

Positroniemissiotomografia-rekonstruktion
vaikutus $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -sydänperfuusiokuvantamisen
mallinnukseen

Pro gradu -tutkielma

Turun yliopisto

Fysiikka

2023

LuK Linda Kukola

Tarkastajat:

Dos. Matti Murtomaa

FT Reetta Siekinen

FT Jarmo Teuvo

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

TURUN YLIOPISTO
Fysiikan ja tähtitieteen laitos

Linda Kukola Positroniemissiotomografia-rekonstruktion vaikutus $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -sydänperfuusiokuvantamisen mallinnukseen

Pro gradu -tutkielma, 51 s., 1 liites.

Fysiikka

Marraskuu 2023

Tässä tutkielmassa käsitellään positroniemissiotomografialla (PET) tehtyä sydänperfuusiokuvauksessa käytettyjä rekonstruktioita sekä mallinnuksesta johdettuja parametreja MBF, PTF ja V_a . Tässä työssä toistettiin ryhmän *Nordström et al 2022a, 2022b* analyysi, jossa parametrien MBF ja PTF lisäksi tutkittiin myös parametria V_a . Parametrien käyttäytymistä tutkittiin kasvattamalla simulaation FWHM-arvoa tai potilasanalyysin Q.Clear-rekonstruktion β -parametria, jonka kasvattaminen vaikuttaa PET-kuvanlaatuun. Erityisesti parametrit PTF ja V_a ovat sellaisia, joiden käyttäytymistä on tutkittu vähän. Sen vuoksi varsinkin parametrin PTF käyttäytymiseen kiinnitettiin erityistä huomiota.

Tutkimus koostui simulaatiosta ja potilasanalyysistä, joista saatuja parametreja ja niiden käyttäytymistä verrattiin toisiinsa. Simulaatiossa saatiin parametreille MBF, PTF ja V_a neljä eri arvoa, jotka saatiin simuloituun sydämeen piirrettyistä neljästä ROI:sta. FWHM-arvoa kasvatettiin, jolloin ROI:t saivat uusia parametrien MBF, PTF ja V_a arvoja. Lisäksi simulaatiossa tehtiin yhdelle ROI:lle ROI:n kasvatus, jossa tarkoituksena oli toistaa aiemmin tehty ryhmän *Iida et al 1988* ROI:n kasvatus ja verrata saatuja tuloksia.

Potilasanalyysi koostui kahdenkymmenen potilaan sydänperfuusiokuvauksen tuloksista. Parametrit MBF, PTF ja V_a saatiin potilaskuviin sovitetusta mallista ja parametrit saivat uusia arvoja, kun Q.Clear-rekonstruktion β -parametria kasvatettiin. Potilasanalyysissä tutkittiin myös muuttuvatko parametrit MBF, PTF ja V_a β -parametrin vaikutuksesta.

Tutkimuksesta huomataan, että simulaatio ja potilasanalyysi käyttäytyvät samalla tavalla molempien parametrien PTF ja V_a tapauksessa. Parametrit MBF ja V_a nousevat sekä parametri PTF laskee FWHM-arvon tai β -arvon kasvaessa. Parametri MBF käyttäytyy simulaatiossa ja potilasanalyysissä samalla tavalla simulaation FWHM-arvoon 10 asti. Sen jälkeen MBF-arvo lähtee nousemaan jyrkemmin, eikä simulaatio vastaa enää potilasanalyysin tuloksia. Tämän tutkimuksen tulokset parametreille MBF ja PTF vastaavat tutkimuksissa *Nordström et al 2022a, 2022b* sekä *Iida et al 1988* saatuja tuloksia. Q.Clear-rekonstruktion β -parametrin kasvattaminen muuttaa MBF-parametria, jota käytetään iskemian diagnosoinnissa. Tutkimuksessa huomataan, että parametrin muuttuminen voi muuttaa potilaan sepelvaltimotaudin luokittelua. ROI:n kasvatus käyttäytyy MBF- ja PTF-parametrin osalta samalla tavalla kuin tutkimuksessa *Iida et al 1988*.

Asiasanat: Positroniemissiotomografia, Perfusoituneen kudoksen määrä, Sydänlihaksen verenvirtaus, Valtimoveren tilavuusfraktio, Osittaistilavuusvaikutus, radiovesi, Q.Clear, Osajoukon järjestyksen odotusten maksimointi

Sisällys

Johdanto	1
1 Taustaa positroniemissiotomografiasta (PET)	2
1.1 Laitteiston tekniikka	2
1.1.1 Tuikeilmaisimet	2
1.1.2 Pii-valomonistin SiPM	3
1.2 PET-raakadatan käsittely ja korjaus	6
1.2.1 Havainnot	6
1.2.2 Sinogrammi	8
1.2.3 Lentoaika	10
1.3 Rekonstruktiot	12
1.3.1 Ordered-subset expectation maximization, OSEM	12
1.3.2 Bayesian-penalized likelihood, BPL	13
1.4 Osittaistilavuusvaikutus (partial volume effect, PVE)	14
2 Taustaa simulaatiosta ja potilasanalyysistä	16
2.1 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	16
2.2 Sydänlihasperfuusion PET-kuvaus	17
2.2.1 Lokeromalli ja valtimoveren tilavuusfraktio V_a	17
2.2.2 Parametrien ratkaisu lokeromallin perusteella	19
2.2.3 Sydänlihaksen verenvirtaus MBF	22
2.2.4 Perfusoituneen kudoksen määrä PTF	22
2.3 Sydämen vasemman kammion visualisointi	24
3 Materiaalit ja menetelmät	25
3.1 Laitteisto	26
3.2 Simulaatio	26

3.2.1	ROI:n kasvatus	28
3.3	Potilasanalyysi	29
3.3.1	Tulosten analyysi	30
3.3.2	Iskemian luokittelu	30
4	Tulokset	31
4.1	Simulaatio	31
4.1.1	ROI:n kasvatus	34
4.2	Potilasanalyysi	37
4.2.1	Tulosten analyysi	40
4.2.2	Iskemian luokittelu	42
5	Pohdinta	42
5.1	Simulaatio	43
5.1.1	ROI:n kasvatus	44
5.2	Potilasanalyysi	45
5.2.1	Tulosten analyysi	45
5.2.2	Iskemian luokittelu	45
5.3	PTF-parametri	46
6	Johtopäätökset	46

Johdanto

Sepelvaltimotaudin diagnosointiin käytetään apuna Positroniemissiotomografialla (*engl. Positron emission tomography, PET*) tehtävää sydänperfuusiokuvausta. Sepelvaltimotaudissa sydänlihaksen sepelvaltimot ahtautuvat ja hapekkaan veren pääsy sydämen eri osiin estyy, jolloin sydänlihaskudos muuttuu iskeemiseksi (*engl. Ischemic*). Iskemia voi aiheuttaa hoitamattomana sydäninfarktin. [30] Sydänperfuusiokuvauksessa käytetään sydänlihaksen hapensaantia kuvaavia parametreja, kuten MBF (*engl. Myocardial blood flow*), PTF (*engl. Perfused tissue fraction*) ja V_a (*engl. Arterial volume fraction*). Näistä yksistään parametrin MBF raja-arvoa käytetään sydänlihaksen iskemian luokitteluun. Parametrit PTF ja V_a ovat siten vähemmän tutkittu.

Tässä työssä tutkitaan PET-sydänperfuusion parametrien MBF, PTF ja V_a käyttäytymistä kuvanlaatua muuttamalla. Kuvanlaatua muutetaan joko kasvattamalla simulaation FWHM-arvoa, tai potilasanalyysin Q.Clear-rekonstruktion β -arvoa. Näitä kahta arvoa kasvattamalla kuva leviää ja muuttuu epätarkemmaksi. Tässä työssä toistetaan tutkimuksen [19] mittaukset parametrille MBF, mutta myös parametreille PTF ja V_a . Tässä tutkimuksessa keskitytään erityisesti PTF-parametrin käyttäytymiseen. Potilasanalyysissä tutkitaan, voiko β -arvon kasvattaminen muuttaa MBF-parametria niin, että potilaan iskemian luokittelu muuttuu. Lisäksi simulaatiossa toistetaan tutkimuksen [34] ROI:n (*engl. Region of interest*) kasvatus kaikille kolmelle parametrille.

1 Taustaa positroniemissiotomografiasta (PET)

PET-kuvaus (*engl. Positron Emission Tomography*) on radioaktiiviseen merkkiaineeseen käyttöön perustuva kajoamaton kehon diagnostinen kuvantamismenetelmä, jota käytetään niin syöpätautien ja tulehduksien diagnostiikassa kuin neurologisessa ja kardiologisessa diagnostiikassa. Yleensä PET-laite on yhdistetty tietokone-tomografia-laitteen (*TT*) tai magneettikuvauslaitteen (*MK*) kanssa samaan kuvausputkeen. TT- tai MK-kuvan yhdistäminen PET-kuvan kanssa tarkoittaa elimistön rakennetta, jolloin PET-kuvauksessa radioaktiivisesta hajoamisesta peräisin oleva signaali voidaan kohdistaa tiettyyn alueeseen tai elimeen. [1]

PET-kuvaus perustuu β^+ -säteilijän hajoamiseen sekä annihilaatiokohdan havaitsemiseen. β^+ -säteilyssä emoytimen protoni muuttuu neutroniksi ja tytärytimen järjestysluku pienenee yhdellä. Neutronin lisäksi hajoamisreaktiossa emittoituu positroni ja neutriino. β^+ -säteilijä hajoaa toiseksi alkuaineeksi hajoamisreaktion



mukaisesti, jossa n on neutroni, e^+ on positroni ja ν_e on neutriino. Positronin kohdassa elektronin ne annihiloituvat ja muodostavat kaksi 511 keV energistä gammakvanttia. Gammakvantit emittoituvat noin 180° kulmassa eri suuntiin ja havaitaan säteilyilmaisimilla.[2]

1.1 Laitteiston tekniikka

1.1.1 Tuikeilmaisimet

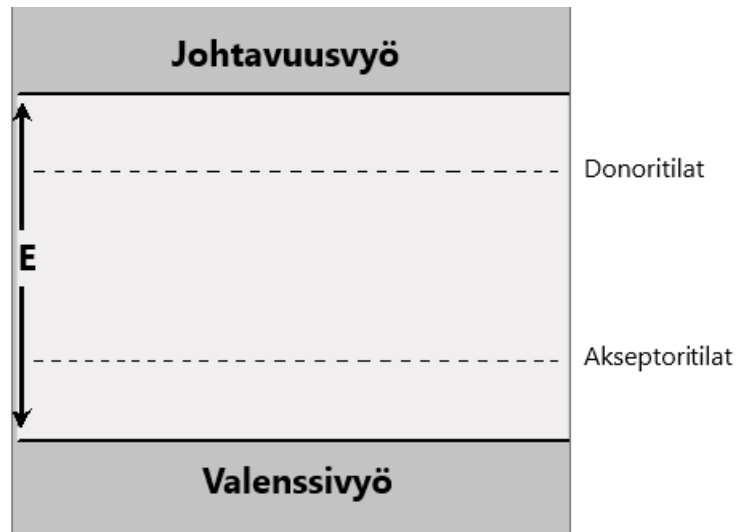
PET-kuvauksessa β^+ -säteilystä peräisin olevat gammakvantit kohtaavat ilmaisimen. Gammakvantit virittävät ilmaisimen materiaalin atomit korkeammalle energiatilalle, jonka jälkeen atomin viritystila purkautuu ja atomi emittoi näkyvää valoa. Tätä

aikaa virityksestä viritystilän purkautumiseen kutsutaan tuikeaineen hajoamisajaksi (*engl. Decay time*). Tuikeaineen hajoamis aika määrittyy ilmaisimen materiaalin mukaan. PET-laitteelle ideaalista on, että tuikeaineen hajoamis aika on mahdollisimman lyhyt, jolloin PET-laitteen ilmaisin kykenee tehokkaammin laskemaan suuria laskunopeuksia. [2]

1.1.2 Pii-valomonistin SiPM

Uudenlaisia PET/TT-laitteen valomonistimia on kehitetty parantamaan ilmaisimen herkkyyttä, aikaresoluutiota ja paikkaresoluutiota. Tällaisia “digitaalisen” PET-systeemin valomonistimia ovat piistä valmistetut valomonistimet ns. SiPM (*engl. Silicon-photomultiplier*).

Valomonistimen tarkoitus on muuntaa tuikeaineesta saapuvat valofotonit sähköiseen muotoon. Ensin tuikeilmaisimet muuntavat gammakvantit valofotoneiksi, jonka jälkeen tuikeilmaisimilta saapuvat valofotonit muunnetaan valomonistimessa sähköiseksi pulssiksi. [2] Pii-valomonistin koostuu sadoistatuhansista pienistä yksittäisfotonivyörydiodeista (*engl. Single-photon avalanche diode, SPAD*) [6]. Puolijodeilmaisim, joka pii-valomonistinkin on, perustuu estosuuntaan kytketyn diodin toimintaan [3].

