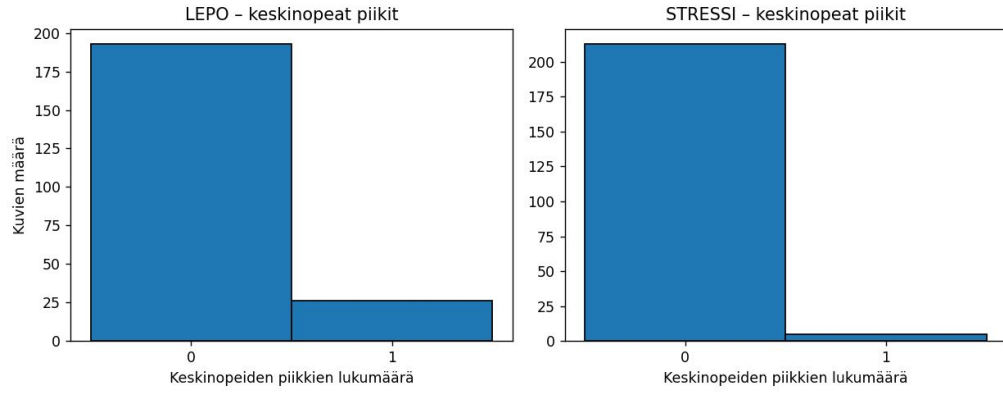
Keuhkot jakautuvat viiten eri ROI-alueeseen, mutta tulokset ovat hyvin samankaltaisia. Tarkastellaan siis vain yhtä ROI-aluetta (lung_lower_lobe_left) tarkemmin, sillä saadut tulokset vastaavat hyvin muiden lohkojen havaintoja.

Taulukosta huomataan, että keskinopeiden spektraalipiikkien määrä keuhkoissa on pieni, levossa 0.123 ja stressissä 0.023. Kinetiikka keuhkoissa on pääosin nopeiden komponenttien hallitsemaa. Keuhkojen nopea perfuusio näkyy myös viiveen arvossa, joka on hieman negatiivinen. Keuhkojen aika-aktiivisuuskäyrät nousevat siis lähes samaan aikaan tai hieman ennen mallinnettua input-funktiota, mikä on tyypillistä elimille, jossa perfuusio on nopeaa.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	0.123	0.023
delay (s)	-3.169	-3.711
K1	1.218	1.247
VT	0.289	0.260

Taulukko 5: Tuloskooste keuhkojen vasemmasta alalohkosta lepo- ja stressitilanteissa.

Merkkiaineen siirtymisen arvo $K1$ on korkea sekä levossa että stressissä, mikä heijastaa keuhkokudoksen voimakasta vastetta molemmissa tiloissa. Arvo V_T laskee hieman stressikuvauksissa, mikä viittaa siihen, että vaikka perfuusio kiihtyy kokonaiskuduskertymä ei kasva. Keuhkokudos sisältää paljon ilmaa, joka osaltaan selittää tätä ilmiötä.



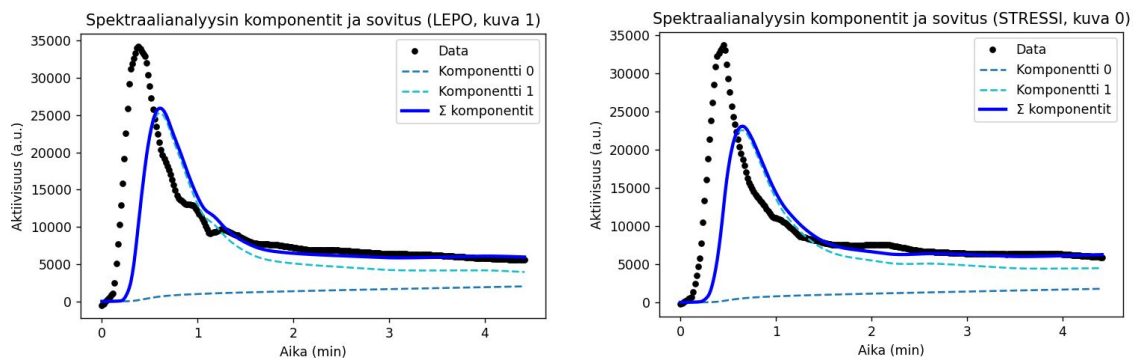
Kuva 11: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä keuhkoja kuvattaessa.

Keskinopeiden piikkien määrästä (kuva 11) huomataan, että keuhkoja kuvattaessa keskinopeita komponentteja esiintyy vähän ja stressitila vähentää niiden määrää. Tämä tukee tulkintaa siitä, että keuhkojen kinetiikkaa hallitsee nopeat komponentit.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	1	1	26	0	1	0	10
1	1	0	193	0	1	1	5
				1	1	0	203

Taulukko 6: Yhteenveto keuhkojen spektriluokista lepo- ja stressitilassa.

Spektriluokkien jakauma osoittaa, että levossa yleisin rakenne sisältää nopean $\beta = 0$ ja hitaan $\beta = \max$ komponentin ilman keskinopeita komponentteja. Levossa tämä kombinaatio esiintyy 193 kertaa ja stressissä 203 kertaa. Molemmissa kuvauksissa esiintyy myös pieni määrä tapauksia, joissa yksi keskinopea komponentti on mukana, mutta nopeat komponentit dominoivat keuhkojen kohdalla.



Kuva 12: Esimerkkikuvat keuhkojen aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 12) tukevat aikaisempia tulkintoja siitä, että keuhkojen aika-aktiivisuuskäyrä nousee erittäin nopeasti sekä levossa että stressissä.

Keuhkojen spektraalianalyysin tulokset osoittautuivat hyvin samanlaisiksi kaikissa viidessä lohossa ja keuhkoja tulisi kuvata 0TCM-mallilla. Nopeat komponentit hallitsevat kinetiikkaa, sillä perfuusio on nopeaa. Sama ilmiö huomataan muissakin lohkoissa, joten vasen alalohko edustaa hyvin koko keuhkojen käyttäytymistä.

7.4 Kilpirauhanen

Taulukon 7 arvoista nähdään, että kilpirauhasen keskinopeiden spektraalipiikkien määrä levossa on noin 1.3 ja stressissä 1.1. Tämä tarkoittaa, että kinetiikka lepokuvissa on hieman monivaiheisempaa kuin stressikuvissa. Stressikuvissa keskinopeiden komponenttien määrä vähenee, mikä viittaa siihen, että kudoksen käyttäytyminen yksinkertaistuu.

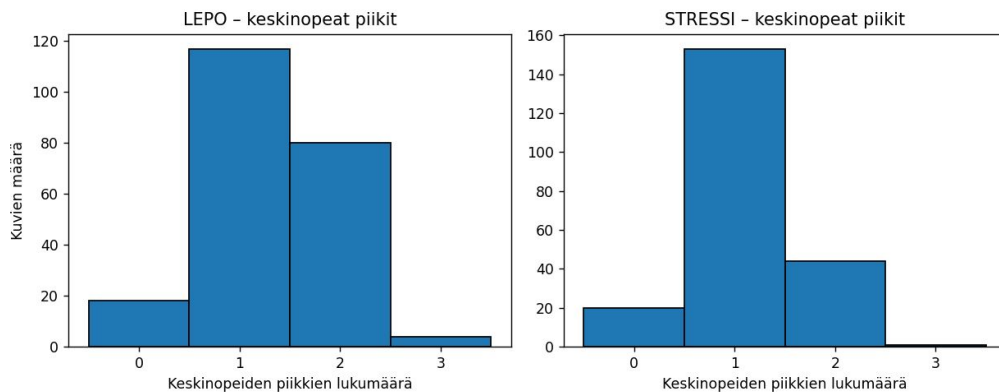
Viiveen arvot ovat suhteellisen pieniä sekä levossa että stressissä. Kilpirauhasen aika-aktiivisuuskäyrä siis nousee nopeasti suhteessa input-funktioon eikä merkittäviä muutoksi tapahdu kuormituksen eli stressin aikana. Pieni viiveen arvo on fysiologisesti järkevä, sillä kilpirauhanen on lähellä sydäntä ja sisältää paljon verisuonia.

Arvo $K1$ on levossa korkeampi ja pienenee hieman stressitilassa. Tämä käyttäytyminen poikkeaa monista muista kudoksista, joissa perfuusion kasvu stressissä yleensä nostaa myös parametrin $K1$ arvoa. Muutos ei kuitenkaan ole suuri ja arvo pysyy korkeana molemmissa tiloissa.

Parametrin V_T arvo on stressitilassa hieman korkeampi kuin lepotilassa. Tämä viittaa siihen, että merkkiaineen kokonaiskertymä kudoksessa kasvaa, vaikka arvo $K1$ hieman pienenee.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.324	1.124
delay (s)	6.543	5.610
$K1$	1.979	1.782
V_T	0.711	0.744

Taulukko 7: Tuloskooste kilpirauhasesta lepo- ja stressitilanteissa.



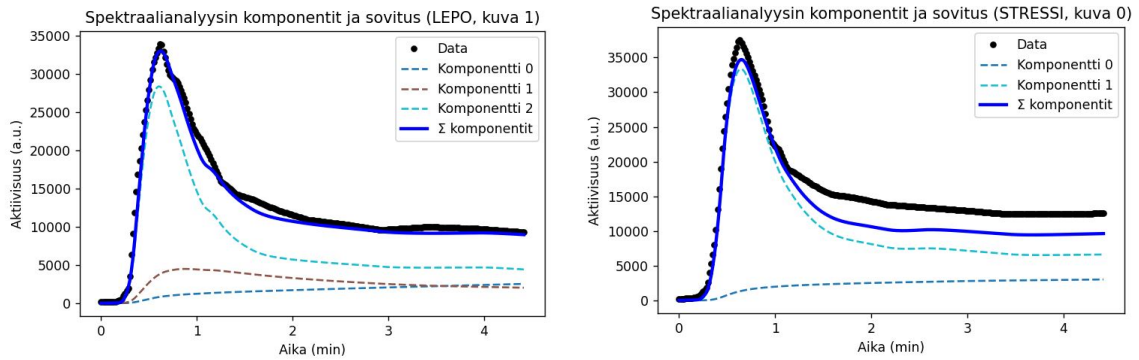
Kuva 13: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä kilpirauhasta kuvattaessa.

Huomataan (kuva 13), että stressissä yksi keskinopea komponentti ilmenee selvästi useiten, kuten myös lepokuvissa. Nähdään kuitenkin, että lepokuvissa havaitaan usein myös kaksi keskinopeaa komponenttia. Tämä tukee tulkintaa siitä, että kilpirauhasen kinetiikka yksinkertaistuu stressissä ja muuttuu perfuusiopainotteisemmaksi.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	2	25	0	0	1	1
0	0	3	4	0	0	2	15
0	1	1	50	0	0	3	1
0	1	2	35	0	1	1	92
1	0	1	4	0	1	2	21
1	0	2	12	1	0	1	2
1	1	0	18	1	0	2	8
1	1	1	63	1	1	0	20
1	1	2	8	1	1	1	58

Taulukko 8: Yhteenveto spektriluokista lepo- ja stressitilassa.

Lepokuvissa kilpirauhasen yleisin spektrirakenne (63 kpl) koostuu nopeasta komponentista $\beta = 0$, hitaasta komponentista $\beta = \max$ ja yhdestä keskinopeasta komponentista. Stressissä yleisin rakenne sisältää hitaan $\beta = \max$ ja yhden keskinopean komponentin (92 kpl). Molemmissa tapauksissa keskinopea komponentti esiintyy johdonmukaisesti, mikä viittaa siihen, että stressi ei muuta kilpirauhasen kinetiikan perusrakennetta.



Kuva 14: Esimerkkikuvat kilpirauhasen aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 14) tukevat tätä tulkintaa. Stressissä aika-aktiivisuus-käyrä nousee edelleen nopeasti, mutta hieman loivemmin kuin levossa. Tämä sopii yhteen arvon $K1$ lievän laskun kanssa. Toisaalta arvon pieni V_T nousu näkyy käyrien hitaampana laskuna myöhemmillä aikapisteillä.