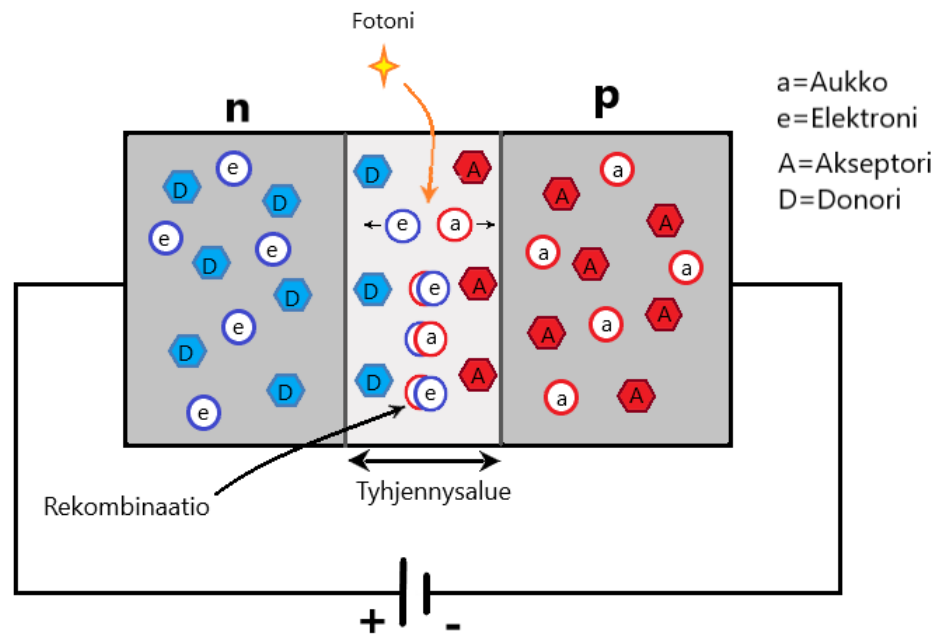


Kuva 1: Elektronit voivat virittyä valenssivyöltä viritystilalle. Kuvassa on esitetty viritystilat eli donori- ja akseptoritas valenssivyöhön nähden. Kuva muokattu lähteestä [3]

Sähkönjohtavuuteen puolijohteissa voidaan vaikuttaa lisäämällä epäpuhtausatomeja, joissa on joko ylimääräinen valenssielektroni (donori) tai vaje valenssielektronissa (akseptori). Atomiin sidottu valenssielektroni virittyy valenssivyöltä johtavuusvyölle riittävän säteilyenergian aikaansaamana. Näin elektroni kykenee liikkumaan kiteessä. Donoreilla elektronit siirtyvät helposti johtavuusvyölle, sillä niiden energiatila on hieman johtavuusvyön alapuolella. Akseptorilla on energiatila hieman valenssivyön yläpuolella. Energiatilat on esitetty kuvassa 1. Elektroni voi siirtyä tälle energiatilalle, jolloin se jättää aukon valenssivyöhön. Näistä puhutaan myös n-tyyppin (ylimääräinen valenssielektroni) ja p-tyyppin (aukko valenssivyössä) puolijohteista. [3]

N-tyyppin ja p-tyyppin puolijohteet voi kytkeä yhteen, jolloin syntyy rajapintaan muutama mikrometriä leveä tyhjennysalue. Tyhjennysalueessa ylimääräiset valenssielektronit ja valenssivyön aukot yhdistyvät. Tyhjennysalueen leveyttä voi laajentaa kytkemällä liitokseen estosuuntainen jännite [3]. Puolijohdeilmäisimen tyhjenny-

saluueeseen törmännyt fotoni synnyttää elektroni-aukkoparin virittämällä kummatkin korkeammalle energiatilalle. Estosuuntaan kytketty jännite erottaa elektroni-aukkoparin. Erottuneiden elektronin ja aukon liikkeestä aiheutuva virta on verrannollinen fotonin energiaan. Fotonin aiheuttama elektroni-aukkoparin viritys, pn-liitos sekä tyhjennysalue on esitetty kuvassa 2. [6]



Kuva 2: Kuva esittää puolijohdeilmaisimen rakennetta ja toimintaa. Diodi on kytketty estosuuntaan, jolloin muodostuu tyhjennysalue pn-liitoksen välille. Fotoni pystyy hajottamaan rekombinoituneen elektroni-aukkoparin. Kuva on muokattu lähteestä [6].

Kun estosuuntaista jännitettä kasvatetaan niin suureksi, että elektronit sekä aukot saavat tarpeeksi kineettistä energiaa, elektronit ja aukot kykenevät muodostamaan sekundaarisia elektroni-aukkopareja. Sekundaariset elektroni-aukkoparit voivat tyhjennysalueella aiheuttaa itseään ylläpitävän lumivyöryefektin ja kasvattavat

virtaa. Lumivyöryefekti sammutetaan alentamalla diodin jännite läpilyöntijännitteen. Toinen fotoni voidaan havaita vasta kun läpilyöntijännitettä suurempi jännite on palautettu diodiin. Tähän edeltävään tekniikkaan perustuu SPADien toiminta. [6]

Pii-valomonistimien ansiosta pienten poikkeavuuksien ja vaurioiden havaitseminen on parantunut PET-kuvantamisessa. Pii-valomonistimen energiaerotuskyky on erittäin hyvä, koska valomonistimessa muodostuvien elektronien määrän suhteellinen hajonta on pieni [3]. Tämän takia digitaalinen PET-systeemi pii-valomonistininputki-
neen on edistyksellisempi kuin vanhempien analogisten PET-systeemien valomonis-
tininputket (*engl. Photomultiplier tube, PMT*) [4]. Verrattuna valomonistinputkiin,
pii-valomonistimilla kuvaan tulee alhaisempi kohina ja parempi signaali-kohinasuhde
(*engl. Signal-to-noise ratio, SNR*). Pii-valomonistin on pieni kooltaan ja tämän ta-
kia ne voivat peittää tuikeilmaisimien tuikekiteiden pinnan paremmin kuin suuret
valomonistininputket. [5]

1.2 PET-raakadatan käsittely ja korjaus

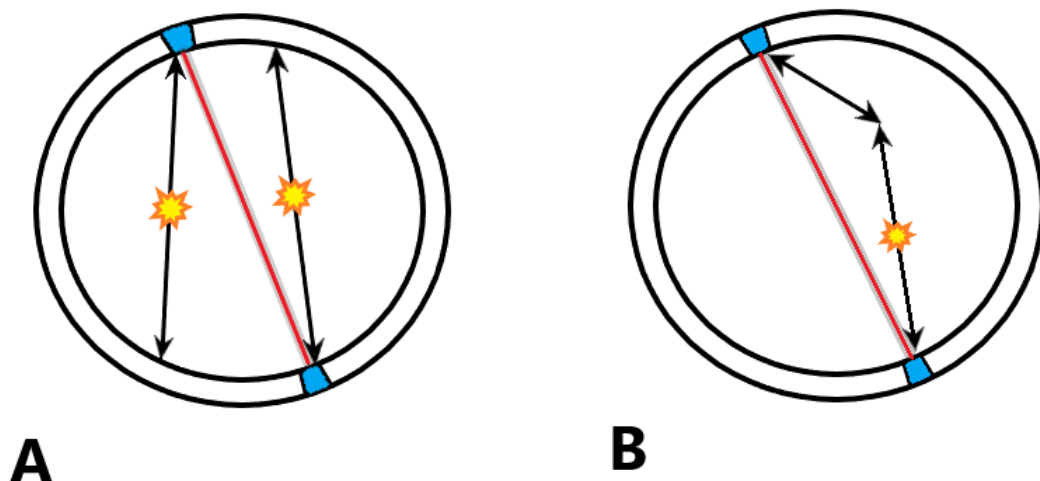
PET-kuvauksessa suuri osa radioaktiivisesta hajoamisesta peräisin olevista gammakvanteista ei saavuta ilmaisimia ja niitä ei havaita. Usein myös gammakvantin liikerata voi muuttua tai gammakvanttien havaitseminen ilmaisimella ei onnistu. Kaikkia gammakvantteja ei havaita ilmaisimilla. Tämä voi johtua esimerkiksi ilmaisimiparin kuolleesta ajasta (*engl. Dead time*), jossa ilmaisimen mittalaitteisto ei kykene vastaanottamaan toista gammakvanttia edellisen prosessin ollen käynnissä samanaikaisesti. [2]

1.2.1 Havainnot

PET-kuvauksen aikana tapahtuu PET-kuvaan vaikuttavia ilmiöitä. Tällaisia ilmiöitä ovat sironneet (*engl. Scatter coincidence*) ja satunnaiset (*engl. Random coinci-*

dence) tapahtumat sekä vaimennuksen (*engl. Attenuation*) vaikutus. [7]

Kaksi eri suunnissa sijaitsevaa ilmaisinta havaitsevat gammakvantit. Joskus ilmaisinpari havaitsee eri annihilaatiopaikassa syntyneet gammakvantit samalla aikaikkunalla, jolloin se tunnistaa gammakvantit virheellisesti samanaikaiseksi tapahtumaksi. Tällaisesta samanaikaisesta tapahtumasta käytetään nimitystä satunnainen koinsidenssi, joka on esitetty kuvassa 3A. Satunnainen koinsidenssi on yleinen kuvan laatua alentava ja kohinaa aiheuttava ilmiö, jota pyritään poistamaan ja korjaamaan. Niitä pyritään vähentämään käyttämällä nopeampia ilmaisimia lyhyemmällä aikaikkunalla. [8]



Kuva 3: A) Satunnaisen koinsidenssin periaate on esitetty kuvassa. Kahdesta eri annihilaatiosta peräisin olevat gammakvantit tavoittavat ilmaisimet niin, että se merkitään yhdeksi tapahtumaksi kuvan tapaan. B) Sironnan periaate on esitetty kuvassa. Annihilaatiopaikasta toinen emittoitunut gammakvantti muuttaa sironnan takia suuntaa, minkä takia vastesuora piirtyy väärään paikkaan kuvan mukaisesti. Vastesuoran määritelmä on esitetty kohdassa 1.2.2. Kuvat on muokattu lähteestä [2].

Satunnaisten koinsidenssien lisäksi voi tapahtua sirontaa (*engl. Scatter coinci-*

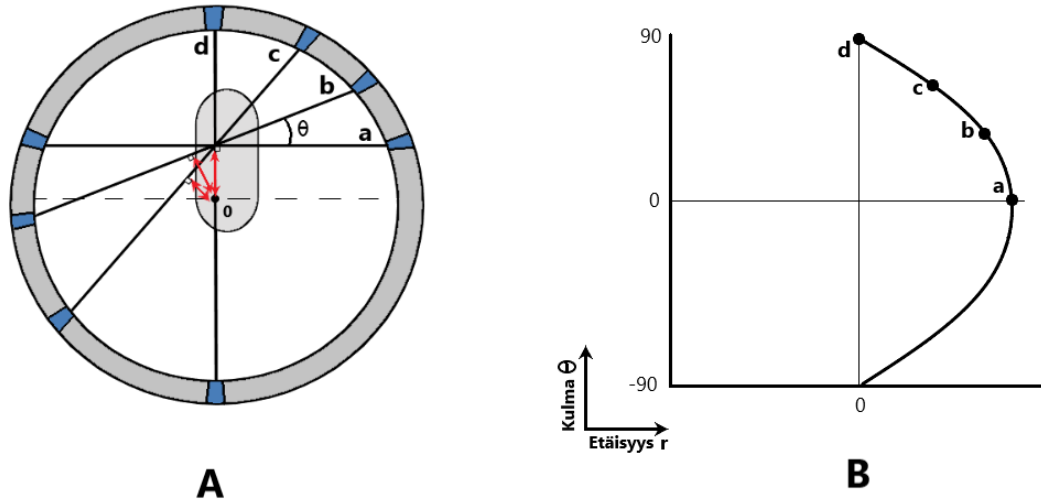
dence). Gammakvantit voivat muuttaa suuntaansa esimerkiksi Compton sironnan kautta, jota tapahtuu gammakvantin etenemisestä kudoksessa ja sirontojen määrä kasvaa kudoksen syvyyden ja tiheyden kasvaessa. Myös potilaan radioaktiivisuus vaikuttaa satunnaisten koinsidenssien sekä sirontojen määrään. Sironnassa sironnut gammakvantti havaitaan toisella ns. väärällä ilmaisimella kuvan 3B mukaisesti. Sironna vaikuttaa kuvan taustaan alentaen sen kontrastia. [2]

1.2.2 Sinogrammi

PET-kuva muodostetaan miljoonista pienistä positronin ja elektronin annihilaation tapahtumista. Näiden tapahtumien sijainnin taltiointiin vaaditaan valtava määrä tietokoneen muistia. Sinogrammi-muodossa PET-raakadatan taltiointi ja käsittely vie huomattavasti vähemmän tilaa. Sinogrammi muodostetaan PET-laitteen tallentamasta listamuotoisesta datasta (*engl. List mode data*), minkä jälkeen se rekonstruoidaan PET-kuvaksi. Listamuotoinen data kertoo detektorien havainnoimat tapahtumat tietyin aikavälein. [9]

Annihilaatiossa emittoituvat gammakvantit piirtävät suoran kahden PET-ilmaisimen välille. Kyseistä suoraa kutsutaan vastesuoraksi LOR (*engl. Line of response*). Annihilaatio tapahtuu vastesuoran jossakin pisteessä (X,Y) . [2]

Sinogrammi muodostuu tapahtumien vastesuorista. Sinogrammissa vastesuorat voidaan piirtää kulman θ ja vastesuoran lyhimmän etäisyyden r koordinaatiston keskipisteestä avulla, joka on myös kohtisuora etäisyys vastesuoraan koordinaatiston keskipisteestä. [10]



Kuva 4: A) Kuvassa on esitetty kulma θ sinogrammin muodostuksessa. suorat a, b, c ja d kuvaavat vastesuoria. Punaiset nuolet ovat vastesuorien lyhimät etäisyydet koordinaatiston nollakohdasta. B) Kuvassa on esitetty sinogrammikuviön muodostuminen vastesuorien a, b, c ja d avulla. Sinikäyrä muodostetaan etäisyyden r ja kulman θ avulla. Kuvat on muokattu lähteestä [10].