Kilpirauhasen kinetiikka on selvästi perfuusiopainotteinen, mikä näkyy korkeissa $K1$ arvoissa ja pienissä viiveen arvoissa. Stressi yksinkertaistaa kinetiikkaa hieman, mutta ei muuta kudoksen perusrakennetta. Arvo $K1$ hyvin vähän ja arvo V_T nousee

hieman, mikä viittaa siihen, että perfuusion ja sitoutumisen painotukset muuttuvat stressissä. Kilpirauhanen erottuu muista elimistä selvästi korkeiden perfuusioparametriensa vuoksi.

7.5 Lonkka

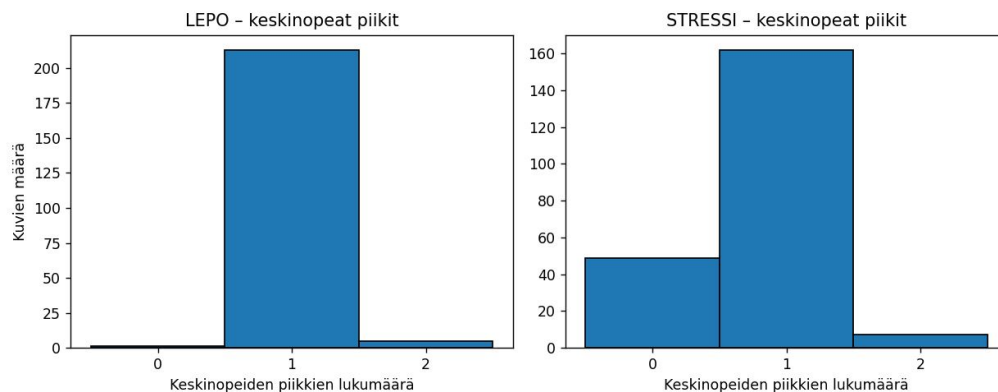
Lonkkia kuvattaessa oikea ja vasen antavat lähes identtiset tulokset, joten valitaan tarkasteluun vain oikea lonkka. Se edustaa luustokudoksen käyttäytymistä hyvin.

Taulukosta nähdään, että keskinopeiden spektraalipiikkien määrä lonkassa on melko pieni sekä levossa että stressissä. Tämä kertoo siitä, että luuston kinetiikka on suhteellisen yksinkertaista ja koostuu pääasiassa hitaista ja nopeista komponenteista. Viiveen arvot muutettuna sekunteihin ovat noin 15–16 sekuntia, mikä kertoo selvästi hitaammasta perfuusiosta.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.014	0.812
delay (s)	15.498	16.261
K1	0.059	0.045
VT	0.381	0.369

Taulukko 9: Tuloskooste oikean lonkan alueelta lepo- ja stressitilanteissa.

Merkkiaineen kulkeutuminen verenkierrasta kudokseen eli arvo $K1$ on selvästi pienempi lonkassa kuin muissa tarkemmin tutkituissa alueissa, sillä tämä ROI sisältää paljon luustoa ja vähän verisuonia verrattuna muihin. Stressitila pienentää hieman arvoa $K1$, mikä on loogista sillä stressitilassa perfuusiota ohjataan ensisijaisesti sydämeen ja lihaksiin eikä luustoon. Merkkiaineen levittäytymisen arvo V_T pysyy lähes muuttumattoman molemmissa kuvauksissa.



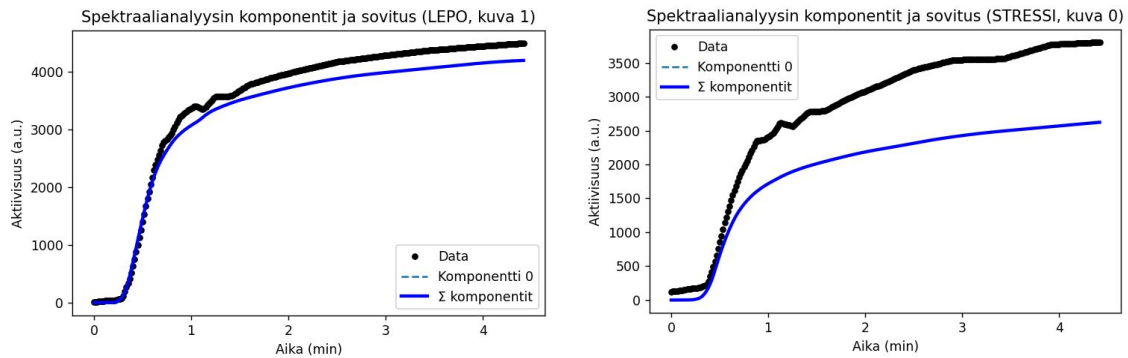
Kuva 15: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä lonkkia kuvattaessa.

Keskinopeiden spektraalipiikkien määrä lonkkia kuvattaessa on selvästi yleisimmin yksi (kuva 15). Luuston kinetiikka on yksinkertaisempaa. Stressissä kuitenkin useammin ilmenee sekä tilanne, että keskinopeita piikkejä ei ole tai, että niitä on kaksi, verrattuna lepokuvuihin.

LEPO				STRESSSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	197	0	0	1	145
0	0	2	5	0	0	2	6
0	1	1	1	0	1	1	4
1	0	0	1	1	0	0	46
1	0	1	15	1	0	1	13
				1	0	2	1
				1	1	0	3

Taulukko 10: Yhteenveto lonkan spektriluokista lepo- ja stressitilassa.

Spektriluokkien jakaumat vahvistavat tulkintaa. Lepo- ja stressikuvissa selkeästi yleisin havainto sisältää yhden keskinopean piikin, eikä ollenkaan nopeaa tai hidasta komponenttia. Tämä on hieman yllättävä tulos, sillä hitaita komponentteja ei juurikaan esiinny ja myös nopeiden komponenttien osuus jää vähäiseksi. Luuston kinetiikka näyttäytyy siis tässä analyysissä keskinopean komponentin hallitsemana, mikä erottaa sen selvästi elimistä, joiden perfuusio on nopeaa.



Kuva 16: Esimerkkikuvat lonkan aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 16) osoittavat, että lonkan aika-aktiivisuuskäyrä nousee hitaasti ja saavuttaa matalamman huipun kuin korkean perfuusion elimet. Stressissä nousu on hieman loivempi, mikä sopii yhteen arvon $K1$ lievän laskun kanssa. Arvon V_T pysyminen lähes muuttumattomana näkyy käyrien samankaltaisena muotona molemmissa tiloissa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että lonkan alueen spektraalianalyysi osoittaa, että sekä levossa että stressissä selvästi yleisin havainto on vain yksi keskinopea komponentti. Tämä kertoo luustokudoksen hitaasta perfuusiosta ja vähäisestä merkkiaineen vaihtuvuudesta. Lonkille voidaan siis hyödyntää 1TCM-mallia. Tämä ROI-alue on erilainen verrattuna useimpiin muihin kudoksiin, sillä lonkassa hitaita komponentteja ei juuri ilmene, ja myös nopeiden komponenttien osuus jää vähäiseksi.

7.6 Maksa

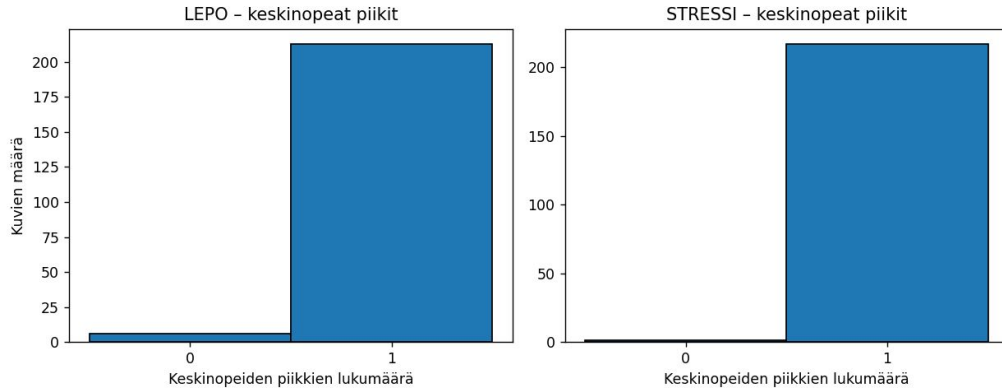
Maksan tuloksissa nähdään, että lepo- ja stressitilassa vaste koostuu keskimäärin yhdestä keskinopeasti spektraalipiikistä. Lisäksi viive on hyvin samankaltainen mo-

lemissa tiloissa.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	0.973	0.995
delay (s)	17.584	16.417
K1	0.327	0.556
VT	1.012	0.846

Taulukko 11: Tuloskooste maksasta lepo- ja stressitilanteissa.

Huomataan myös, että arvo $K1$ kasvaa stressissä, mikä heijastaa kudostavasteen voimistumista maksassa stressitilassa. Tämä viittaa siihen, että merkkiaineen alkuvaiheen siirtyminen maksaan nopeutuu, mahdollisesti stressin aiheuttaman verenvirtauksen lisääntymisen seurauksena. Vastaavasti arvo V_T pienenee hieman stressissä.



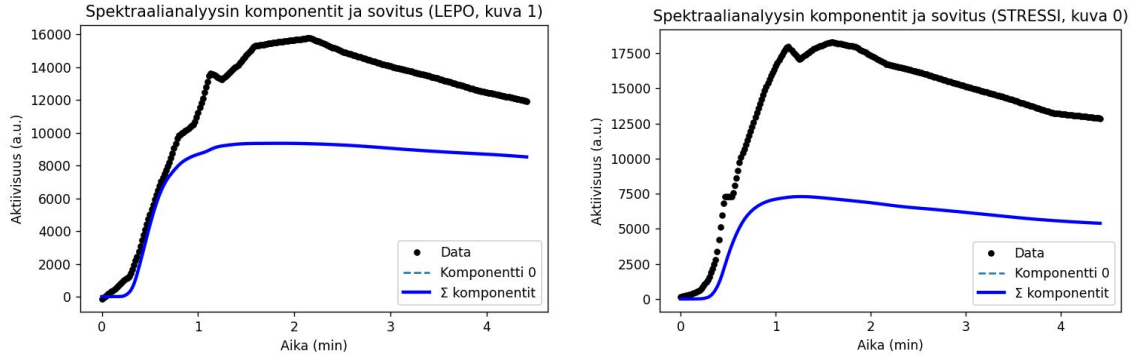
Kuva 17: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä maksaa kuvattaessa.

Maksan tuloksissa nähdään, että keskinopeiden piikkien määrä on, muutamaa poikkeusta lukuunottamatta, yksi (kuva 17).

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	213	0	0	1	211
1	0	0	6	0	1	1	4
				1	0	0	1
				1	0	1	2

Taulukko 12: Yhteenveto maksan spektriluokista lepo- ja stressitilassa.

Spektriluokkien jakauma tukee tätä 1TCM-mallia, sillä lähes joka kuvantamisessa on yksi keskinopea komponentti ilman $\beta = 0$ tai $\beta = \max$ komponenttia. Stressikuvissa esiintyy 4 tapauksessa $\beta = \max$ komponentteja, kun lepokuvissa niitä ei ole ollenkaan. Tämä on kuitenkin edelleen huomattavan pieni osa. Merkittävä enemmistö koostuu siis lepo- ja stressikuvissa vain yhdestä keskinopeasta piikistä.



Kuva 18: Esimerkkikuvat maksan aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Maksan aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa (kuva 18) huomataan, että lepokuvassa aktiivisuus laskee tasaisesti alkuhuipun jälkeen. Stressitilassa havaitaan korostunut alkuvaiheen vaste ja hitaampi palautuminen. Tämä ero kuvastaa maksan perfuusion ja merkkiaineen vaihtuvuuden muutoksia stressitilassa.

Kokonaisuudessaan maksan vaste on siis vakaa, mutta stressi lisää hieman $K1$ arvoa ja tuo esiin pieniä muutoksia spektrin rakenteessa, mutta tulokset tukevat vahvasti maksan kuvaamista 1TCM-mallilla.

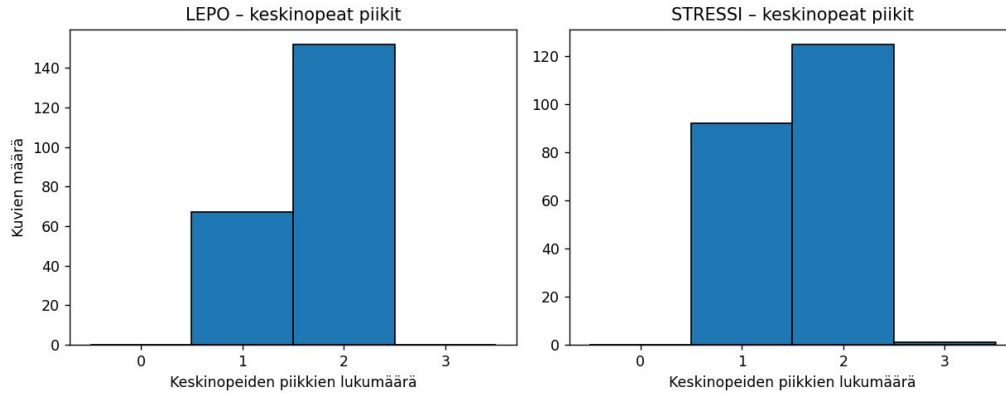
7.7 Munuaiset

Vasemman ja oikean munuaisen tulokset ovat hyvin samankaltaiset, minkä vuoksi tehdään tarkempi tarkastelu vain oikean puoleiseen munuaiseen. Munuaisten tehtävä heijastuu selvästi spektraalianalyysin tuloksiin. Perfuusio on nopeaa ja merkkiaineen kulkeutuminen tapahtuu lyhyellä viiveellä sekä lepo- että stressitilassa. Tämä näkyy erityisesti viiveen arvossa, joka pysyy stressitilassa lähes muuttumattomana ja on edelleen pieni, hieman yli yhdeksän sekuntia.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.717	1.592
delay (s)	9.187	9.601
$K1$	1.527	1.183
V_T	0.803	0.639

Taulukko 13: Tuloskooste oikeasta munuaisesta lepo- ja stressitiloissa.

Arvo $K1$ pienenee stressitilassa, mikä on mielenkiintoista, sillä monissa kudoksissa stressi yleensä voimistaa alkuvaiheen merkkainereaktiota. Vastaavasti arvon V_T lasku stressissä viittaa siihen, että merkkiaineen kokonaiskertymä kudokseen vähenee, mikä sopii yhteen arvon $K1$ muutoksen kanssa.



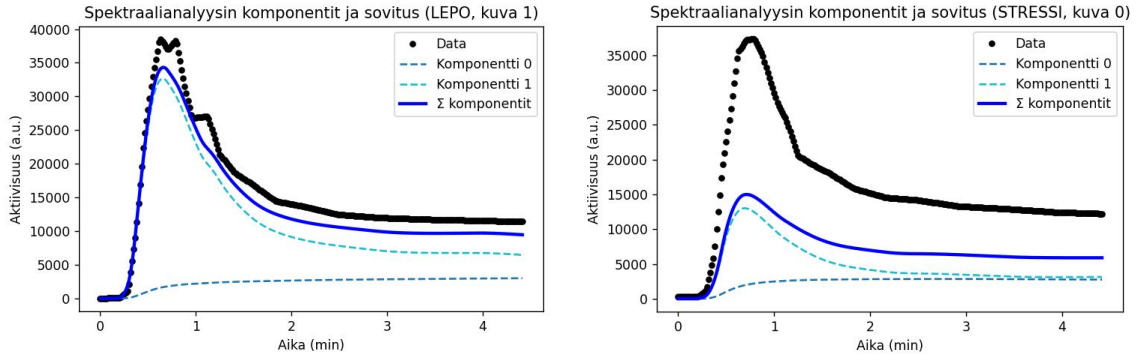
Kuva 19: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä oikeaa munuaista kuvattaessa.

Keskinopeiden spektraalipiikkien määrä (kuva 19) on munuaisessa selvästi suurempi kuin monissa muissa elimissä, mikä on odotettua korkean veren virtauksen ja veren suodattamisen seurauksena.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	1	0	0	1	6
0	0	2	144	0	0	2	99
1	0	1	62	0	0	3	1
1	0	2	8	0	1	1	1
1	1	1	4	0	1	2	2
				1	0	1	82
				1	0	2	24
				1	1	1	3

Taulukko 14: Yhteenveto munuaisen spektriluokista lepo- ja stressitilassa.

Spektriluokkien jakaumat tukevat havaintoja. Lepokuvissa yleisimmin esiintyy kaksi keskinopeaa komponenttia, joka on myös yleisin havainto stressitilassa. Stressikuvissa jakauma kuitenkin monipuolistuu ja mukaan tulee myös nopeaita ja hitaita komponentteja. Seuraavaksi yleisin on tapaus molemmissa kuvantamisissa sisältää yhden $\beta = 0$ komponentti ja yhden keskinopean komponentin. Stressi muuttaa siis hieman kinetiikkaa, mutta kokonaiskuva säilyy samana tilojen välillä.



Kuva 20: Esimerkkikuvat munuaisen aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Munuaisen aika-aktiivisuuskäyrät lepo- ja stressitilanteissa (kuva 20) näyttävät, että lepokuvassa aktiivisuus nousee nopeasti ja laskee tasaisesti alkuhuipun jälkeen, kun taas stressitilassa alkuvaste on matalampi ja palautuminen tapahtuu hieman eri profililla.

Yhteenvedona voidaan todeta, että munuaisesta saadut tulokset ovat johdonmukaisia. Stressitila muuttaa hieman parametrien arvoja, mutta kokonaistilanne pysyy samana, jonka mukaan munuaisia tulisi siis kuvata 2TCM mallilla.

7.8 Perna

Pernan kinetiikassa havaitaan vain vähäisiä muutoksia lepo- ja stressitilanteiden välillä. Keskimääräinen keskinopeiden komponenttien lukumäärä on levossa hieman suurempi (1.16) kuin stressissä (0.99), mutta ero on suhteellisen pieni.

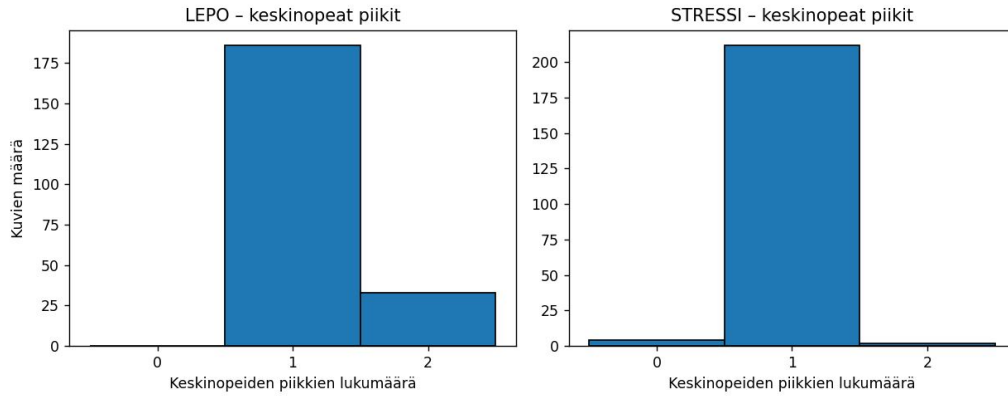
Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.160	0.991
delay (s)	10.553	4.706
K1	1.138	0.624
VT	0.773	0.790

Taulukko 15: Tuloskooste pernasta lepo- ja stressitilanteissa.

Viiveen arvo pienenee stressissä selvästi enemmän kuin muissa tutkituissa ROI-alueissa (10.553 s $\rightarrow$ 4.706 s), mikä kertoo merkkiaineen hieman nopeammasta alkuvaiheen saapumisesta kudokseen.

Kinetiikan parametreista arvo $K1$ pienenee selvästi stressissä (1.138 $\rightarrow$ 0.624), mikä osoittaa, että kudovasteen alkuvaiheen voimakkuus pernaan heikkenee stressitilassa. Tämä on mielenkiintoinen havainto, sillä monissa muissa elimissä stressi lisää verenvirtausta ja siten myös arvoa $K1$. Pernassa vaste on päinvastainen, mikä voi liittyä sen erityiseen rooliin verenkierron säätelyssä ja verivarastona toimimisessa.

Toisaalta arvo V_T pysyy lähes muuttumattomana (0.773 $\rightarrow$ 0.790), mikä osoittaa, että merkkiaineen kokonaistilanne pernaan ei muutu stressissä. Tämä tukee tulokinta, että stressin vaikutus kohdistuu ensisijaisesti alkuvaiheen siirtymiseen $K1$, eikä kudoksen kokonaistilanteeseen tai sitoutumiseen.



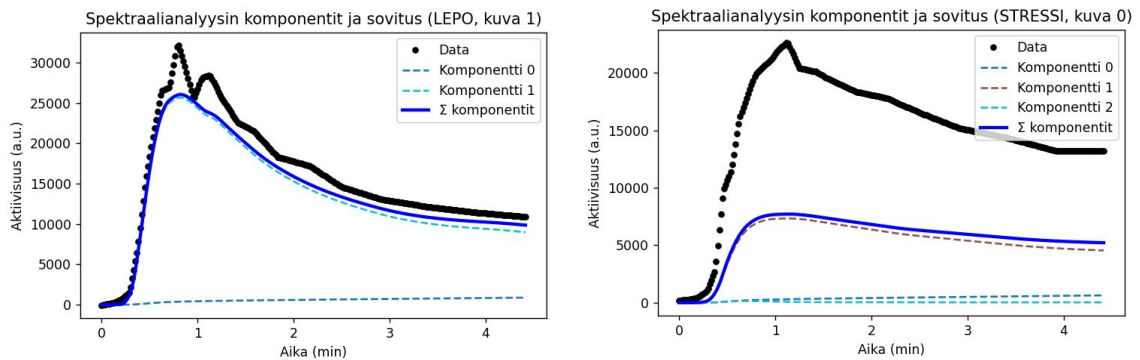
Kuva 21: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä pernaa kuvattaessa.

Selvästi yleisin havainto lepo- ja stressikuvissa on yksi keskinopea spektraalipiikki.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	86	0	0	1	36
0	0	2	26	0	0	2	1
0	1	1	9	0	1	1	154
0	1	2	6	0	1	2	1
1	0	1	73	1	0	1	8
1	0	2	1	1	1	0	4
1	1	1	18	1	1	1	14

Taulukko 16: Yhteenveto spektriluokista lepo- ja stressitilanteissa.

Spektriluokkien jakauma (kuva 21 ja taulukko 16) osoittaa, että sekä lepo- että stressikuvissa yleisin rakenne sisältää yhden keskinopean komponentin ilman nopeaa tai hidasta komponenttia. Tämä viittaa siihen, että pernan kinetiikan perusrakenne säilyy stressissä lähes muuttumattomana.



Kuva 22: Esimerkkikuvat pernan aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Pernan aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 22) osoittavat, että lepokuvan ja stressikuvan alkuvaiheen nousu on hyvin samankaltainen. Stressitilassa käyrä kuitenkin laskee hieman hitaammin ja sisältää ylimääräisen hitaamman komponentin, mikä näkyy loppupään loivempänä käyttäytymisenä. Tämä vastaa havaintoa, jossa parametri $K1$ pysyy lähes muuttumattomana, mutta kudoksen hitaampi komponentti vaikuttaa kokonaisjakaumaan.

Tulosten mukaan pernaa tulisi kuvata 1TCM-mallilla.