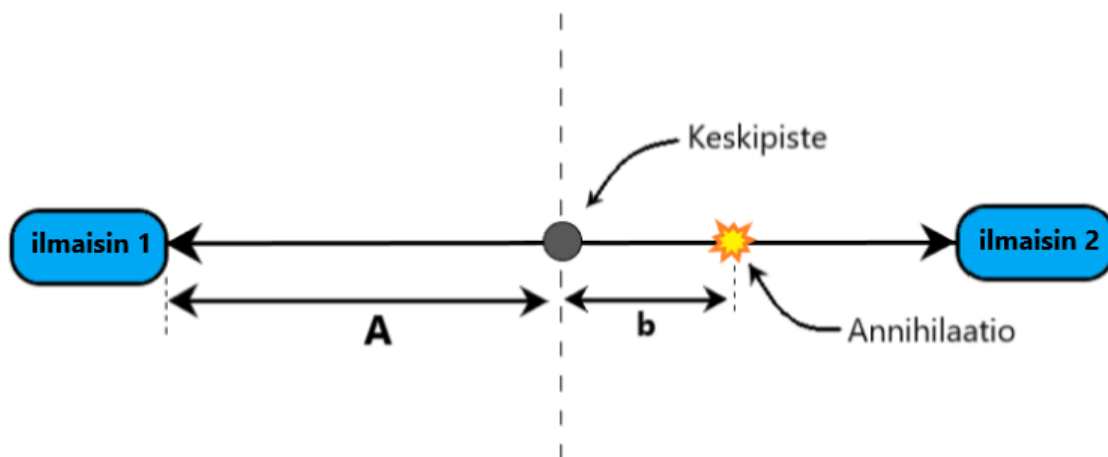
Kuvassa 4 on esitetty sinikäyrän muodostumisen periaate. Kuvan 4A kulma θ kertoo vastesuoran kallistusasteen vaakatasoon nähden ja etäisyys r (punainen nuoli) kertoo vastesuoran lyhimän, kohtisuoran etäisyyden koordinaatiston nollakohdasta. Malliksi on piirretty vastesuorat a, b, c ja d. Kuvassa 4B on esitetty vastesuorien a, b, c ja d θ -kulmat etäisyyden r funktiona. [10]

Sinikäyrä muodostuu, jos samasta pisteestä lähtee monta annihiloitunutta fotonia eri suuntiin. Kuvasta 4 nähdään, että vaakasuoran vastesuoran etäisyys nollapistestä on sinikäyrän amplitudi yksikköympyräperiaatteen mukaisesti. Monimutkaisissa kuvauskohteissa, jossa signaalia tulee enemmän, sinikäyriä muodostuu enemmän. Sinogrammi koostuu näistä päällekkäisistä sinikäyristä ja se muodostetaan jokaiselle PET-kuvan leikkeelle. [10]

Projektioksi kutsutaan 90° kulmassa vastesuorasta kuvauksen kohteesta muodostuvaa jakaumaa. PET-kuva muodostuu monista kuvan projektioista eri vastesuoran kulmilla θ . Näistä projektioista voidaan muodostaa sinogrammi. Jokainen projektiio sisältää tiedon tapahtumien määrästä vastesuoraa pitkin. [15]

1.2.3 Lentoaika

Lentoaika (*engl. Time of flight, TOF*) on toiminto, jota käytetään PET-rekonstruktioissa [11]. PET-kuvauksessa positronin ja elektronin annihiloitumisessa syntyneet eri suuntiin emittoituneet gammakvantit havaitaan ilmaisinarilla. Gammakvantit saapuvat ilmaisimelle pienellä aikaerolla olettaen, ettei gammakvantit emittoitu täysin keskeltä eli kuvan 5 keskipisteestä. Lentoaika mittaa ilmaisinarin gammakvanttien saapumisen aikaeroa, jolloin aikaerolla saadaan määritettyä annihilaation paikka. Annihilaation paikan määrittämisen tarkkuus riippuu kuitenkin ilmaisimen aikaresoluutiosta. Annihilaation paikan tarkempi määrittäminen vaikuttaa kuvanlaatuun. [12] TOF tarkoittaa annihilaation paikan ja vähentää PET-kuvan kohinaa, sekä parantaa kuvanlaatua, jolloin radioaktiivisen merkkiaineen pitoisuutta voidaan pienentää tai vaihtoehtoisesti kuvausaikaa lyhentää. [13]



Kuva 5: Kahden ilmaisimen välissä olevan keskipisteen etäisyys ilmaisimesta 1 tai 2 on A . Etäisyys b kuvaa annihilaation etäisyyttä ilmaisimien välisestä keskipisteestä. Annihilaatiopaikalta emittoituneiden gammakvanttien aikaero saadaan ratkaistua muuttujien A ja b avulla. Kuva on muokattu lähteestä [12].

Kuva 5 esittää TOF:n toimintaperiaatteen eli ilmaisimille saapuvien gammakvanttien aikaeron määrittämisen. Kuvassa on ilmaisimipari (ilmaisim 1 ja ilmaisim 2) ja keskipiste sijaitsee yhtä kaukana kummastakin ilmaisimesta. Ilmaisimien välisestä etäisyyttä keskipisteestä merkitään kirjaimella A . Kirjain b esittää annihilaation etäisyyttä keskipisteestä. Ilmaisimien etäisyyttä annihilaatiosta voidaan merkitä

$$D_1 = A + b \quad (2)$$

ja

$$D_2 = A - b, \quad (3)$$

jossa D_1 on ilmaisimen 1 etäisyys annihilaatiosta ja D_2 on ilmaisimen 2 etäisyys annihilaatiosta. Kun ilmaisimien etäisyys vähennetään toisistaan saadaan

$$\Delta D = D_1 - D_2 = 2b. \quad (4)$$

Gammakvanttien aikaero ΔT annihilaatiopaikalta ilmaisimelle saadaan

$$\Delta T = \frac{\Delta D}{c}, \quad (5)$$

jossa c on valonnopeus.[12]

1.3 Rekonstruktio

Rekonstruktioiden tarkoitus on muodostaa kuva sinogrammista. Rekonstruktio menetelmiä on kahdenlaisia: iteratiivisia ja analyttisiä. [2]

1.3.1 Ordered-subset expectation maximization, OSEM

PET-kuvauksessa yksi yleisimpiä iteratiivisia algoritmeja on osajoukon järjestyksen odotusten maksimointi, OSEM (*engl. Ordered-subset expectation maximization*). OSEM-rekonstruktio on nopeampi versio MLEM-rekonstruktioista (*engl. Maximum-likelihood expectation maximization*). OSEM:ssa kuvan sinogrammit jaetaan pieniin osajoukkoihin (*engl. Subset*). Projektit voidaan indeksoida projektiokulman avulla. Jokainen projektiio eri kulman arvolla on yksi osajoukko [14]. Verrattuna MLEM-algoritmiin OSEM:ssa on osajoukkoja, mikä erottaa MLEM:n OSEM:sta [15]. MLEM tarvitsee n määrän iterointeja päästäkseen samaan kuvanlaatuun, johon OSEM pääsee iteroimalla vain yhden kerran n määrän osajoukkoja. Tämä tekee OSEM:sta nopeamman algoritmin. [2]

Laskentanopeus laskee osajoukkojen kasvaessa. OSEM:n laskentanopeus on riippuvainen osajoukkojen määrästä, koska osajoukkojen laskeminen vie tietokoneelta aikaa [2]. OSEM:ssa ja MLEM:ssä iteraatioiden määrä vaikuttaa kuvan kontrastiin,

jolloin vähäisen iteraatiomäärän kuvan kuvanlaatu huononee. Tämä voi aiheuttaa vääristymää sekä suoraan vaikuttaa kuvan luettavuuteen. [16]

OSEM:n tehtävä on löytää materiaaliin perustuva todennäköisin kuva. OSEM-algoritmin funktio laskee uuden kuvan ja toistaa prosessin useamman kerran. Tämä iterointi toistetaan ennalta määrätyn monta kertaa. OSEM-algoritmi voi myös jatkaa funktion iterointia loppuun saakka siihen asti, jossa eri iteraatioiden kuvat eivät muutu enää merkittävästi. Tätä ilmiötä kutsutaan konvergoitumiseksi. Loppuun asti konvergoitunut kuva kärsii kohinasta, minkä takia loppuun asti konvergoituminen pyritään yleensä aina estämään [16]. OSEM-algoritmi voidaan esittää matemaattisesti

$$\hat{f}_j^{(n,b)} = \frac{\hat{f}_j^{(n,b-1)}}{\sum_{i' \in S_b} H_{i'j}} \sum_{i \in S_b} H_{ij} \frac{p_i}{\sum_k H_{ik} \hat{f}_k^{(n,b-1)} + a_i}, \quad (6)$$

jossa f on rekonstruoitava kuva, i sekä j ovat vokselien (kolmiulotteinen kuvapiste) indeksit, n on iteraatioiden määrä, S_b on osajoukko, b on osajoukon numero, i ja i' ovat vastesuoran indeksejä, H on järjestelmämatriisi, joka kuvaa gammakvanttien sijainnit matriisimuodossa [17], p on vastesuora-mitta ja a mallintaa lisävaikutusta, kuten satunnaisten- sekä sironneiden tapahtumien arvioitua vaikutusta vastesuoraan. TOF-mallinnus ja vaimennuskorjaus ovat osa H järjestelmämatriisia [15] [18]. PET-kuvanlaatua parantavat TOF sekä PSF-korjaus (*engl. Point spread function*) [19].

1.3.2 Bayesian-penalized likelihood, BPL

Bayesian-penalized likelihood on iteratiivinen rekonstruktioalgoritmi, joka tunnetaan myös kauppanimellä *Q.Clear* tai nimellä BSREM (*engl. Block sequential regularized expectation maximization*).