7.9 Sydän

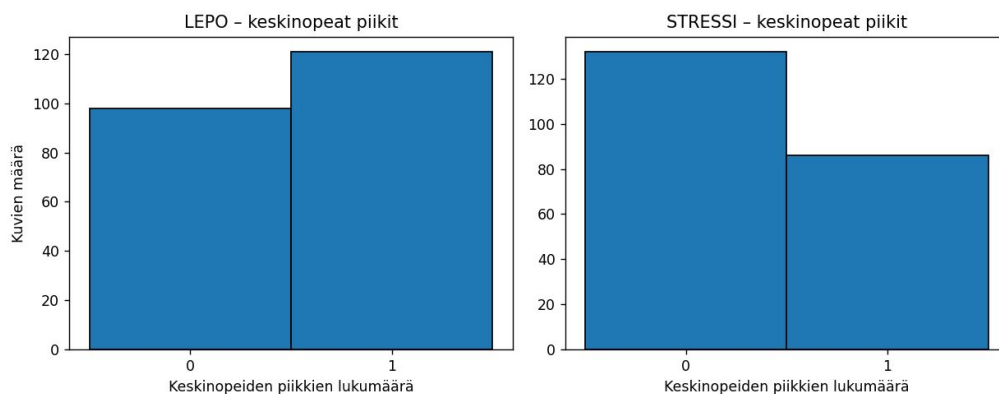
Sydämen spektraalianalyysin tulokset poikkeavat muista sen erittäin nopean perfuusion takia. Lepokuvissa sydämen vaste sisältää keskimäärin 0.56 keskinopeaa spektraalikomponenttia ja stressitilassa keskinopeiden komponenttien määrä vähenee entisestään. Tämä kertoo siitä, että sydämessä merkkiaineen dynamiikka muuttuu stressissä hyvin nopeaksi ja lähes yksikomponenttiseksi, mikä on loogista sydämen voimakkaan perfuusion vuoksi.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	0.566	0.399
delay (s)	-6.840	-4.050
K1	1.999	2.679
VT	0.972	0.768

Taulukko 17: Tuloskooste sydäimestä lepo- ja stressitilanteissa.

Viive on sydämessä hieman negatiivinen sekä lepo- että stressitiloissa, mikä johtuu välittömästä altistumisesta merkkiaineelle heti injektion jälkeen. Stressitilassa viiveen arvo nousee hieman lähemmäs nollaa.

Arvo $K1$ kasvaa selvästi stressissä, mikä heijastaa sydänekudoksen voimistunutta vastetta stressitilassa. Toisaalta arvo V_T pienenee, mikä viittaa siihen, että merkkiaineen kokonaiskertymä vähenee suhteessa nopeaan läpivirtaukseen. Tämä kuvastaa sydämen käyttäytymistä kuormituksessa eli perfuusio kasvaa stressissä ja merkkiaine poistuu kudoksesta nopeammin lisääntyneen verenvirtauksen seurauksena.



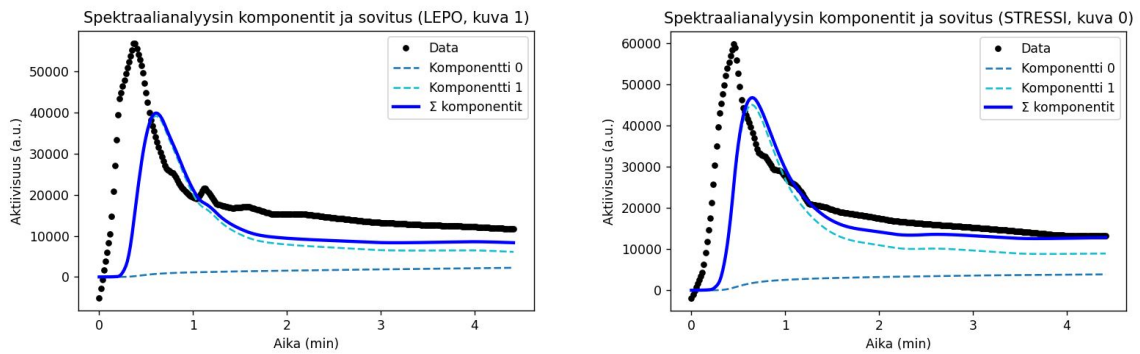
Kuva 23: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä sydäntä kuvattaessa.

Keskimääräisestä piikkien lukumäärästä (kuva 23) huomataan, että levossa esiintyy useiten yksi keskinopea spektraalipiikki, vaikka usein niitä ei ole ollenkaan. Stressikuvissa sama ilmiö tapahtuu käänteisesti eli useiten esiintyy tilanne, jossa keskinopeita piikkejä ei ole ollenkaan ja hieman harvemmin niitä ilmenee yksi.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	1	1	121	0	1	0	3
1	1	0	98	0	1	1	86
				1	1	0	129

Taulukko 18: Yhteenvedo sydämen spektriluokista lepo- ja stressitilanteissa.

Spektriluokkien jakauma tukee näitä havaintoja. Lepokuvissa yleisin luokka sisältää yhden keskinopean komponentin, kun taas stressikuvissa keskinopeiden komponenttien määrä vähenee ja vaste muuttuu entistä nopeammaksi. Sydämen kinetiikka siis yksinkertaistuu stressissä.



Kuva 24: Esimerkkikuvat sydämen aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Sydämen aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 24) osoittavat, että sekä lepo- että stressitilassa alkuhuippu on hyvin jyrkkä ja huippu saavutetaan nopeasti. Stressikäyrässä huippu on kuitenkin hieman korkeampi, mikä kuvastaa sydämen lisääntyntä perfuusiota ja merkkiaineen nopeampaa alkuvaiheen kertymistä. Loppupään lasku on molemmissa olosuhteissa samankaltainen, mikä viittaa siihen, että sydämen hitaamat kinetiikan komponentit eivät muutu merkittävästi stressitilassa.

Sydäimestä saadut tulokset ovat hyvin johdonmukaisia ja vastaavat sydämen käyttäytymistä. Tämä näkyy myös parametreissa $K1$, joka kasvaa selvästi, kun taas arvo V_T pienenee hieman. Stressitilassa sydämen vaste siis nopeutuu ja spektri yksinkertaistuu.

Lepotilassa sydäntä tulisi kuvata tulosten mukaan 1TCM-mallilla ja stressissä 0TCM-mallilla.

7.10 Virtsarakko

Viimeisenä analysoitavana elimenä on virtsarakko, joka toimii perfuusion näkökulmasta poikkeuksellisen elimenä sen tehtävästä johtuen. Virtsarakon tehtävä ei liity

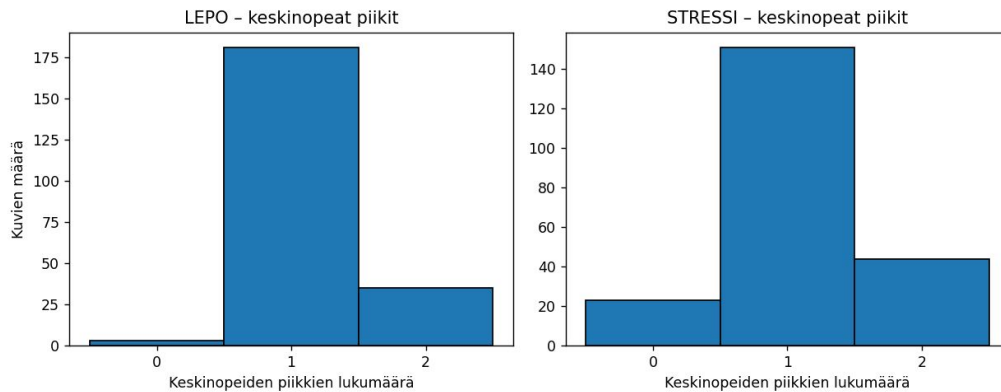
aineenvaihduntaan, vaan sen ensisijainen rooli on virtsan varastointi, joka vaikuttaa myös merkkiaineen käyttäytymiseen virtsarakossa.

Taulukosta nähdään, että keskinopeiden spektraalipiikkien määrä on virtsarakossa noin yksi sekä lepo- että stressikuvauksissa. Viiveen arvot ovat positiivisia ja lähes muuttumattomia, mikä on odotettua kun perfuusio on hitaampaa ja alueen täyttää pääosin neste.

Muuttuja	Lepo	Stressi
n_{middle}	1.151	1.106
delay (s)	12.037	10.491
K1	0.030	0.032
VT	0.102	0.101

Taulukko 19: Tulokooste virtsarakosta lepo- ja stressitilanteissa.

Merkkiaineen siirtymistä kuvaavat arvot $K1$ ovat hyvin pieniä, mikä heijastaa heikkoa kudostavastetta ja vähäistä merkkainereaktiota kyseisellä alueella. Myös arvo V_T pysyy lähes identtisenä lepo- ja stressikuvissa, mikä osoittaa, ettei stressi vaikuta virtsarakon merkkiaineen kokonaiskertymään.



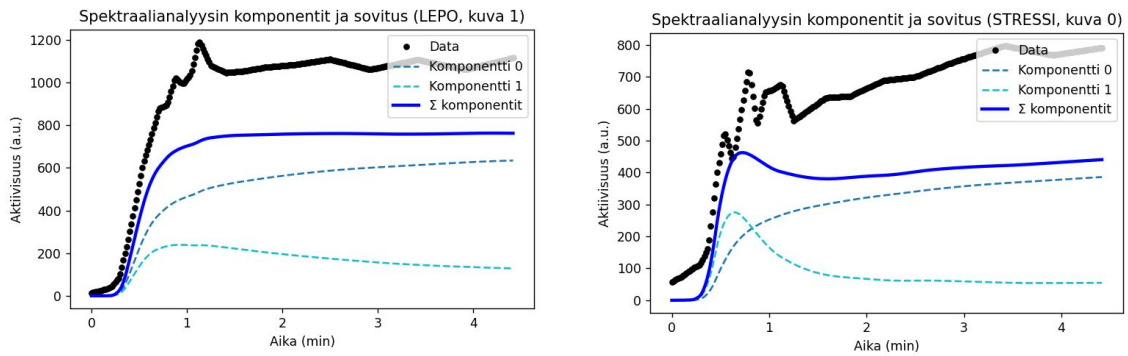
Kuva 25: Keskimääräinen keskinopeiden spektraalipiikkien lukumäärä virtsarakkoa kuvattaessa.

Keskinopeiden spektraalipiikkien määrä on hieman suurempi kuin luustossa, mutta kokonaisuudessaan rakennettava voidaan useiten kuvata yhdellä keskinopealla komponentilla. Kuvasta (25) nähdään, että keskinopeita komponentteja esiintyy tasaisesti sekä lepo- että stressikuvissa eikä stressi muuta kinetiikkaa merkittävästi.

LEPO				STRESSI			
$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä	$\beta = 0$	$\beta = \max$	muut	määrä
0	0	1	45	0	0	1	27
0	0	2	21	0	0	2	22
0	1	1	31	0	1	1	31
0	1	2	11	0	1	2	13
1	0	0	2	1	0	0	2
1	0	1	64	1	0	1	45
1	0	2	2	1	0	2	7
1	1	0	1	1	1	0	21
1	1	1	41	1	1	1	48
1	1	2	1	1	1	2	2

Taulukko 20: Yhteenvedo spektriluokista lepo- ja stressitilassa.

Spektriluokkia esiintyy hyvin monipuolisesti sekä levossa että stressissä. Molemissa havaitaan useita erilaisia yhdistelmiä, joista levossa yleisin on yksi nopea komponentti $\beta = 0$ ja yksi keskinopea komponentti. Stressikuvissa yleisin yhdistelmä sisältää yhden nopean, hitaan ja keskinopean piikin. Lähes yhtä yleinen stressikuvissa on lepokuvien tapaan tilanne, jossa on yksi $\beta = 0$ piikki ja yksi keskinopea spektraalipiikki. Myös tapauksia, joissa keskinopeita piikkejä on 2 esiintyy sekä lepo- että stressikuvissa. Merkkiaine ei siis sitoudu kudokseen vaan kertyy virtsaan, mikä tuottaa vaihtelua keskinopeiden piikkien määriin.



Kuva 26: Esimerkkikuvat virtsarakon aika-aktiivisuuskäyristä lepo- ja stressitilanteissa.

Aika-aktiivisuuskäyrät (kuva 26) tukevat tätä tulkintaa. Virtsarakon aktiivisuus nousee nopeasti alkuhetkillä ja kasvu tasoittuu tämän jälkeen, mikä kuvastaa merkkiaineen kertymistä virtsaan ajan myötä. Stressitilassa aktiivisuustaso jää hieman matalammaksi, mutta käyrän muoto on muuten samankaltainen.

Virtsarakon kinetiikka on siis monimuotoisempaa kuin useissa aikaisemmin tarkastelluissa elimissä.

Huomataan, että useimmissa tapauksissa virtsarakkoa voidaan mallintaa 1TCM-mallilla sekä lepo- että stressikuvissa.

7.11 Yhteenveto tuloksista

Kootaan taulukkoon 21 monellako lokerolla mitäkin näistä kymmenestä tulisi kuvata lepo- ja stressitilassa.

ROI	Lepo	Stressi
Aivot	1.393	1.303
Haima	1.315	1.427
Keuhkot	0.123	0.023
Kilpirauhanen	1.324	1.124
Lonkka	1.014	0.812
Maksa	0.973	0.995
Munuaiset	1.717	1.592
Perna	1.160	0.991
Sydän	0.566	0.399
Virtsarakko	1.151	1.106

Taulukko 21: Yhteenveto ROI-alueiden keskiarvoisista lokeroiden lukumääristä lepo- ja stressitilanteissa.

Lokeromallit näille kymmenelle ROI-alueelle voidaan esittää seuraavasti.

Lepotila

- 0TCM — keuhkot
- 1TCM — aivot, haima, kilpirauhanen, lonkka, maksa, perna, sydän, virtsarakko
- 2TCM — munuaiset

Stressitila

- 0TCM — keuhkot, sydän
- 1TCM — aivot, haima, kilpirauhanen, lonkka, maksa, perna, virtsarakko
- 2TCM — munuaiset

Yllä nähdään kootusti monellako lokerolla mitäkin elintä tulisi kuvata lepo- tai stressitilassa.

8 Pohdinta

Tämän työn analyysi perustui laajaan koko kehon PET-aineistoon, joka sisälsi yhteensä 123 erillistä ROI-aluetta. Aineisto tarjosi laajan näkymän merkkiaineen ja kautumiseen koko elimistössä ja tarkempi analyysi rajattiin vain valikoituihin ROI-alueisiin, jotta menetelmien soveltaminen ja tulosten tulkinta pysyivät hallittavina. Tämä rajausta oli perusteltu työn laajuuden ja menetelmällisen syvyyden kannalta,

mutta samalla se avaa jatkokehitysmahdollisuuksia. Yksi keskeisimmistä jatkotutkimuksen suunnista olisi laajentaa tarkastelu myös niihin elimiin ja kudoksiin, joita ei tässä työssä analysoitu yksityiskohtaisesti. Koko kehon PET-kuvantaminen mahdollistaa hyvin erilaisten kudostyyppien tarkastelun ja laajempi analyysi voisi paljastaa uusia kinetiikan piirteitä, jotka eivät tulleet esiin tässä rajatussa elinjoukossa.

Menetelmällisesti jatkokehitystä voisi tehdä täydentämällä spektraalianalyysiä muilla kvantitatiivisilla lähestymistavoilla. Yksi keskeinen vaihtoehto on Logan Plot -analyysi, joka on laajasti käytetty graafinen menetelmä jakautumistilavuuden arviointiin. Logan Plot perustuu siihen, että tietyn ajan jälkeen kudoksen ja plasman integraalisuhteet muuttuvat lineaarisiksi. Menetelmä ei edellytä eksplisiittistä lokeromallia, mikä tekee siitä hyödyllisen vertailukohdan spektraalianalyysin tuottamille arvoille V_T . Logan Plotin soveltaminen sekä lepo- että stressitilanteisiin voisi paljastaa, miten lineaariset graafiset menetelmät käyttäytyvät muuttuvissa fysiologisissa olosuhteissa ja missä määrin ne ovat herkkiä perfuusion muutoksille.

Mallinvalinnan näkökulmasta jatkotutkimuksessa olisi hyödyllistä tarkastella lokeromallien sopivuutta myös tilastollisin kriteerein, kuten AIC- ja BIC-arvojen avulla. Akaiken informaatiokriteeri (AIC) määritellään muodossa

$$AIC = 2k - 2\ln(L),$$

missä k on mallin parametrien lukumäärä ja L mallin maksimoitu todennäköisyys. AIC tasapainottaa mallin sopivuutta ja monimutkaisuutta, mutta rankaisee monimutkaisuudesta melko maltillisesti. Bayesilainen informaatiokriteeri (BIC) määritellään puolestaan muodossa

$$BIC = k\ln(n) - 2\ln(L),$$

missä n on havaintojen määrä. BIC rankaisee monimutkaisuudesta huomattavasti voimakkaammin kuin AIC, ja siksi se suosii usein yksinkertaisempia malleja. Näiden kriteerien käyttö yhdessä spektraalianalyysin kanssa voisi tuottaa systemaattisemman näkökulman siihen, kuinka monimutkainen malli on kullekin elimelle perusteltu ja missä määrin eri menetelmät tukevat toisiaan mallin rakenteen arvioinnissa.

Käytettävissä on yli 200 potilaan aineisto, joten jatkotutkimuksessa olisi mahdollista tarkastella myös potilaskohtaista vaihtelua ja ryhmätason mallinnusta. Suuri aineisto mahdollistaa sen arvioimisen, missä määrin havaitut kinetiikan piirteet ovat yksilöllisiä ja missä määrin ne ovat johdonmukaisia kaikille. Esimerkiksi arvojen K_1 ja V_T jakaumia voisi tarkastella elinkohtaisesti, ja niiden vaihtelua voisi mallintaa tilastollisesti. Tämä avaisi mahdollisuuden myös normaalialueiden määrittelyyn, mikä voisi olla hyödyllistä kliinisessä tulkinnassa. Lisäksi olisi mahdollista tutkia, miten stressivaste vaihtelee eri potilasryhmien välillä ja mitkä fysiologiset tai demografiset tekijät, kuten ikä ja sukupuoli, selittävät tätä vaihtelua.

Teknisestä näkökulmasta jatkotutkimuksessa olisi hyödyllistä arvioida spektraalianalyysin herkkyyttä erilaisille kohinalähteille ja kuvantamisen teknisille parametreille. Dynaamisen PET-kuvantamisen laatuun vaikuttavat muun muassa rekonstruktio menetelmät eli millä matemaattisella menetelmällä raakadata muutetaan kuvaksi, aikakehysten pituudet, input-funktion tarkkuus ja kuvien kohinataso. Näiden tekijöiden systemaattinen tarkastelu voisi auttaa ymmärtämään, kuinka luotettavia spektraalianalyysin tuottamat komponentit ja parametrit ovat erilaisissa

käytännön tilanteissa. Lisäksi olisi mahdollista tutkia, miten spektraalianalyysin tulokset muuttuvat, jos analyysi tehdään eri aikakehysjaoilla tai jos input-funktio määritetään eri menetelmillä.

Fysiologisen tulokinnan tasolla jatkotutkimuksessa voisi tarkastella tarkemmin sitä, kuinka suuri osa veressä kulkevasta merkkiaineesta siirtyy kudokseen ensimmäisen läpivirtauksen aikana, kuinka suuri osa mitatusta signaalista tulee veritilavuudesta ja miten eri kudokset kuljettavat ja käsittelevät merkkiaineita. Tässä työssä keskityttiin pääasiassa arvoihin K_1 ja V_T , mutta näiden parametrien taustalla vaikuttavat fysiologiset prosessit voivat vaihdella huomattavasti eri elinten välillä. Esimerkiksi sydämessä, munuaisissa ja maksassa merkkiaineen siirtyminen verestä kudokseen ensimmäisen läpivirtauksen aikana sekä kudoksen veritilavuus voivat painottua eri tavoin. Näiden tekijöiden tarkempi analyysi voisi tarjota syvällisemmän kuvan merkkiaineen käyttäytymisestä eri kudoksissa.

Kaiken kaikkiaan tämä työ tarjoaa vahvan perustan jatkotutkimukselle, mutta samalla se osoittaa, että sekä menetelmällisesti että aineiston laajuuden suhteen on runsaasti mahdollisuuksia syventää ja laajentaa analyysiä. Potilaskohtaisen vaihtelun tarkastelu ja menetelmien monipuolistaminen voisivat yhdessä tuottaa huomattavasti kattavamman kuvan merkkiaineen kinetiikasta ja sen vaihtelusta eri fysiologisissa tiloissa.

Viitteet

- [1] Tuula Janatuinen and Jukka Kemppainen. Lääketieteellinen aikakauskirja duodecim. *Duodecim*, 136(9):1062–1067, 2020.
- [2] Sung-Cheng Huang, Richard E. Carson, and Michael E. Phelps. Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2:99–108, 1982.
- [3] Tyks. <https://www.tyks.fi>, 2025. Luettu 17.1.2025.
- [4] Pet-toimintaa turussa 50 vuotta ja valtakunnallisen pet-keskuksen päärakennuskin jo 25 vuotta. <https://www.utu.fi/pet-toimintaa-turussa-50-vuotta-ja-valtakunnallisen-pet-keskuksen>, 2024. Julkaistu 22.03.2024.
- [5] Turun yliopisto. Uusi koko kehon pet-kamera käyttöön turun pet-keskuksessa. <https://www.utu.fi/fi/ajankohtaista/mediatiedote/uusi-koko-kehon-pet-kamera-kayttoon-turun-pet-keskuksessa>, 2022. Julkaistu 24.05.2022, luettu 25.1.2026.
- [6] Riku Klén and Oona Rainio. *Modeller’s Guide to PET Imaging*. Springer, 2026, painossa.
- [7] Kenhub Editorial Team. Coronal plane: Definition and examples. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/coronal-plane>, 2024. Luettu 6.4.2024.
- [8] Vesa Oikonen. Suv model. https://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_suv.html, 2023. Päivitetty 14.06.2023, luotu 20.11.2008.
- [9] Satu Tunturi. Glomerulussuodosnopeus (gfr) arvioituna ckd-epi-kaavalla (pt-gfre), 2025. Viitattu 29.4.2026.
- [10] Simon R. Cherry, James A. Sorenson, and Michael E. Phelps. *Physics in Nuclear Medicine*. Elsevier, Philadelphia, 4 edition, 2013.
- [11] Dale L. Bailey, David W. Townsend, Peter E. Valk, and Michael N. Maisey, editors. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. Springer, London, 2005.
- [12] S. Yamamoto, M. Amano, S. Miura, H. Iida, and I. Kanno. Deadtime correction method using random coincidence for pet. *Journal of Nuclear Medicine*, 27(12):1925–1928, 1986.
- [13] David Brasse, Paul E. Kinahan, Carole Lartizien, Claude Comtat, Mike Casey, and Christian Michel. Correction methods for random coincidences in fully 3d whole-body pet: Impact on data and image quality. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(5):859–867, 2005.