BPL-algoritmissa on termi, joka vertaa vierekkäisten vokselien (kolmiulotteinen kuvapiste) eroa eli kohinan tasoa. Tämä termi on nimeltään RDP (*engl. Relative difference penalty*) [20]. RDP säätelee BPL-algoritmia, sillä RDP-termi kasvaa kohinan

lisääntyessä. Tämä vaikutus vähentää kuvan kohinaa. [16]

BPL-algoritmi esitetään

$$\hat{x} = \arg \max_{x \geq 0} \sum_{i=1}^{n_d} y_i \log[P_x]_i - [P_x]_i - \beta R(x), \quad (7)$$

jossa \hat{x} on PET-kuvan arvio, i on kuvan pikselin indeksi, n_d on viimeinen yhteenlaskettava indeksi, y_i PET:llä mitattu samanaikaisten tapahtumien tiedot, P_x on systeemin geometriamatriisi, joka kertoo miten PET-ilmaisimet on aseteltu [21]. $R(x)$ on RDP ja β on säätelyparametri, joka rajoittaa PET-kuvan kohinaa. [22]

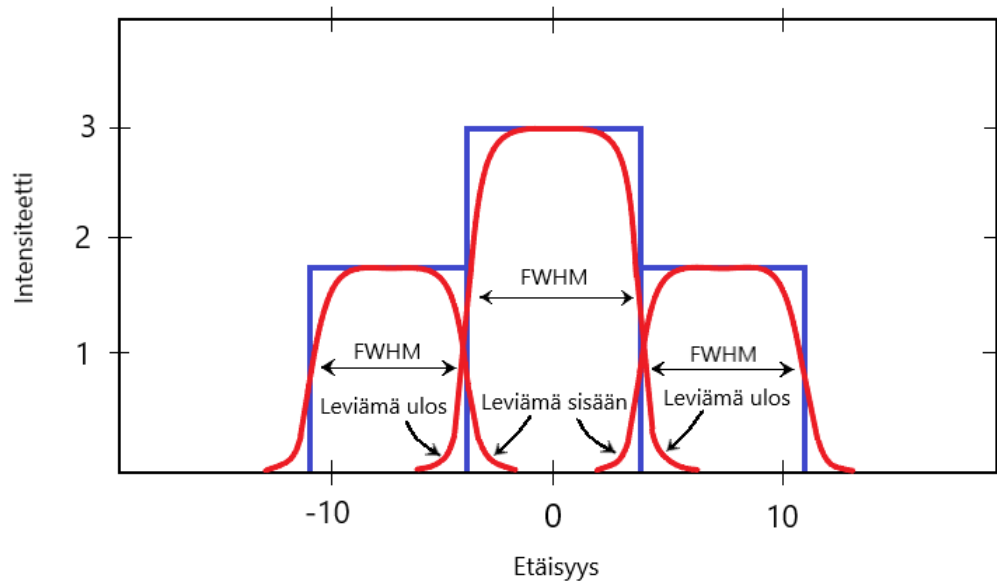
RDP voidaan esittää muodossa

$$R(x) = \sum_{j=1}^{n_v} \sum_{k \in N_j} w_j w_k \frac{(x_j - x_k)^2}{(x_j + x_k) + \gamma |x_j - x_k|}, \quad (8)$$

jossa w_j ja w_k ovat funktion osien suhteellinen painotus, N_j on vokselin j ympärillä sijaitsevien vokselien joukko ja parametri γ kuvaa reunojen tarkkuutta. γ -parametrin kasvattaminen kasvattaa kuvan terävyyttä. [22] [23]

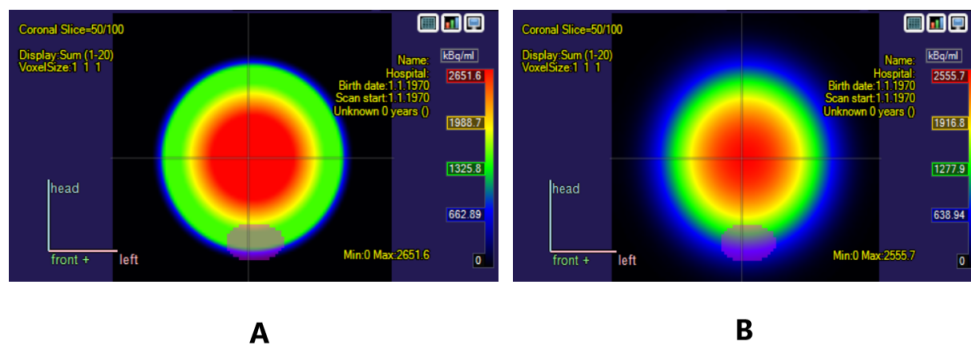
1.4 Osittaistilavuusvaikutus (partial volume effect, PVE)

PET-kuvantamisen paikkaresoluutio on $\sim 4\text{-}10$ mm (resoluutio riippuu detektorien havaitsemien radioaktiivisten hajoamispulssien määrästä), joka on huonompi verrattuna tietokonetomografian (*engl. Computed tomography, CT*) resoluutioon $\sim 0,5$ mm ja magneettikuvauksen (*eng. Magnetic resonance imaging, MRI*) paikkaresoluutioon $\sim 1\text{-}2$ mm [24]. PET-kuvauksen paikkaresoluutio on suurempi, koska siihen vaikuttaa *osittaistilavuusvaikutus* (*engl. Partial volume effect, PVE*) ja sitä kuvaa PSF (*engl. Point spread function*). Osittaistilavuusvaikutuksen takia PET-kuvan sisältämä aktiivisuus leviää yhdestä alueesta toisen alueen sisälle. Huonon paikkaresoluution takia ääriivivoja on vaikeampi erottaa ja kuva muuttuu epätar-kaksi. [25]



Kuva 6: Sininen jakauma kuvaa oikeaa jakaumaa ilman resoluutiovääristymiä ja punainen jakauma kuvaa osittaistilavuusvaikutusta. Punainen jakauma leviää muiden jakaumien puolelle ja vaikuttaa siten kuvan paikkaresoluutioon. Jakauman leveyttä voi kuvata puoliarvoleveyden, eli FWHM-arvon avulla. Kuva on muokattu lähteestä [25] ja [26].

Kuvassa 6 on esitetty osittaistilavuusvaikutuksen periaate.



Kuva 7: Osittaistilavuusvaikutuksen aiheuttama kuvan epätarkentuminen esitettynä kuvassa A. FWHM-arvolla 0,5 B. FWHM-arvolla 17.

Kuvassa 7 on esitetty FWHM-arvon vaikutus kuvanlaatuun. Pienellä FWHM-arvolla (kuva 7A) ääriviivat erottuvat selkeästi. Kuvassa 7B suurella FWHM-arvolla näkyy ääriviivojen hämärtymistä. [25]

2 Taustaa simulaatiosta ja potilasanalyysistä

Tässä osassa esitetään simulaatiossa ja potilasanalyysissä käytettyjä parametreja ja malleja, jotka ovat keskeisiä tämän työn tutkimuksessa.

2.1 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

Radiovesi eli $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ on eräs radiolääkkeenä käytetty merkkiaine, jonka avulla saadaan tietoa kudoksen veren virtauksesta ja sitä kautta kudoksen elinvoimaisuudesta. ^{15}O on β^+ -säteilijä, joten sitä voi käyttää PET-kuvantamisessa. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ käytetään erityisesti sydänperfuusiokuvantamisessa. [30]

$[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$:n hyviin puoliin kuuluu sen esteetön diffuusio kudokseen [35]. Lisäksi $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ei metabolisoidu, jolloin merkkiaineen kulkeutumista on helpompi ennus-

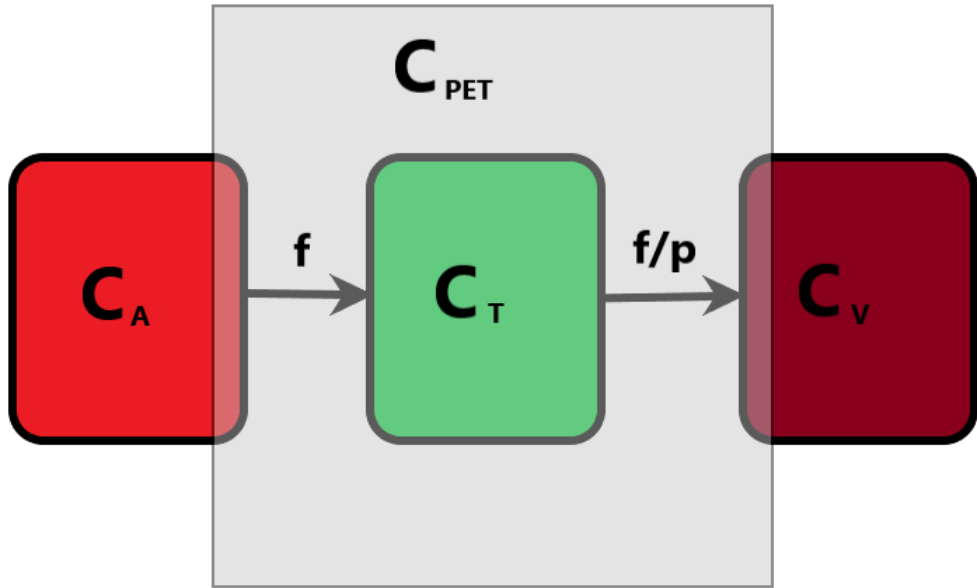
taa ja tutkia. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ei siis jää loukkuun kudokseen, koska se ei reagoi kudoksen molekyylien kanssa. Toisin käy esimerkiksi yleisen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -radiolääkkeen kanssa, joka koostuu glukoosimolekyylistä ja leimatusta osasta ^{18}F . $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ päätyy solun sisälle glukoositransportterien kautta, fosforyloituu, mutta ei hajoa glukolyysissä pidemmälle leimaamattoman glukoosin tapaan ja jää loukkuun solun sisälle [36]. Vapaa diffuusio tarkoittaa, että $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ kykenee diffuntoitumaan sydänlihaskudokseen, mutta myös sieltä pois [27]. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ on ainoa radiolääke, jolla radiolääkkeen kudokseenoton ja verenkiertoon vapautuva suhde on lineaarinen. [30]

$[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ valmistus tapahtuu syklotronilla. ^{15}O puoliintumisaika on 122 s, joten sen valmistus on tapahduttava lähellä käyttökohdetta. ^{15}O valmistus tapahtuu säteilyttämällä ^{15}N :ää protoneilla reaktion $^{15}\text{N}(p, n) \rightarrow ^{15}\text{O}$ tavalla. Toinen valmistustapa on säteilyttää tavallista stabiilia ^{14}N deuteroneilla reaktion $^{14}\text{N}(d, n) \rightarrow ^{15}\text{O}$ tavalla. [35]

2.2 Sydänlihasperfuusion PET-kuvaus

2.2.1 Lokeromalli ja valtimoveren tilavuusfraktio V_a

Yhden kudoksen lokeromallilla (*engl. One-tissue compartment model*, ts. *Two-compartment model*) voidaan kuvata $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ siirtymistä valtimoverestä kudokseen ja takaisin. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ eli radiovesi on PET-kuvauksessa käytettävä merkkiaine. Kuvassa 8 on esitetty yhden kudoksen lokeromalli $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$:lle.



Kuva 8: C_A esittää valtimoveren, C_T kudoksen ja C_V laskimoveren $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraatiota. f kuvaa veren virtausta eri alueiden välillä. Kuva on muokattu lähteestä [27].

Sydänkudoksen $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraation muutosta ajassa voidaan kuvata

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = f \cdot (C_A(t) - C_V(t)), \quad (9)$$

jossa f on verenvirtaus, C_A on valtimoveren $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraatio ja C_V on laskimoveren $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraatio. Merkitään sydänlihaskudoksen ja laskimoveren konsentraation suhdetta

$$p = \frac{C_T}{C_V} \Rightarrow C_V = \frac{C_T}{p}. \quad (10)$$

Jos kudoksen $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraatio C_T on yhtä suuri kuin kapillaarien ja laskimoiden konsentraatio C_V , kudoksen ja verisuoniston $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraatio on

tasapainossa. Toisin sanoen sydänlihaskudokseen siirtyy hiussuonivaltimoista yhtä paljon $^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ kun sieltä poistuu hiussuonilaskimoihin. [27] Sijoitetaan C_V yhtälöön 9, jolloin yhtälö muuttuu muotoon

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = f \cdot C_A(t) - \frac{f}{p} \cdot C_T(t). \quad (11)$$

Näin saadaan johdettua veren virtausta mallintava yhden kudoksen lokeromalli, jossa voidaan ilmaista $K_1 = f$ ja $k_2 = f/p$. Differentiaaliyhtälö 11 kuvaa matemaattisesti $^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraation kinetiikkaa tai muutosta kudoksessa. PET:llä mitattuna ROI:n (*engl. Region of interest*) aktiivisuus on kudoksen ja valtimoveren aktiivisuuskonsentraatiot yhteensä. Lisäämällä valtimoveren osuutta mallintava parametri V_A lausekkeeseen 12 PET:llä mitattava tilavuuden $^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -konsentraatio C_{PET} voidaan määrittää

$$C_{PET}(t) = C_T(t) + V_A \cdot C_A(t). \quad [27] \quad (12)$$

Parametri V_A kertoo valtimoveren tilavuuden ($\text{ROI}_{vasen\ kammio}$ [ml]) suhteesta koko ROI:n tilavuuteen (ml)

$$V_a = \frac{\text{ROI}_{vasen\ kammio}}{\text{ROI}} \cdot [28] \quad (13)$$

2.2.2 Parametrien ratkaisu lokeromallin perusteella

Radioveden kulkeutumista kehossa voidaan mallintaa yhden kudoksen lokeromallilla (alaotsikon kohdassa 2.2.1). Mallia hyödynnetään piirretyille ROI:lle. Mallissa käytetyt parametrit on esitetty taulukossa I.

Parametri	Selitys	Yksikkö
$C_i(t)$	Sydänkudoksen aktiivisuuskonsentraatio ajassa	$[\frac{\text{kBq}}{\text{ml}}]$
$a(t)$	Valtimoveren aktiivisuuskonsentraatio	$[\frac{\text{kBq}}{\text{ml}}]$
$ROI(t)$	Sydänlihakseeseen piirretyn ROI:n aika-aktiivisuus	$[\frac{\text{kBq}}{\text{ml}}]$
$LV(t)$	Vasempaan kammioon piirretyn ROI:n aika-aktiivisuus	$[\frac{\text{kBq}}{\text{ml}}]$
p	Radioveden partitiokerroin (sydänlihaksesta verenkiertoon)	[-]
MBF	Sydänlihaksen verenvirtaus	$[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \frac{1}{\text{ml}}]$
PTF	Perfusoituvan kudoksen määrä	[-]
V_a	Valtimon veren tilavuus määritetyssä ROI:ssa	[-]
β	Vasemman kammion ROI:n palautumiskerroin	[-]

Taulukko I: Mallinnuksen parametrit sekä niiden selitys ja yksikkö [29].