- [14] S. C. Huang, R. E. Carson, and M. E. Phelps. Tracer kinetic modeling in positron computed tomography. In R. M. Lambrecht and A. Rescigno, editors, *Tracer Kinetics and Physiologic Modeling*, volume 48 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1983.
- [15] Paolo G. Camici and Ornella E. Rimoldi. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(7):1076–1087, 2009.
- [16] Sydämen perfuusion pet-magneettitutkimus (radiovesi). <https://www.huslab.fi>.
- [17] Jamshid Maddah. Properties of an ideal pet perfusion tracer: New pet tracer cases and data. <https://link.springer.com>, 2012. Julkaistu 19.1.2012, luettu 3.12.2025.
- [18] Seymour S. Kety and Carl F. Schmidt. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 143(1):53–66, 1945.
- [19] J. E. Holden. Effects of blood flow on the positron-emission tomographic determination of substrate transport rates. *Circulation*, 72(5 Pt 2):IV72–IV76, 1985.
- [20] A. Peters and F. Jamar. The importance of endothelium and interstitial fluid in nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine*, 25:801–815, 1998.
- [21] Mattia Veronese, Gaia Rizzo, Alessandra Bertoldo, and Federico E Turkheimer. Spectral analysis of dynamic pet studies: A review of 20 years of method developments and applications. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016:7187541, 2016. doi: 10.1155/2016/7187541.
- [22] Vesa Oikonen. Ode model in pet analysis. https://turkupetcentre.net/petanalysis/model_ode.html, 2024. Päivitetty 15.1.2024, luotu 3.6.2004.
- [23] Kalle Parvinen. Matemaattinen mallintaminen. Luentomoniste, Turun yliopisto, kevään 2026 kurssimateriaali, 2026.
- [24] Vesa Oikonen. Input function. https://www.turkupetcentre.net/petanalysis/input_function.html, 2019. Luotu 8.4.2014, päivitetty 1.1.2019.
- [25] K. Schmidt. Which linear compartmental systems can be analyzed by spectral analysis of pet output data summed over all compartments? *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19(5):560–569, 1999.
- [26] J. G. Reid. *Linear System Fundamentals: Continuous and Discrete, Classic and Modern*. McGraw-Hill, New York, 1983.
- [27] F. Moradi et al. Model selection for dynamic pet compartmental modeling of 18f-fdg utilizing a long field-of-view pet scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 2024. Model P represents the blood component, 0TCM, with one parameter (v_p).

- [28] Vesa Oikonen. 2tcm model in pet analysis. https://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_2tcm.html, 2025. Päivitetty 3.9.2025, luotu 7.2.2018.
- [29] Michael E. Phelps, Sung-Cheng Huang, Edward J. Hoffman, Charles Selin, Louis Sokoloff, and David 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*, 6(5):371–388, 1979.
- [30] Vincent J. Cunningham and Terry Jones. Spectral analysis of dynamic pet studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13:15–23, 1993.
- [31] Vesa Oikonen. Spectral analysis in pet. https://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_spectral_analysis.html, 2019. Päivitetty 22.11.2019, luotu 7.5.2014.
- [32] Alan V. Oppenheim, Alan S. Willsky, and S. Hamid Nawab. *Signals and Systems*. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, 2 edition, 1997.
- [33] B. P. Lathi. *Linear Systems and Signals*. Oxford University Press, New York, 2 edition, 2005.
- [34] Eliete B. Hauser. Laplace transform in tracer kinetic modeling. In *Proceedings of the International Nuclear Atlantic Conference (INAC 2013)*, Recife, Brazil, 2013. Associação Brasileira de Energia Nuclear (ABEN). Available online, luettu 26.1.2026.
- [35] Murray R. Spiegel. *Laplace Transforms*. Schaum’s Outline Series. McGraw-Hill, New York, 1965. Luettu 26.1.2026.
- [36] Rasmus Bro and Sijmen De Jong. A fast non-negativity-constrained least squares algorithm. *Journal of Chemometrics*, 11:393–401, 1997.
- [37] Kaisa Sederholm. Using nnls in multilinear pet problems. Modelling Report TPCMOD0020, Turku PET Centre, May 2003.
- [38] Anna Åhlström, Elin Lindström, Teemu Maaniitty, Hidehiro Iida, Henri Karpiojoki, Jens Sörensen, Juhani Knuuti, and Mark Lubberink. Automated total-body perfusion imaging with 15o-water pet using basis functions and organ-specific model selection. *Journal of Nuclear Medicine*, 66(8):1307–1315, 2025.
- [39] Jakob Wasserthal. Totalsegmentator. <https://github.com/wasserth/totalsegmentator>, 2023. Accessed: 2026-05-02.

Kiitokset

Haluan esittää lämpimät kiitokset professori Juhani Knuutille tutkimusaineiston tarjoamisesta ja mahdollisuudesta hyödyntää sitä tämän työn toteuttamisessa. Kiitän myös dosentti Oona Rainiota, jonka kirjoittama osuus taustakirjallisuudesta on ollut tärkeä lähtökohta työn alkuvaiheessa ja tukenut kokonaisuuden rakentamista. Erityiset kiitokset kuuluvat ohjaajilleni apulaisprofessori Riku Klénille ja dosentti Jarmo Teuholle asiantuntevasta ohjauksesta, rakentavista kommentteista ja tuesta työn eri vaiheissa.

A Liitteet

A.1 Keskiarvotulokset kaikille ROI-alueille

ROI	n_middle lepo	n_middle stressi	delay lepo (s)	delay stressi (s)	K1 lepo	K1 stressi	VT lepo	VT stressi
spleen	1.160	0.991	10.553	4.706	1.138	0.624	0.773	0.790
kidney_right	1.717	1.592	9.187	9.601	1.527	1.183	0.803	0.639
kidney_left	1.708	1.651	8.813	9.115	1.553	1.192	0.841	0.650
gallbladder	0.890	0.959	7.863	6.876	0.112	0.292	0.309	0.373
liver	0.973	0.995	17.584	16.417	0.327	0.556	1.012	0.846
stomach	1.160	1.463	12.155	9.115	0.354	0.667	0.426	0.470
pancreas	1.315	1.427	10.680	9.385	0.964	1.122	0.657	0.628
adrenal_gland_	1.183	1.344	13.804	11.179	0.416	0.641	0.489	0.479
adrenal_gland_	1.169	1.482	10.224	8.193	0.471	0.804	0.391	0.396
lung_upper_lob	0.000	0.023	-5.580	-4.716	0.963	0.974	0.191	0.202
lung_lower_lob	0.123	0.023	-3.169	-3.711	1.218	1.247	0.289	0.260
lung_upper_lob	0.005	0.023	-5.932	-4.720	0.950	0.949	0.191	0.195
lung_middle_lo	0.100	0.078	-5.411	-4.252	0.774	0.852	0.197	0.194
lung_lower_lob	0.251	0.101	-4.091	-3.876	1.085	1.177	0.334	0.272
esophagus	0.868	0.986	-0.443	0.422	0.654	0.885	0.866	0.782
trachea	0.731	0.936	-3.050	-0.757	0.433	0.545	0.437	0.378
thyroid_gland	1.324	1.124	6.543	5.610	1.979	1.782	0.711	0.744
small_bowel	1.429	1.720	13.196	10.908	0.236	0.520	0.488	0.524
duodenum	1.644	1.725	11.256	9.839	0.494	0.803	0.652	0.664
colon	1.105	1.596	14.575	11.775	0.102	0.203	0.214	0.331
urinary_bladder	1.151	1.106	12.037	10.491	0.030	0.032	0.102	0.101
prostate	0.516	0.427	-13.726	-12.445	0.073	0.064	0.881	0.691
kidney_cyst_lef	0.091	0.083	-52.909	-51.294	0.024	0.020	0.010	0.012
kidney_cyst_rig	0.100	0.092	-51.374	-49.537	0.023	0.029	0.021	0.028
sacrum	1.027	0.775	14.767	15.234	0.068	0.053	0.379	0.402
vertebrae_S1	1.005	0.766	15.416	16.358	0.078	0.061	0.409	0.456
vertebrae_L5	1.055	0.826	14.018	13.573	0.085	0.068	0.421	0.411
vertebrae_L4	1.082	0.959	11.703	10.991	0.105	0.096	0.402	0.442
vertebrae_L3	1.132	0.986	10.776	10.344	0.114	0.107	0.392	0.409
vertebrae_L2	1.164	1.005	10.178	9.789	0.128	0.126	0.417	0.426
vertebrae_L1	1.132	1.078	9.475	8.775	0.140	0.160	0.437	0.438
vertebrae_T12	1.032	1.096	8.671	7.587	0.149	0.191	0.456	0.450
vertebrae_T11	1.005	1.069	5.854	6.078	0.175	0.237	0.470	0.436
vertebrae_T10	1.000	1.032	3.731	4.495	0.208	0.279	0.512	0.453
vertebrae_T9	1.000	1.046	2.676	4.298	0.234	0.297	0.526	0.457
vertebrae_T8	0.991	1.050	2.110	4.358	0.257	0.310	0.505	0.440
vertebrae_T7	1.009	1.028	2.018	4.385	0.265	0.311	0.523	0.427
vertebrae_T6	1.009	1.055	1.845	4.528	0.274	0.314	0.541	0.425
vertebrae_T5	1.009	1.055	2.018	4.917	0.267	0.307	0.541	0.431
vertebrae_T4	0.986	1.055	1.909	5.312	0.263	0.309	0.504	0.404
vertebrae_T3	0.991	1.078	2.023	5.761	0.258	0.306	0.501	0.418
vertebrae_T2	0.995	1.092	2.790	6.734	0.223	0.289	0.483	0.393
vertebrae_T1	1.014	1.138	3.950	7.289	0.186	0.272	0.454	0.374
vertebrae_C7	1.005	1.119	4.352	6.647	0.188	0.279	0.455	0.379
vertebrae_C6	1.014	1.073	3.909	6.032	0.205	0.290	0.461	0.384
vertebrae_C5	1.023	1.124	5.000	6.459	0.193	0.274	0.454	0.389
vertebrae_C4	1.018	1.165	5.881	7.353	0.174	0.260	0.432	0.398
vertebrae_C3	1.023	1.220	7.146	8.197	0.162	0.248	0.414	0.391
vertebrae_C2	0.995	1.220	6.342	8.257	0.161	0.253	0.454	0.387
vertebrae_C1	1.009	1.078	5.726	6.917	0.191	0.309	0.466	0.415
heart	0.566	0.399	-6.840	-4.050	1.999	2.679	0.972	0.768
aorta	0.000	0.000	-0.037	-0.032	3.539	3.494	0.710	0.700
pulmonary_vein	0.000	0.009	-3.370	-2.995	2.819	2.808	0.562	0.570
brachiocephalic	0.000	0.046	-1.196	-0.830	2.615	2.408	0.523	0.521
subclavian_art_l	0.018	0.106	-2.219	-1.560	2.082	2.121	0.444	0.489
subclavian_art_r	0.005	0.087	-1.840	-1.651	2.103	2.032	0.430	0.473
common_carot_l	0.068	0.431	-0.479	-0.619	2.045	2.087	0.486	0.804
common_carot_r	0.023	0.339	-0.863	-0.390	1.901	1.900	0.389	0.644
brachiocephalic	0.384	0.468	-10.087	-6.477	4.198	3.729	1.090	1.003
brachiocephalic	0.320	0.408	-13.256	-8.404	4.335	3.719	1.096	0.935