Sydämen veren virtauksen mallinnus perustuu kolmeen yhtälöön

$$C_i(T) = MBF \int_0^T a(t)dt - \frac{MBF}{p} \int_0^T C_i(t)dt, \quad (14)$$

$$ROI(T) = PTF \cdot C_i(T) + V_a \cdot a(T) \quad (15)$$

ja

$$LV(T) = \beta \cdot a(T) - (1 - \beta) \cdot C_i(T). \quad (16)$$

Yhtälö 14 on sama kuin yhtälö 11 ja johdettu kohdassa 2.2.1. Jaetaan sydämen osat eri tarkasteltaviin alueisiin, ROI:hin. Suuren koko sydänlihaskudoksen kattavan ROI:n (vasemman kammion ja kammion ympärillä olevan sydänlihaskudoksen) aika-aktiivisuus konsentraatio saadaan käyttämällä yhtälöitä 14, 15 ja 16, jolloin kyseinen ROI saadaan muotoon

$$ROI(T) = \frac{V_{fit}LV(T) + K_1 \int_t^T LV(t)dt - k_2 \left[\int_0^{T-\Delta t} ROI(t) + \frac{\Delta t}{2} ROI(T - \Delta t) \right]}{1 + \frac{\Delta t}{2} k_2}, \quad (17)$$

jossa kertoimet $V_{fit,1}$, $K_{1,1}$ ja $k_{2,1}$ ovat

$$\begin{cases} V_{fit,1} = \frac{V_a}{\beta} \\ K_{1,1} = \frac{MBF}{\beta} \left(PTF + \frac{V_a}{p} \right) \\ k_{2,1} = MBF \left(\frac{1}{p} + \frac{1-\beta}{\beta} \right). \end{cases} \quad (18)$$

Yhtälön 17 välivaiheet on esitetty tarkemmin lähteessä [29].

Vasemman kammion valtimoveren radioaktiivisuus voidaan myös määrittää yhtälöiden 15 ja 16 avulla. Ratkaisemalla C_i yhtälöstä 15 ja sijoittamalla se yhtälöön 16 saadaan syötefunktio (*engl. Input*) eli ajasta riippuva radioaktiivisuuden konsentraatio valtimoveressä

$$a(T) = \frac{PTF \cdot LV(T) - (1 - \beta)ROI(T)}{PTF \cdot \beta - V_a(1 - \beta)} \cdot [29] \quad (19)$$

Vasemman kammion sydänlihaksessa sijaitsevien eri segmenttien aktiivisuus voidaan määrittää yhtälöstä 15. Segmenttien aktiivisuus saadaan muotoon

$$ROI(T) = \frac{V_{fit,2} \cdot a(T) + K_{1,2} \int_t^T a(t)dt - k_{2,2} \left[\int_0^{T-\Delta t} ROI(t) + \frac{\Delta t}{2} ROI(T - \Delta t) \right]}{1 + \frac{\Delta t}{2} k_{2,2}}, \quad (20)$$

jossa kertoimet $V_{fit,2}$, $K_{1,2}$ ja $k_{2,2}$ ovat

$$\begin{cases} V_{fit,2} = V_a \\ K_{1,2} = MBF \left(PTF + \frac{V_a}{p} \right) \\ k_{2,2} = \frac{MBF}{p}. \end{cases} \quad (21)$$

Parametrien ratkaisu ja niiden välivaiheet on esitetty tarkemmin lähteessä [29].

2.2.3 Sydänlihaksen verenvirtaus MBF

PET-sydänperfuusiokuvausta (*engl. Myocardial perfusion imaging*) käytetään apuna sepelvaltimotaudin diagnosointiin. Sepelvaltimotauti ilmenee, kun sydämen sepelvaltimeen muodostuu verenvirtausta rajoittava ahtauma, jolloin alueen sydänlihaskudos voi kärsiä hapenpuutteesta eli hypoksiasta. Hypoksiasta kärsivää kudosta kutsutaan myös iskeemiseksi (*engl. Ischemic*). [30]

Eräs PET-sydänperfuusiokuvauksessa käytetty sydänlihaksen hapensaantia kuvaava parametri on *sydänlihaksen verenvirtaus* (*engl. Myocardial blood flow, MBF*). [30]

MBF voidaan mitata levossa tai rasituksessa. Rasitusmittauksessa käytetään apuna lääkeaineita esimerkiksi adenosiniä, joka toimii rasituksen aiheuttajana samaan tapaan kuin liikuntasuoritus [31]. Nämä toimivat verisuonia laajentavina eli vasodilaattoreina tai sydänlihaksen supistumista voimistavina eli inotroppeina. Sepelvaltimotaudin MBF-rajaa pidetään 2.3 ml/min/g [32]. Lisäksi vasemman kammion kahden vierekkäisen segmentin (kuva 10) MBF-arvojen on oltava suurempia kuin 2.3 ml/min/g. [33]

2.2.4 Perfusoituneen kudoksen määrä PTF

Kuva 9 esittää ROI:n sisällä tapahtuvaa veren virtausta. Pallo kuvaa määritetyn ROI:n tilavuutta V (ml). Määritetty ROI sisältää kudosta painon W (g) verran. Kudokseen perfusoituneen veren virtausta kuvaa suure F (ml/min). MBF-kuvauksessa käytetään radioaktiivista merkkiainetta, jonka pitoisuuden pystyy määrittämään ROI:n tilavuudesta. Merkkiaine perfusoiutuu kudokseen ja sekoittuu siihen hyvin. Kuvan 9 valtimoverestä kudokseen perfusoituneen merkkiaineen ajasta riippuvaa konsentraatiota merkitään $C_a(t)$. $C_m(t)$ on taas kudoksen ajasta riippuva nettokonsentraatio, jossa p on merkkiaineen partitiovakio, joka kertoo merkkiaineen kudokseen leviämisestä. $C_m(t)$ on määritetty yhtälössä 23. Koko ROI:n ajasta riippuvaa

konsentraatiota merkitään $D_m(t)$. D_m voidaan määrittellä

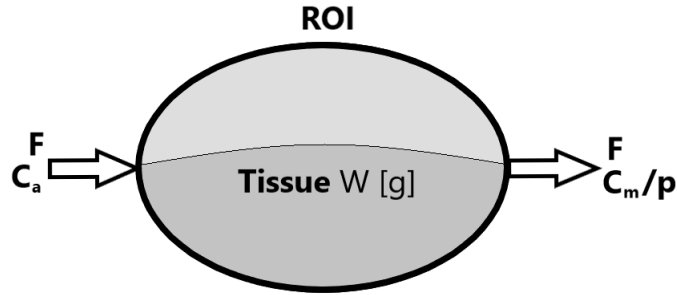
$$D_m(t) \equiv \frac{Q}{V} = PTF \cdot C_m(t), \quad (22)$$

jossa Q on ROI:n sisältämä merkkiaineen aktiivisuus (Bq), V on ROI:n tilavuus (ml), PTF (*engl. Perfused Tissue Fraction*) on perfusoituneen kudoksen suhde ROI:n tilavuuteen (g/ml). C_m voidaan määrittää tavalla

$$C_m = \frac{Q}{W}, \quad (23)$$

jossa W on kudossmassa (g). PTF voidaan myös määrittellä kudossmassan W (g) suhteena ROI:n tilavuuteen V (ml)

$$PTF = W/V. \quad [34] \quad (24)$$

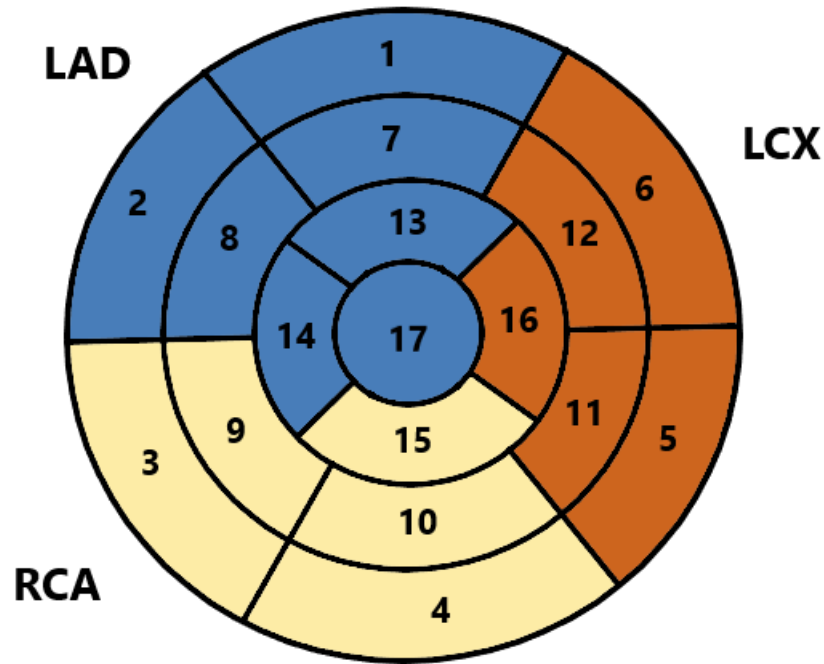


Kuva 9: Kuva esittää ROI:n sisällä tapahtuvaa veren virtausta. ROI sisältää kudoksen sekä kudoksen ulkopuolisen tilan, joka voi olla myös perfusoiaton kudosta. F kuvaa veren virtausta, C_a on merkkiaineen ajasta riippuva konsentraatio, C_m on ROI:sta poistuva nettokonsentraatio ja p on merkkiaineen partitiovakio. Kuva on muokattu lähteestä [34].

2.3 Sydämen vasemman kammion visualisointi

Sydämen vasemman kammion visualisointi on yleinen kliinisessä käytössä oleva vasemman kammion kaksiulotteinen esitys. Amerikan sydänyhdistyksen AHA:n (*engl. American Heart Association*) suosittelema tapa kartoittaa sydämen vasen kammio on jakaa se 17 erilliseen osioon ja esittää tämä karttana. Tätä käytetään potilailla sydänperfuusiokuvantamisessa, jossa voidaan tarkastella sydäntä sepelvaltimoittain. [37]

Sydämen vasemman kammion osiointi alkaa kammion tyvestä (osio numero yksi) ja osiointi numerointi jatkuu sydämen kärjestä katsoen vastapäivään aina sydämen kärkeen (*engl. Apex*) asti, päättyen osioon numero 17). Kuvassa 10 on esitetty vasemman kammion visualisoinnista kartta, johon on merkitty lyhenteellä sydämen vasemman kammion kolme keskeistä sepelvaltimoa sekä eri väreillä niiden alaisuudessa toimivien sydänlihaksen seitsemäntoista osiota. Kuvan 10 sepelvaltimot ovat LAD (*engl. Left anterior descending*), RCA (*engl. Right coronary artery*) ja LCX (*engl. Left circumflex*) [38]



Kuva 10: Sydämen vasemman kammion visualisointi esitettynä, jossa eri sepelvaltimohaarat on väritetty eri väreillä. LAD on etummainen vasen laskeva valtimo, RCA on oikea sepelvaltimo ja LCX on vasen kiertävä haara. Kuva on muokattu lähteestä [38]

3 Materiaalit ja menetelmät

Tutkimuksen tarkoitus oli tutkia PTF-parametrin käyttäytymistä potilasanalyysissä eri β -parametrin arvoilla sekä muuttamalla FWHM-arvoa simulaatiossa. Lisäksi tarkasteltiin parametrien MBF ja V_a käyttäytymistä samalla vaikutuksella eli kasvattamalla β -parametria ja FWHM-arvoa. Tutkimuksessa keskeistä oli verrata simulaation ja potilasanalyysin tuloksia. Lisäksi simulaatiovaiheessa tehtiin ROI:n

kasvatus, jossa tutkittiin parametrien PTF, MBF ja V_a käyttäytymistä.

3.1 Laitteisto

Tutkimuksessa käytettiin sekä simulaatiossa että potilasanalyysissä lääketieteellisen kuvantamisen kuva-analyysin alustaa Carimasta (Rainio et al. 2023). Carimasta käytettiin PET-, TT- ja MRI-kuvien analysoinnissa sekä mallinnusohjelmana. Sen avulla kuvauskohdetta pystyy tarkastelemaan kolmessa ulottuvuudessa. Carimaksessa on monia toimintoja ja sillä voi mallintaa myös sydänperfuusiota. Ohjelma kykenee mallintamaan dynaamista PET-materiaalia kaikilla lokeromalleilla (1-3). Ohjelma pystyy tunnistamaan myös vasemman kammion sydänlihaksen ja jakamaan sen osiin, jolloin se muodostaa sydämen vasemman kammion visualisoinnin sydänlihaksen pinnasta. [39]

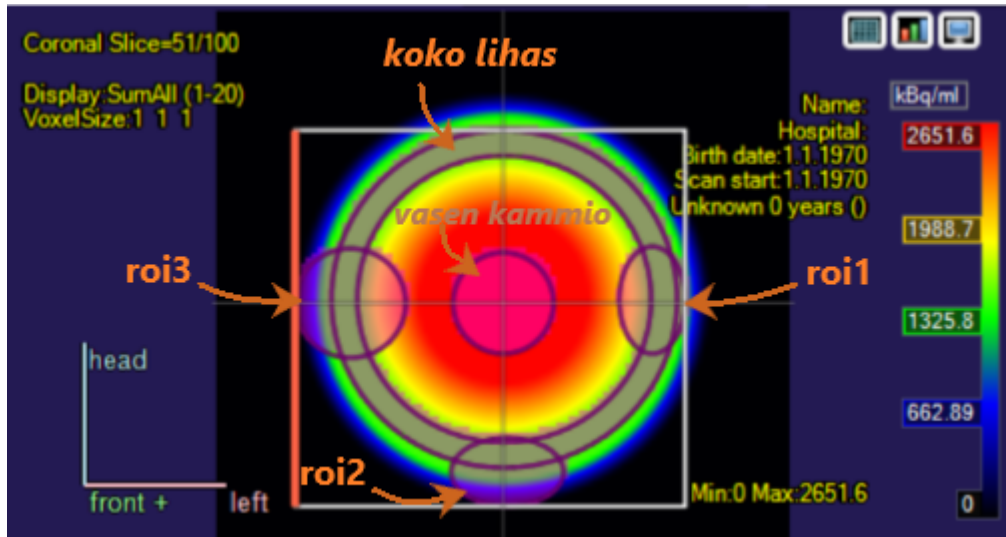
Potilasanalyysin PET-kuvat kuvattiin digitaalisella *Discovery MI PET/TT*-laitteella (DMI-20, GE Healthcare, Milwaukee, Yhdysvallat). DMI-20 kuvantamisalueen leveys on 20 cm. Se koostuu neljästä ilmaisinenrenkaasta. Ilmaisimissa on käytetty pii-valomonistimia sekä LYSO-tuikainetta (lutetium-yttrium oksidorsilikaatti). DMI-20-kuvauslaitteen läheisyydessä sijaitsee $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -annostelija (Hidex Oy, Turku, Suomi). [40]

3.2 Simulaatio

Simulaation ensimmäisessä vaiheessa ajettiin simulaatiokoodit komentokehoteessa (simulaatiokoodi on esitetty liitteessä 1). Jokainen simulaatiokoodin kohta ladattiin komentokehoteessa tietokoneelle järjestyksessä. Simulaatiokoodissa (liitteen 1 toiseksi viimeinen laatikko) valittiin kuvan puoliarvoveveys eli FWHM-arvo. Tutkimuksen simulaatiossa tallennettiin useita eri puoliarvoveveyden arvoja simulaatiokoodilla tietokoneeseen V-tiedostoina.

Seuraavaksi määritettiin *Segment* \rightarrow *Add* \rightarrow *Sphere*-toiminnolla ROI:den paikat

Carimas-ohjelmassa simuloiduille kuville. Simuloidun pallon oli tarkoitus simuloida sydämen vasenta kammiota ja sen lihaskerrosta. Simulaatio tehtiin piirtämällä koko sydänlihaskudoksen kattava ROI ja nimettiin se nimellä *koko lihas*. Piirrettiin seuraava ROI mallinnettavan sydämen keskelle. Nimettiin ROI nimellä *vasen kammio* (engl. *Left ventricular cavity*), jota sen on tarkoitus kuvata. Määritettiin seuraavaksi kolme pientä ROI:ta eli segmenttiä eripuolilta sydänlihasta. Piirrettiin roi1 pallon vasemmalle puolelle, roi2 alas ja roi3 vasemmalle puolelle. ROI:t on määritetty kuvassa 11. Simulaatiossa ROI:den paikat pysyivät vakiona.



Kuva 11: ROI:den sijainnit: roi1 on pieni ROI oikealla, roi2 on pieni ROI alhaalla, roi3 on pieni ROI vasemmalla, *vasen kammio* on ROI keskellä sekä *koko lihas* on suuri lähes ontto ROI.

Ladattiin eri FWHM-arvoilla olevat V-tiedostot Carimukseen. Simulaation tarkoituksena oli määrittää jokaisella eri FWHM-arvolla olevien kuvien simuloidun radioveden ajasta riippuva aktiivisuus (engl. *Time activity curve, TAC*) vakiona pysyvien ROI:den sisällä. FWHM vaikuttaa simulaation kuvanlaatuun. Pienempi FWHM-arvo teki kuvasta tarkemman. Päinvastoin suurempi FWHM-arvo teki kuvasta pehmeämmän. Carimas-ohjelmalla määritettiin jokaiselle eri FWHM-arvon

kuvaajalle TAC, joka tallennettiin DFT-tiedostona. Mallinnuksesta saatiin parametrit V_a , PTF sekä ptMBF (*engl. Perfusable tissue myocardial blood flow*) jokaiselle ROI:lle eri FWHM-arvolla. Poikkeuksena on *vasen kammio*-ROI. *vasen kammio*-ROI:sta saatiin syötefunktion käyrä, jota käytettiin mallinnuksessa kuten yhtälössä 19 on kuvattu. Taulukossa II on esitetty simulaatiossa määritettävät parametrit selityksineen selkeyden vuoksi. Taulukon II ptMBF-parametri on *Perfusable tissue myocardial blood flow*, jota käytetään nimityksenä simulaation MBF-parametrusta [28].

Taulukko II: Parametrit taulukoituna [28]

Parametri	Selitys
V_a	Valtimon veren tilavuus ROI:n tilavuutta kohden [ml/ml]
ptMBF	Veren virtaus perfusoidussa kudoksessa ROI:n sisällä [(ml/min)/g]
PTF	Perfusoidun kudoksen paino ROI:n tilavuutta kohden [g/ml]

Jokaiselle parametrille (V_a , ptMBF ja PTF) piirrettiin kuvaaja FWHM-arvon funktiona. Käyrät piirrettiin jokaiselle määritetylle ROI:lle (roi1, roi2, roi3 ja *koko lihas*).

3.2.1 ROI:n kasvatus

Simulaation ROI:n kasvatus tehtiin muutamalle eri FWHM-arvolle. ROI:n kasvatus tehtiin niille FWHM-arvoille, joilla simulaatio ei päde (FWHM 10, 13 ja 17). ROI:n kasvatus tehtiin Carimas-ohjelmalla *Transform selected VOIs* \rightarrow *Scale* \rightarrow *Front-Back*-toiminnolla. ROI:n kasvatus tapahtui etu-taka -linjan suunnassa, ja ROI:ta kasvatettiin tässä suunnassa 100%:sta kymmenen välein 200%:n asti.

3.3 Potilasanalyysi

Potilasanalyysi tehtiin 20:lle potilaalle, jotka valittiin tutkimukseen satunnaisesti. Kaikille potilaille tehtiin $[O^{15}]H_2O$ -sydänlihaskuvauksen rasituksessa. Potilaiden tarkempi kuvausprotokolla on esitetty lähteessä [40]. Potilaiden radiovedellä tehdyn sydänperfuusiotutkimuksen PET-materiaalille tehtiin Q.Clear-rekonstruktioit seitsemälle eri β -arvolle 100, 200, 300, 400, 600, 800 ja 1000. Jokainen rekonstruktio käsiteltiin Carimas-ohjelmalla. Analyysissä annettiin mallinnuksen alkuarvaukset, jotka iteroituvat loppuarvoon. Mallinnuksen alkuarvot ja asetukset ovat:

flow: 0,5 (ml/(g · min))

V_a : 0,5

PTF: 0,5

P_{value} : 0,9464 ml/g

β : 0,93 ml/ml

Mallinnettava merkkiaine asetettiin kohtaan *water*, joka kuvaa $[O^{15}]H_2O$ käyttäytymistä simulaatiossa. Asetus *flow* kuvaa MBF-parametria. Parametreille *flow*, V_a , PTF, P_{value} ja β (ei liity BSREM-rekonstruktioon) annettiin laatikossa yllä olevat alkuarvaukset. Kohta *Mean of measured data* muutettiin asetukselle *Global*, joka on mallinnuksen segmenttien keskiarvo. Mallinnuksessa ei käytetty potilasmateriaalista kerättyä valtimoverinäytettä, josta saisi johdettua syötefunktion vertaajaa. Tämän takia käytettiin kuvasta johdettua syötefunktiota, jonka takia kohta *Use true input* asetettiin kohtaan *False*. Asetettiin kuvapohjainen syötefunktio säätämällä *LvInput* kohtaan *LvInput*. Mallinnuksen painotuskerroin *Weighting* säädettiin kohtaan *Uniform weighting*.

Mallinnus sovitettiin Carimaksessa ja saatiin neljä eri parametria: MBF, V_a , PTF ja R2. R2 kertoo sovituksen hyvydestä (*engl. Goodness of fit*). Mallinnus laski parametrit jokaiselle 17:sta osiolla sekä globaalit arvot (painotettu keskiarvo)

koko vasemman kammion visualisoinnin osioille. Lisäksi mallinnus laski osioiden painotetun keskiarvon sepelvaltimoalueille LAD, LCX ja RCA.

3.3.1 Tulosten analyysi

MATLAB-ohjelmalla tehtiin kaikille kolmelle parametrille laatikko-janakuvaaja. Laatikon keskellä oleva viiva on mediaani sekä laatikon alareuna kuvaa alaneljännestä ja yläreuna kuvaa yläneljännestä mediaanista. Laatikosta lähtevät janat tai ”viikset” esittävät pienintä ja suurinta arvoa.

Lisäksi MATLAB-ohjelmalla tehtiin *Wilcoxon rank sum*-testi [41] parametreille MBF, PTF ja V_a . *Wilcoxon rank sum*-testistä saatiin p-arvo, joka kertoo kuinka yhteneviä aineiston arvot ovat [42]. *Wilcoxon rank sum*-testissä verrattiin β -arvoa 100, 200, 300, 400, 600 ja 800 β -arvoon 1000. Kyseiset β -parametrin arvot pitivät sisällään kaikkien 20:n potilaan tulokset. *Wilcoxon rank sum*-testi tehtiin parametreille MBF, PTF ja V_a . [41] Testi toistettiin myöhemmin uudelleen samalla tavalla. Erona oli vain, että β -parametrin arvot pitivät sisällään 20 potilaan tuloksen sijasta 19 potilaan tulokset, sillä potilaan 2 tulokset jätettiin pois.

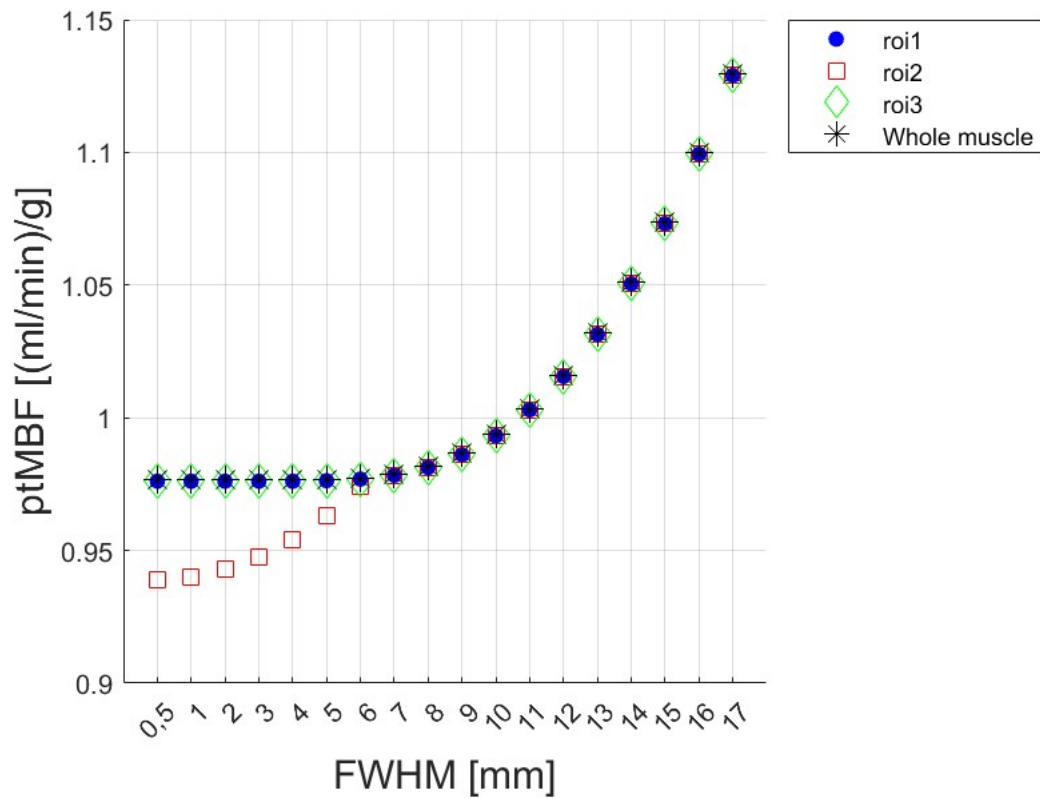
3.3.2 Iskemian luokittelu

Kaikille kahdellekymmenelle potilaille suoritettiin iskemian luokittelun testi. Luokittelu tehtiin sydämen vasemman kammion visualisoinnin sepelvaltimoalueille LAD, LCX ja RCA. Tässä luokittelussa LAD:iin ei laskettu osiota numero 17 mukaan. Luokittelu tehtiin *MATLAB*-koodilla, joka merkitsi kudoksen iskeemiseksi, jos kaksi vierekkäistä osiota olivat molemmat alle MBF-arvon $2,3 \text{ ml/g} \times \text{min}$. Vaihtoehtoisesti koodi merkitsi sepelvaltimon osion tai osiot terveiksi, jos MBF-arvo oli $2,3 \text{ ml/g} \times \text{min}$ tai yli. Luokittelussa katsottiin muuttuvatko LAD:n, LCX:n tai RCA:n luokittelu, kun β -parametrin arvoa kasvatettiin.