atrial_appendage	0.087	0.110	-1.073	-1.294	2.662	2.683	0.600	0.624
superior_vena_cava	0.005	0.000	-13.667	-11.266	4.305	4.069	0.865	0.816
inferior_vena_cava	1.356	1.151	10.420	7.514	0.458	0.615	0.615	0.568
portal_vein_and_splenic_vein	1.082	1.165	11.790	12.147	0.571	0.714	0.618	0.627
iliac_artery_left	0.005	0.101	2.096	3.275	2.383	2.051	0.476	0.449
iliac_artery_right	0.005	0.147	2.082	3.376	2.388	2.004	0.477	0.450
iliac_vena_left	0.886	0.688	3.721	4.514	0.410	0.421	0.777	0.633
iliac_vena_right	0.881	0.706	3.909	4.546	0.406	0.456	0.727	0.700
humerus_left	0.932	0.890	2.146	3.133	0.104	0.150	0.162	0.179
humerus_right	1.000	0.968	3.900	3.743	0.079	0.145	0.190	0.186
scapula_left	1.064	1.060	7.740	9.151	0.101	0.144	0.378	0.386
scapula_right	1.082	1.101	10.078	10.284	0.091	0.141	0.358	0.378
clavicula_left	0.676	0.757	-4.571	-2.156	0.484	0.514	0.321	0.346
clavicula_right	0.680	0.693	-6.306	-3.729	0.512	0.577	0.372	0.328
femur_left	1.005	0.867	16.644	18.124	0.034	0.028	0.248	0.231
femur_right	0.995	0.812	16.804	18.376	0.034	0.027	0.250	0.218
hip_left	1.023	0.826	15.384	16.041	0.060	0.046	0.377	0.383
hip_right	1.014	0.812	15.498	16.261	0.059	0.045	0.381	0.369
spinal_cord	1.041	1.078	8.484	8.807	0.098	0.112	0.359	0.313
gluteus_maximus_left	0.959	0.628	15.721	16.592	0.058	0.055	0.563	0.340
gluteus_maximus_right	0.945	0.596	15.795	16.587	0.059	0.056	0.563	0.288
gluteus_medius_left	0.973	0.670	15.854	16.771	0.089	0.081	0.666	0.462
gluteus_medius_right	0.945	0.661	15.941	17.266	0.091	0.081	0.652	0.455
gluteus_minimus_left	1.014	0.729	15.726	16.541	0.066	0.059	0.432	0.314
gluteus_minimus_right	1.032	0.711	15.511	16.688	0.068	0.061	0.448	0.319
autochthon_left	1.050	0.991	12.635	11.261	0.087	0.127	0.591	0.498
autochthon_right	1.046	0.995	12.297	10.977	0.092	0.121	0.556	0.494
iliopsoas_left	1.091	0.775	8.470	7.151	0.125	0.113	0.524	0.370
iliopsoas_right	1.196	0.872	10.087	8.546	0.100	0.099	0.489	0.309
brain	1.393	1.303	12.397	12.225	0.397	0.306	0.760	0.707
skull	1.379	1.413	11.151	9.830	0.121	0.192	0.292	0.323
rib_left_1	0.320	0.656	-6.397	-4.234	0.720	0.840	0.318	0.392
rib_left_2	0.452	0.826	-4.543	-2.445	0.555	0.670	0.377	0.428
rib_left_3	0.479	0.817	-3.680	-2.165	0.571	0.619	0.400	0.446
rib_left_4	0.521	0.789	-3.027	-1.564	0.559	0.586	0.404	0.428
rib_left_5	0.543	0.743	-2.438	-1.294	0.552	0.562	0.360	0.419
rib_left_6	0.584	0.743	-1.772	-1.197	0.539	0.540	0.392	0.427
rib_left_7	0.685	0.757	-0.986	-1.197	0.517	0.543	0.421	0.475
rib_left_8	0.813	0.739	0.132	-1.142	0.499	0.544	0.449	0.472
rib_left_9	0.982	0.784	2.210	-0.358	0.418	0.481	0.413	0.462
rib_left_10	1.087	0.908	4.950	0.991	0.281	0.359	0.327	0.432
rib_left_11	1.256	0.986	8.078	3.931	0.153	0.221	0.295	0.386
rib_left_12	1.292	1.018	9.712	7.569	0.135	0.147	0.300	0.341
rib_right_1	0.288	0.679	-6.447	-3.968	0.738	0.793	0.310	0.415
rib_right_2	0.475	0.821	-4.183	-1.683	0.547	0.623	0.394	0.417
rib_right_3	0.475	0.817	-3.452	-1.468	0.553	0.589	0.385	0.421
rib_right_4	0.530	0.798	-2.890	-1.362	0.545	0.554	0.394	0.429
rib_right_5	0.680	0.821	-2.096	-1.119	0.517	0.517	0.449	0.435
rib_right_6	0.831	0.872	-0.968	-0.789	0.465	0.486	0.461	0.423
rib_right_7	0.941	0.917	0.260	-0.463	0.422	0.468	0.506	0.442
rib_right_8	0.973	0.913	1.484	-0.133	0.410	0.475	0.465	0.445
rib_right_9	1.014	0.931	3.192	0.317	0.343	0.424	0.436	0.465
rib_right_10	1.005	0.894	5.511	1.147	0.231	0.331	0.370	0.363
rib_right_11	1.082	0.977	10.247	5.202	0.110	0.200	0.371	0.330
rib_right_12	1.301	1.037	10.639	8.725	0.122	0.141	0.294	0.305
sternum	0.849	0.931	-1.959	1.569	0.236	0.327	0.399	0.352
costal_cartilage	0.936	1.000	0.137	1.826	0.129	0.209	0.267	0.222
heart_myocardium	1.000	0.853	-0.251	0.578	1.893	3.101	0.892	0.834
heart_atrium_left	0.000	0.000	-2.502	-1.638	3.941	4.081	0.789	0.818
heart_ventricle_left	0.174	0.220	-0.612	-0.142	3.762	4.164	0.892	0.947
heart_atrium_right	0.228	0.385	-11.886	-9.477	2.495	3.055	0.811	0.966
heart_ventricle_right	0.571	0.413	-10.489	-7.775	2.378	3.235	1.101	0.883

pulmonary_art€ 0.059	0.183	-9.900	-8.266	2.668	2.823	0.626	0.743
----------------------	-------	--------	--------	-------	-------	-------	-------

B Koodit

B.1 Koko analyysikoodi

Listing 1: Spektrianalyysin pääfunktio

```
import numpy as np
from scipy import interpolate
from scipy.optimize import nnls
from scipy.signal import fftconvolve, find_peaks
import csv
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.signal import correlate

# -----
# DATA
# -----

tac = np.loadtxt("koveri_tacdata_no_mc.csv", delimiter=",")
is_rest = np.loadtxt("is_rest.csv", delimiter=",")
inputdata = np.loadtxt("koveri_inputs.csv", delimiter=",")
roinames = np.loadtxt("roinames.csv", dtype=str)

# -----
# AIKAPISTEET (min)
# -----

time_points = np.array([
    0.0416667, 0.1250000, 0.2083333, 0.2916667,
    0.3750000, 0.4583333, 0.5416667, 0.6250000,
    0.7083333, 0.7916667, 0.8750000, 0.9583333,
    1.0416667, 1.1250000, 1.2500000, 1.4166667,
    1.5833333, 1.8333333, 2.1666667, 2.5000000,
    2.9166667, 3.4166667, 3.9166667, 4.4166667
])

# -----
# SPEKTRIN BETAT
# -----

beta = np.arange(0, 5, 0.02)
beta_max = beta[-1]

# -----
# TASAVALINEN AIKARUUDUKKO JA dt
# -----

t_interp = np.arange(0, time_points[-1], 1/60)
dt = t_interp[1] - t_interp[0]
```



```

TAC_interp_all = np.zeros((len(tac), len(roinames), len(
    t_interp)))
Ca_interp_all = np.zeros((len(tac), len(t_interp)))

# -----
# INTERPOLAATIO
# -----
for i in range(len(tac)):

    Ca_raw = inputdata[i, 24:48]
    Ca_raw = np.insert(Ca_raw, 0, 0.0)
    tp = np.insert(time_points, 0, 0.0)

    Ca_interp_all[i] = interpolate.interp1d(
        tp, Ca_raw, fill_value="extrapolate"
    )(t_interp)

    for r in range(len(roinames)):
        TAC_interp_all[i, r] = interpolate.interp1d(
            time_points,
            tac[i, r*24:(r+1)*24],
            fill_value="extrapolate"
        )(t_interp)

# -----
# B-MATRIISIT
# -----

kernel_matrix = np.exp(-np.outer(beta, t_interp))
B_all = {}

for i in range(len(tac)):
    Ca = Ca_interp_all[i]
    B = np.zeros((len(t_interp), len(beta)))

    for k in range(len(beta)):
        conv = fftconvolve(kernel_matrix[k], Ca)[:len(t_interp)
        ] * dt
        B[:,k] = conv

    B_all[i] = B

# -----
# DELAY
# -----
def compute_delay_xcorr(t, TAC, Ca, max_shift_min=1.0, frac
=0.5):

    dt = t[1] - t[0]

```

```

t_peak_input = t[np.argmax(Ca)]
mask = t <= (t_peak_input + frac)

TAC_use = TAC[mask]
Ca_use = Ca[mask]

TAC_d = TAC_use - np.mean(TAC_use)
Ca_d = Ca_use - np.mean(Ca_use)

corr = correlate(TAC_d, Ca_d, mode='full')
lags = np.arange(-len(TAC_d)+1, len(TAC_d)) * dt

valid = np.abs(lags) <= max_shift_min

corr_valid = corr[valid]
lags_valid = lags[valid]

delay_min = lags_valid[np.argmax(corr_valid)]

return float(delay_min * 60.0)

# -----
# SPEKTRIANALYYSI
# -----

def find_peak_clusters(alpha,beta,rel_threshold=1e-6):
    if np.max(alpha)==0:
        return []
    threshold = rel_threshold*np.max(alpha)
    indices = np.where(alpha>threshold)[0]
    if len(indices)==0:
        return []
    clusters=[]
    current=[indices[0]]
    for i in range(1,len(indices)):
        if indices[i]==indices[i-1]+1:
            current.append(indices[i])
        else:
            clusters.append(current)
            current=[indices[i]]
    clusters.append(current)
    return [(cl, beta[cl]) for cl in clusters]

def extract_peak_info(clusters,alpha,beta):
    return [(float(np.mean(b)), float(np.max(alpha[idx])))
            for idx,b in clusters]

# vain keskinopeat piikit (C1)

```

```

def count_middle_peaks(peak_info, beta_max):
    count = 0
    for b, amp in peak_info:
        if b > 0 and b < beta_max:
            count += 1
    return count

rows=[]

for i in range(len(tac)):
    B = B_all[i]

    for r in range(len(roinames)):
        TAC_interp = TAC_interp_all[i,r]
        alpha,_ = nnls(B, TAC_interp)

        clusters = find_peak_clusters(alpha,beta)
        peak_info = extract_peak_info(clusters,alpha,beta)

        # VAIN KESKINOPEAT
        n_middle = count_middle_peaks(peak_info, beta_max)

        delay = compute_delay_xcorr(t_interp, TAC_interp,
            Ca_interp_all[i])
        K1 = float(np.sum(alpha))
        VT = float(np.sum(alpha[beta>0] / beta[beta>0]))

        rows.append([
            i, r, roinames[r], int(is_rest[i]),
            n_middle, delay, K1, VT
        ])

with open("spectral_results.csv", "w", newline="") as f:
    writer = csv.writer(f)
    writer.writerow([
        "image_index", "roi_index", "roi_name", "is_rest",
        "n_middle", "delay", "K1", "VT"
    ])
    writer.writerows(rows)

print("Tulokset_tallennettu_tiedostoon_spectral_results.csv")

# -----
# ROI TILASTOT
# -----

rows_np=np.array(rows,dtype=object)

print("\nROI_tulokset")

```

```

print("-----")

def mean_or_nan(arr,col):
    if len(arr)==0:
        return np.nan
    vals=arr[:,col].astype(float)
    return np.mean(vals)

for organ_index in range(len(roinames)):

    organ_name=roinames[organ_index]

    roi_rows=rows_np[rows_np[:,1]==organ_index]

    roi_rest=roi_rows[roi_rows[:,3]==1]
    roi_stress=roi_rows[roi_rows[:,3]==0]

    mean_npeaks_rest=mean_or_nan(roi_rest,4)
    mean_npeaks_stress=mean_or_nan(roi_stress,4)

    mean_delay_rest=mean_or_nan(roi_rest,5)
    mean_delay_stress=mean_or_nan(roi_stress,5)

    mean_K1_rest=mean_or_nan(roi_rest,6)
    mean_K1_stress=mean_or_nan(roi_stress,6)

    mean_VT_rest=mean_or_nan(roi_rest,7)
    mean_VT_stress=mean_or_nan(roi_stress,7)

    print("\nROI:",organ_name)
    print("n_middle",mean_npeaks_rest,mean_npeaks_stress)
    print("delay",mean_delay_rest,mean_delay_stress)
    print("K1",mean_K1_rest,mean_K1_stress)
    print("VT",mean_VT_rest,mean_VT_stress)

print("\n\nMARKDOWN-TAULUKKO ROI-TULOKSISTA")
print("| ROI | n_middle | n_middle | stress | delay | delay | stress | K1 | K1 | stress | VT | VT | stress |")
print("-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|")

for organ_index in range(len(roinames)):
    organ_name = roinames[organ_index]
    roi_rows = rows_np[rows_np[:,1] == organ_index]

    roi_rest = roi_rows[roi_rows[:,3] == 1]
    roi_stress = roi_rows[roi_rows[:,3] == 0]