4 Tulokset

4.1 Simulaatio

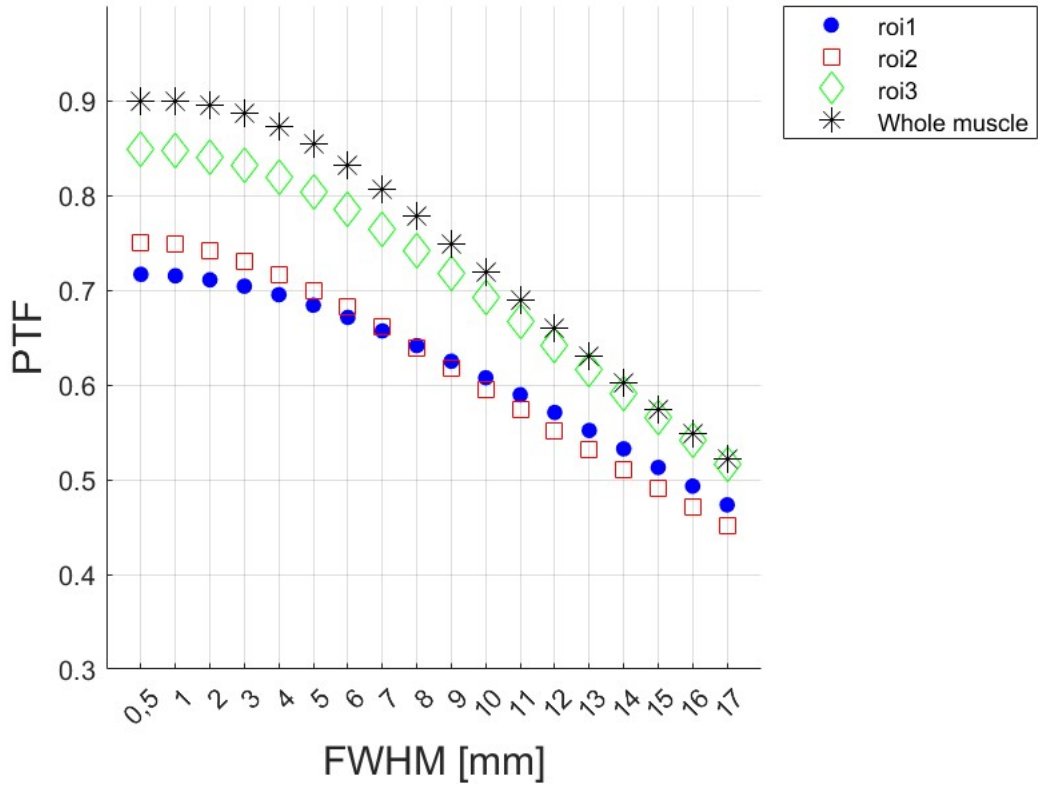
Kuvaajassa 12 on esitetty ptMBF FWHM:n funktiona jokaiselle ROI:lle. Kuvaaja esittää veren virtausta kudoksen sisällä eri FWHM-arvoilla. Jokaisen ROI:n tapauksessa ptMBF-arvo kasvaa FWHM-arvon 10 jälkeen jyrkästi. FWHM-arvo kasvaessa. Poikkeuksena on ROI2, joka käyttäytyy ennalta arvaamattomasti FWHM-arvoon 6 asti ja lähtee sen jälkeen jyrkkään nousuun muiden ROI:den tavoin.



Kuva 12: ptMBF FWHM:n funktiona jokaiselle ROI:lle

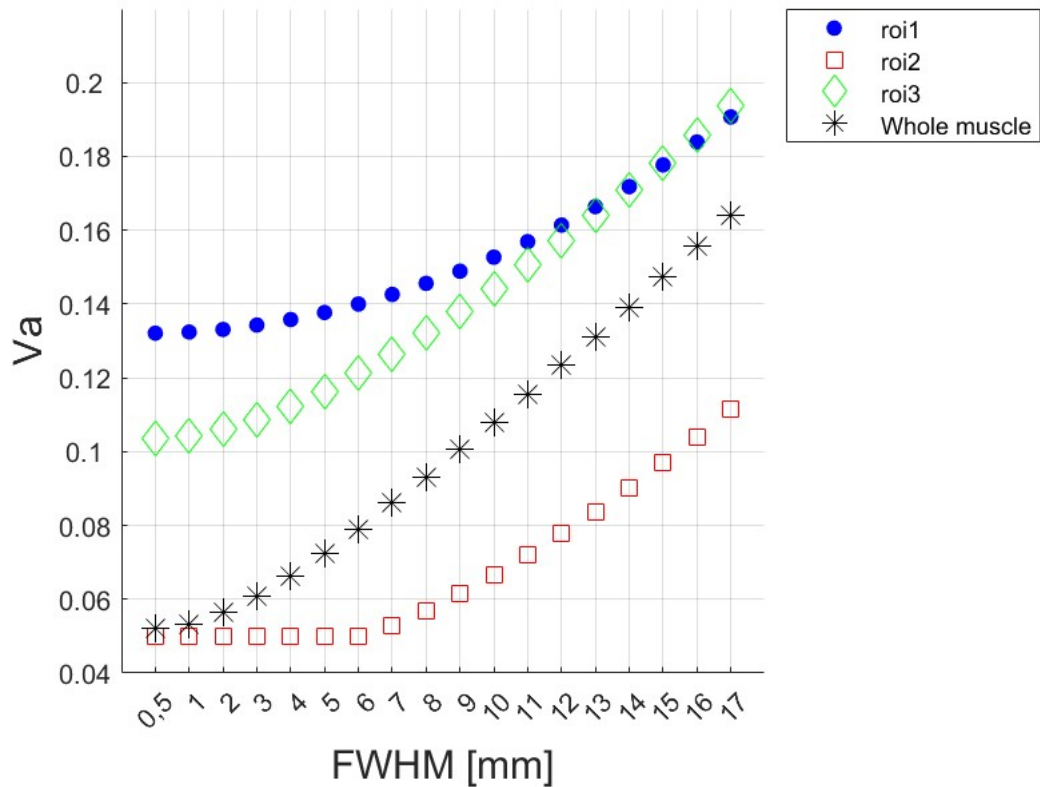
Kuvaajassa 13 on esitetty PTF FWHM:n funktiona jokaiselle ROI:lle. Jokaisella ROI:lla PTF laskee FWHM-arvon kasvaessa. Pienillä FWHM-arvoilla ROI:den PTF-arvojen välillä on eniten hajontaa. FWHM:n kasvaessa PTF-arvot laskevat ja

lähestyvät toisiaan.



Kuva 13: PTF FWHM:n funktiona jokaiselle ROI:lle

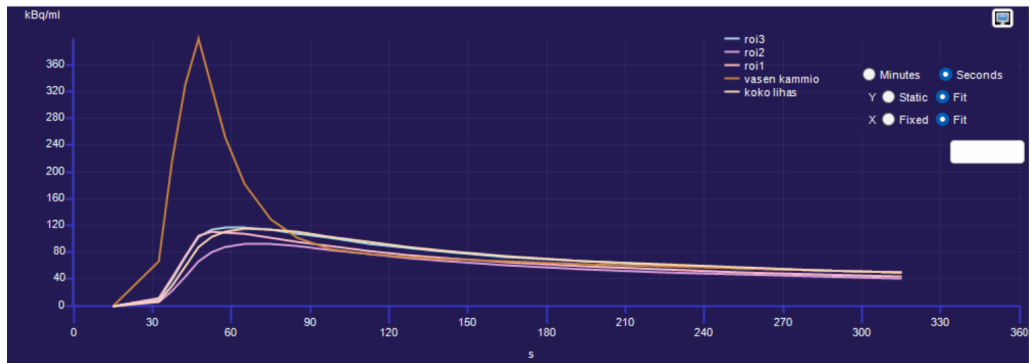
Kuvaajassa 14 on esitetty parametri V_a FWHM:n funktiona. V_a -arvot kasvavat vähän FWHM-arvon funktiona. roi2 pysyy FWHM-arvoon 6 asti lähes vakiona, jonka jälkeen se alkaa kasvamaan. roi1, roi3 ja *koko lihas*-ROI kasvavat samalla tavalla ja ennalta arvattavammin, sillä ne eivät pysy vakiona pitkälle FWHM-arvon funktiona.



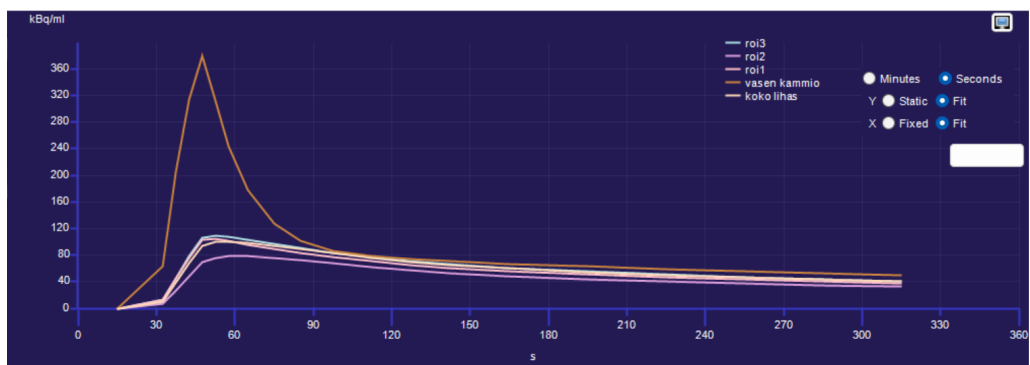
Kuva 14: V_a FWHM:n funktiona jokaiselle ROI:lle

Kuvassa 15 on esitetty ROI:den TAC:t kolmella eri FWHM-arvolla 5, 13 ja 17. Pienillä FWHM-arvoilla kaikkien ROI:den käyrät ovat suurempia kuin suurten FWHM-arvojen tapauksessa. Kuvassa 15a *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuus yltää jopa 400 kBq/ml. Muut ROI:kin yltävät hieman alle 120 kBq/ml aktiivisuuskonsentraatioon asti. Kuvassa 15c FWHM-arvolla 17 *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuuskonsentraatio taas yltää noin 350 kBq/ml ja muut ROI:t noin 100 kBq/ml.

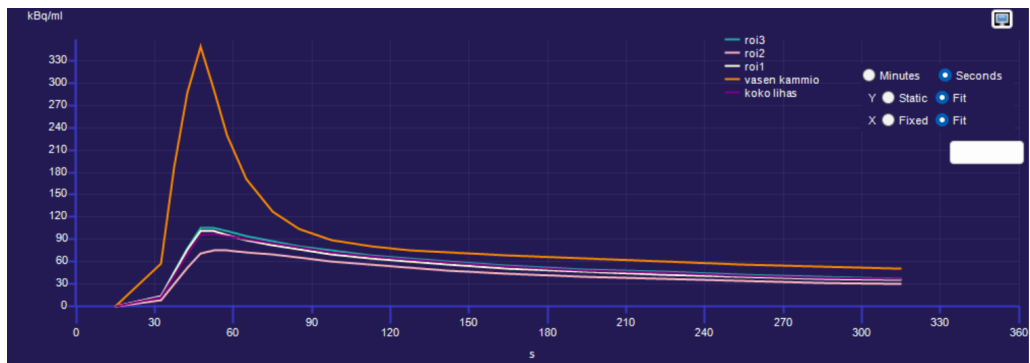
Kuvissa 15 on huomioitavaa *vasen kammio*-käyrän ja muiden ROI:den leikkauskohdat. Kuvassa 15a *vasen kammio*-käyrä leikkaa kaikki ROI:t FWHM-arvolla 5. Kuvassa 15b *vasen kammio*-käyrä on saavuttanut FWHM-arvon 13, jossa se ei enää leikkaa toisia ROI-käyriä. Kuvassa 15c taas *vasen kammio*-käyrä ei leikkaa yhtäkään ROI-käyrää FWHM-arvolla 17.