```

```

mean_n_middle_rest    = mean_or_nan(roi_rest, 4)
mean_n_middle_stress  = mean_or_nan(roi_stress, 4)

mean_delay_rest       = mean_or_nan(roi_rest, 5)
mean_delay_stress     = mean_or_nan(roi_stress, 5)

mean_K1_rest          = mean_or_nan(roi_rest, 6)
mean_K1_stress        = mean_or_nan(roi_stress, 6)

mean_VT_rest          = mean_or_nan(roi_rest, 7)
mean_VT_stress        = mean_or_nan(roi_stress, 7)

print(f"|_{organ_name}|_|"
      f"{mean_n_middle_rest:.3f}|_|{mean_n_middle_stress:.3f}|_|"
      f"{mean_delay_rest:.3f}|_|{mean_delay_stress:.3f}|_|"
      "
      f"{mean_K1_rest:.3f}|_|{mean_K1_stress:.3f}|_|"
      f"{mean_VT_rest:.3f}|_|{mean_VT_stress:.3f}|_|")

```

B.2 Yhden elimen analysointi

Listing 2: Spektrianalyysin pääkoodi

```

viiveen, merkkiaineen siirtymisen ja levittaytymisen
    maarittaminen ROI-kohtaisesti:

import numpy as np
from scipy import interpolate
from scipy.optimize import nnls
from collections import Counter
import matplotlib.pyplot as plt

# -----
# DATA
# -----

tac = np.loadtxt("koveri_tacdata_no_mc.csv", delimiter=",")
is_rest = np.loadtxt("is_rest.csv", delimiter=",")
inputdata = np.loadtxt("koveri_inputs.csv", delimiter=",")
roinames = np.loadtxt("roinames.csv", dtype=str)

# -----
# AIKAPISTEET (24 epatasavalista mittauspistetta)
# -----

time_points = np.array([
    0.0416667, 0.1250000, 0.2083333, 0.2916667,

```

```

0.3750000, 0.4583333, 0.5416667, 0.6250000,
0.7083333, 0.7916667, 0.8750000, 0.9583333,
1.0416667, 1.1250000, 1.2500000, 1.4166667,
1.5833333, 1.8333333, 2.1666667, 2.5000000,
2.9166667, 3.4166667, 3.9166667, 4.4166667
])

# -----
# BETA-VERKKO (60 arvoa valilta 0.01-5.0)
# -----

beta = np.concatenate([
    np.array([0.0]),
    np.linspace(0.01, 5.0, 60)
])
beta_max = beta[-1]

# -----
# APUFUNKTIOT
# -----

def split_organs(row, n_timepoints=24):
    n_organs = len(row) // n_timepoints
    return [row[i*n_timepoints:(i+1)*n_timepoints] for i in
            range(n_organs)]

def find_peak_clusters(alpha, beta, rel_threshold=1e-6):
    if np.max(alpha) == 0:
        return []

    threshold = rel_threshold * np.max(alpha)
    indices = np.where(alpha > threshold)[0]

    if len(indices) == 0:
        return []

    clusters = []
    current = [indices[0]]

    for i in range(1, len(indices)):
        if indices[i] == indices[i-1] + 1:
            current.append(indices[i])
        else:
            clusters.append(current)
            current = [indices[i]]
    clusters.append(current)

    result = []

```

```

    for cl in clusters:
        idx_list = [int(v) for v in cl]
        beta_list = [float(beta[v]) for v in cl]
        result.append((idx_list, beta_list))

    return result

def extract_peak_info(clusters, alpha, beta):
    peak_info = []
    for cl_idx, cl_beta in clusters:
        beta_center = float(np.mean(cl_beta))
        alpha_max = float(np.max(alpha[cl_idx]))
        peak_info.append((beta_center, alpha_max))
    return peak_info

def categorize_peaks(alpha, peaks, beta_max):
    b0 = int(alpha[0] > 0)
    bmax = int(alpha[-1] > 0)
    other = len(peaks) - b0 - bmax
    return b0, bmax, other

# -----
# YHDEN KUVAN ANALYYSI
# -----

def analyze_single_image(row_index, organ_index):

    row = tac[row_index]
    organs = split_organs(row)
    TAC = organs[organ_index]
    Ca_raw = inputdata[row_index, 24:48]

    t_interp = np.arange(0.0, time_points[-1], 1/60)

    TAC_interp = interpolate.interp1d(time_points, TAC,
        fill_value="extrapolate")(t_interp)

    Ca_raw = np.insert(Ca_raw, 0, 0.0)
    tp = np.insert(time_points, 0, 0.0)
    Ca_interp = interpolate.interp1d(tp, Ca_raw, fill_value="
        extrapolate")(t_interp)

    A = np.zeros((len(t_interp), len(beta)))

    for k in range(len(beta)):
        kernel = np.exp(-beta[k] * t_interp)

```

```

        conv = np.convolve(kernel, Ca_interp)[:len(t_interp)]
        A[:, k] = conv

    alpha, _ = nnls(A, TAC_interp)

    clusters = find_peak_clusters(alpha, beta)
    peak_info = extract_peak_info(clusters, alpha, beta)
    b0, bmax, other = categorize_peaks(alpha, peak_info,
        beta_max)

    return peak_info, len(clusters), b0, bmax, other, alpha, A
        , TAC_interp, Ca_interp, t_interp

# -----
# PIIRTOFUNKTIOT (SUOMENNETTU)
# -----

def plot_kinetic_spectrum(beta, peak_info, beta_max,
    title_suffix=""):
    betas = np.array([b for b, a in peak_info])
    alphas = np.array([a for b, a in peak_info])

    colors = []
    for b in betas:
        if np.isclose(b, 0.0, atol=1e-3):
            colors.append("red")
        elif np.isclose(b, beta_max, rtol=0.05):
            colors.append("blue")
        else:
            colors.append("green")

    plt.figure(figsize=(5,4))
    plt.bar(betas, alphas, width=0.03*beta_max, color=colors,
        edgecolor="k")
    plt.xlabel(r"$\beta$(1/min)")
    plt.ylabel(r"$\alpha$")
    plt.title(f"Kineettinen spektri {title_suffix}")
    plt.tight_layout()

def plot_tac_decomposition(t_interp, TAC_interp, A, alpha,
    peak_info, title_suffix=""):
    if len(peak_info) == 0:
        print("Ei piikkejä - ei TAC-hajotelmaa.")
        return

    plt.figure(figsize=(6,4))

```



```

plt.plot(t_interp, TAC_interp, "ko", markersize=4, label="
    Data")

colors = plt.cm.tab10(np.linspace(0, 1, len(peak_info)))
component_curves = []

for idx, (beta_center, a_max) in enumerate(peak_info):
    j = int(np.argmin(np.abs(beta - beta_center)))
    comp = A[:, j] * alpha[j]
    component_curves.append(comp)
    plt.plot(t_interp, comp, linestyle="--", color=colors[
        idx], label=f"Komponentti_{idx}")

tac_fit = np.sum(component_curves, axis=0)
plt.plot(t_interp, tac_fit, color="blue", linewidth=2.5,
    label = "\Sigma_komponentit")
)

plt.xlabel("Aika_(min)")
plt.ylabel("Aktiivisuus_(a.u.)")
plt.title(f"Spektraalianalyysin_komponentit_ja_sovitus_{
    title_suffix}")
plt.legend(loc="upper_right", frameon=True)
plt.tight_layout()

def plot_histograms(rest_results, stress_results):
    rest_other = [o for _, _, o in rest_results]
    stress_other = [o for _, _, o in stress_results]

    max_n = max(rest_other + stress_other) if (rest_other +
        stress_other) else 0
    bins = np.arange(-0.5, max_n + 1.5, 1)

    plt.figure(figsize=(10,4))

    plt.subplot(1,2,1)
    plt.hist(rest_other, bins=bins, edgecolor="k")
    plt.xlabel("Keskinopeiden_piikkien_lukumaara")
    plt.ylabel("Kuvien_maara")
    plt.title("LEPO_-_keskinopeat_piikit")
    plt.xticks(range(0, max_n + 1))

    plt.subplot(1,2,2)
    plt.hist(stress_other, bins=bins, edgecolor="k")
    plt.xlabel("Keskinopeiden_piikkien_lukumaara")
    plt.title("STRESSI_-_keskinopeat_piikit")
    plt.xticks(range(0, max_n + 1))

```

```

plt.tight_layout()

# -----
# ANALYYSI
# -----

organ_index = 1
organ_name = roinames[organ_index]

print(f"\n====_ANALYSOIDAAN_ELIN:_{organ_name}_====\n")

rest_results = []
stress_results = []

first_rest_idx = None
first_stress_idx = None

print("====_LEPOKUVAT_====")
rest_counter = 1

for i in range(len(tac)):
    if is_rest[i] == 1:
        peaks, n_peaks, b0, bmax, other, alpha, A, TAC_interp,
        Ca_interp, t_interp = analyze_single_image(i,
        organ_index)

        print(f"LEPO_{rest_counter}_({kuva[i]}):_b0={b0},_bmax
        ={bmax},_muut={other}")
        rest_results.append((b0, bmax, other))

        if first_rest_idx is None:
            first_rest_idx = (i, peaks, alpha, A, TAC_interp,
            Ca_interp, t_interp)

        rest_counter += 1

print("\n====_STRESSIKUVAT_====")
stress_counter = 1

for i in range(len(tac)):
    if is_rest[i] == 0:
        peaks, n_peaks, b0, bmax, other, alpha, A, TAC_interp,
        Ca_interp, t_interp = analyze_single_image(i,
        organ_index)

        print(f"STRESSI_{stress_counter}_({kuva[i]}):_b0={b0},
        _bmax={bmax},_muut={other}")
        stress_results.append((b0, bmax, other))

```

```

        if first_stress_idx is None:
            first_stress_idx = (i, peaks, alpha, A, TAC_interp
                                , Ca_interp, t_interp)

        stress_counter += 1

# -----
# YHTEENVETO + HISTOGRAMMIT
# -----

def summarize_results(results, label):
    print(f"\n====_YHTEENVETO:_{{label}}_====")
    print("b=0_|_b=max_|_muut_|_maara")

    counter = Counter(results)

    for (b0, bmax, other), count in sorted(counter.items()):
        print(f"_{{b0}}_{{bmax}}_{{other}}_{{count}}")

    other_counts = [other for _, _, other in results]
    other_counter = Counter(other_counts)

    print(f"\n{{label}}_keskinopeat_piikit:")
    for n in sorted(other_counter):
        print(f"_{{n}}_kpl:_{{other_counter[n]}}_kuvaa")

summarize_results(rest_results, "LEPO")
summarize_results(stress_results, "STRESSI")

plot_histograms(rest_results, stress_results)

# -----
# PIIRROT
# -----

if first_rest_idx is not None:
    i_rest, peaks_rest, alpha_rest, A_rest, TAC_rest, Ca_rest,
    t_rest = first_rest_idx
    plot_kinetic_spectrum(beta, peaks_rest, beta_max,
        title_suffix=f"(LEPO,_kuva_{{i_rest}})")
    plot_tac_decomposition(t_rest, TAC_rest, A_rest,
        alpha_rest, peaks_rest,
            title_suffix=f"(LEPO,_kuva_{{i_rest}})")

if first_stress_idx is not None:

```

```

i_str, peaks_str, alpha_str, A_str, TAC_str, Ca_str, t_str
    = first_stress_idx
plot_kinetic_spectrum(beta, peaks_str, beta_max,
    title_suffix=f"(STRESSI, □kuva□{i_str})")
plot_tac_decomposition(t_str, TAC_str, A_str, alpha_str,
    peaks_str,
                                title_suffix=f"(STRESSI, □kuva□{
                                    i_str})")

plt.show()

```