(a) FWHM-arvolla 5



(b) FWHM-arvolla 13



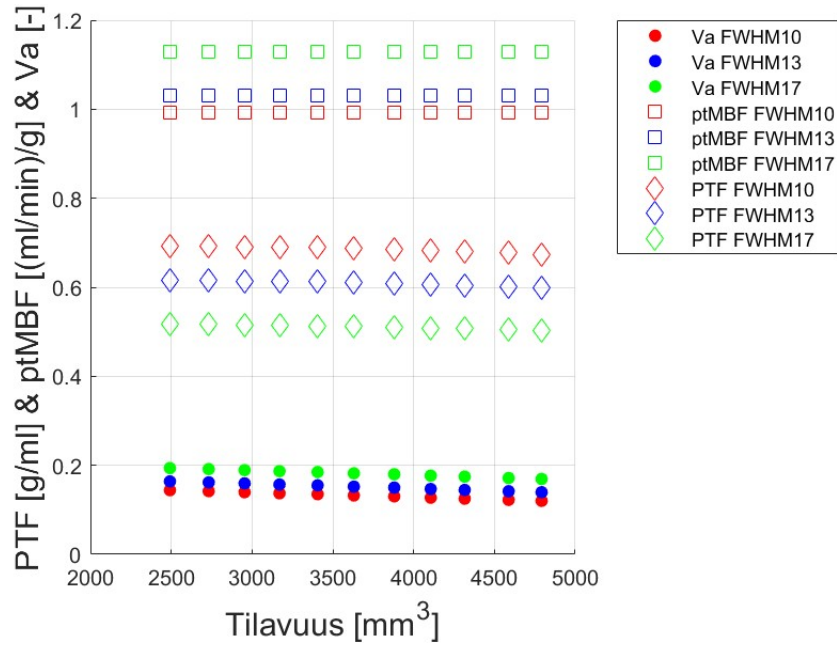
(c) FWHM-arvolla 17

Kuva 15: ROI:den aktiivisuus esitettyinä ajan funktiona eri FWHM-arvoilla.

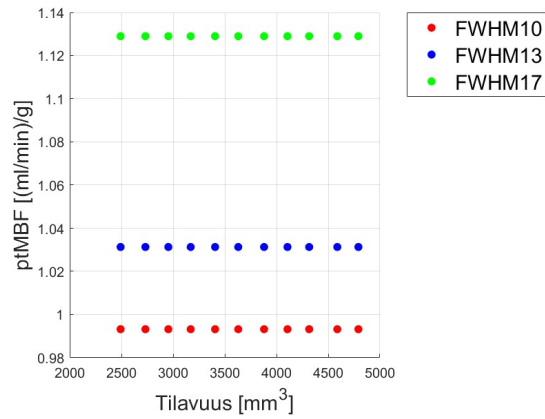
4.1.1 ROI:n kasvatus

Kuvassa 16 on esitetty ROI:n kasvatuksen tulokset parametreille V_a , ptMBF ja PTF ROI:n tilavuuden funktiona. Kuvaajassa ptMBF pysyy muuttumattomana kaikilla kolmella FWHM-arvolla. Parametrit V_a ja PTF laskevat ROI:n tilavuuden kasvaes-

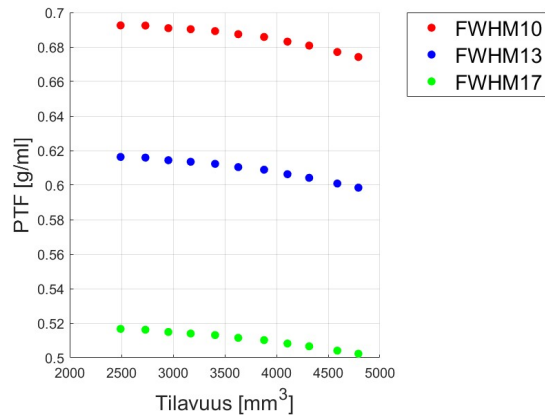
sa. Kaikilla kolmella FWHM-arvolla parametrit laskevat silmämääräisesti saman verran. Tämä nähdään myös kuvista 17a, b ja c, joissa on esitetty parametrien käyttäytyminen yksitellen.



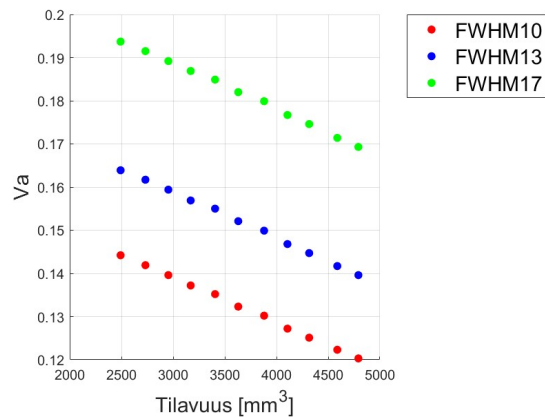
Kuva 16: Parametrit V_a , ptMBF ja PTF esitettynä ROI:n tilavuuden funktiona kolmelle eri FWHM-arvolle 10, 13 ja 17.



(a) Parametrin MBF käyttäytyminen ROI:n kasvatuksessa kolmella eri FWHM-arvolla.



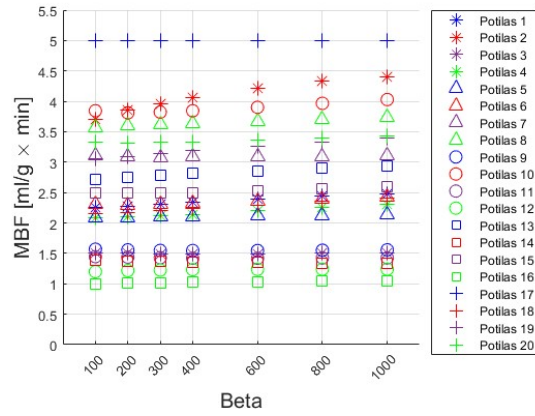
(b) Parametrin PTF käyttäytyminen ROI:n kasvatuksessa kolmella eri FWHM-arvolla.



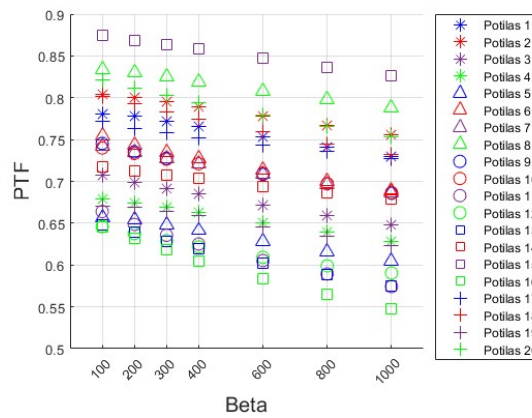
(c) Parametrin V_a käyttäytyminen ROI:n kasvatuksessa kolmella eri FWHM-arvolla.

Kuva 17: MBF, PTF ja V_a käyttäytyminen ROI:ta kasvattamalla FWHM-arvoilla 10, 13 ja 17.

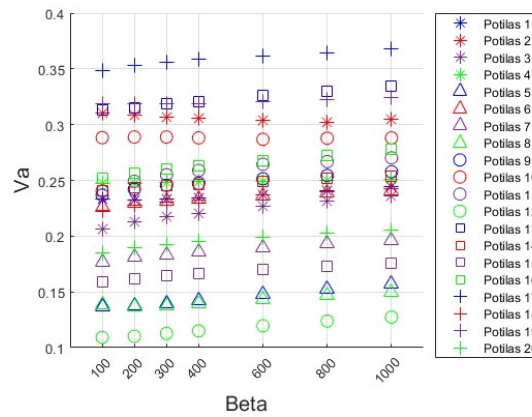
4.2 Potilasanalyysi



(a) MBF esitettyinä β -arvon funktiona.



(b) PTF esitettyinä β -arvon funktiona.

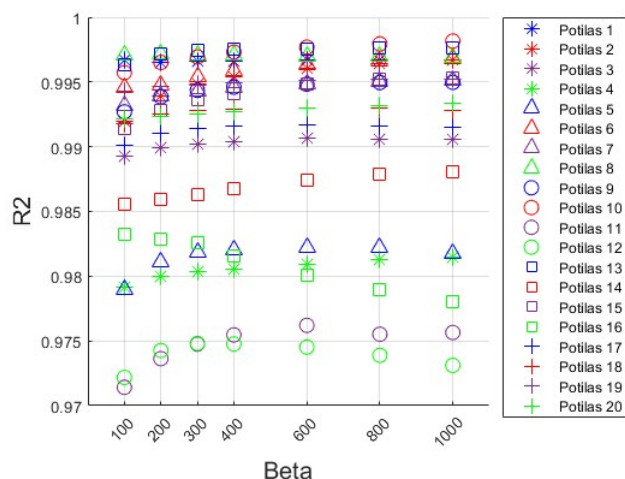


(c) V_a esitettyinä β -arvon funktiona.

Kuva 18: Potilasanalyysin parametrien kuvaajat esitettyinä β -arvon funktiona

Kuvassa 18 on MBF, PTF ja V_a kuvaajat β -arvon funktiona esitetty jokaiselle kahdellekymmenelle potilaalle. Kuvassa 18a MBF pysyy melko muuttumattomana potilailla, joiden MBF-arvo on alle 2 (ml/min)/g. Yli kahden ovat MBF-arvot nousevat loivasti β -arvon kasvaessa. Poikkeuksena on potilas numero 17, jonka MBF-arvot pysyvät muuttumattomina. Potilaan 2 MBF-arvot nousevat jyrkemmin kuin muiden.

Kuvassa 18b on esitetty PTF-arvot samaan tapaan kaikille potilaille kuin kuvassa 18a. Kaikkien potilaiden PTF-arvot laskevat lähes tasaisesti. Kuvassa 18c parametrin V_a :n tapauksessa jokaisen potilaan arvot nousevat, mutta nousut vakaantuvat suurilla β -arvoilla 800 ja 1000. Poikkeuksena on edelleen potilas 2, jonka V_a -arvo on pienemmillään β -arvolla 800.

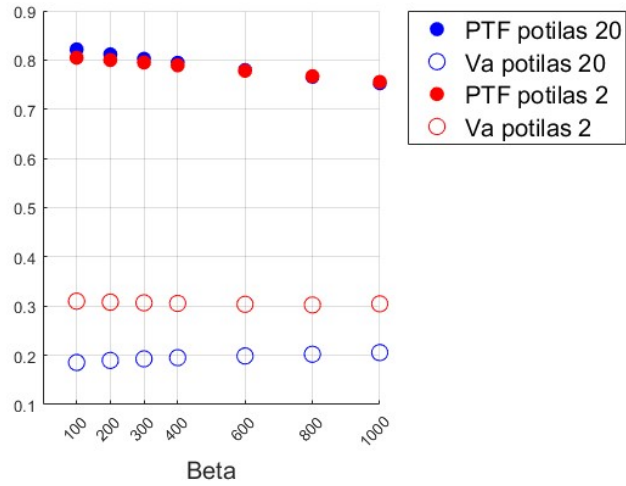


Kuva 19: Sovituksen hyvyys esitettynä β -arvon funktiona.

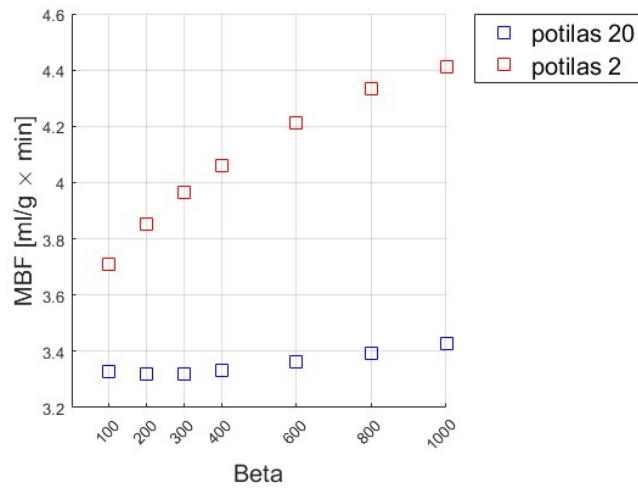
Mallin sovituksen hyvyys (R^2) on esitetty kuvassa 19. Kaikki sovitukset ovat yli 0,97. Suurin osa potilaiden sovituksista on yli 0,99 ja vain kuuden potilaan mallin sovitus on vähän alle tämän.

Kuvat 20a ja 20b esittävät PTF:n, V_a :n ja MBF:n käyttäytymistä potilaille 2 ja 20. Kuvaajien on tarkoitus näyttää, kuinka potilaan 2 tulokset poikkeavat “mallipotilaan” eli potilaan 20 tuloksista. PTF ja V_a molemmilla potilailla käyttäytyvät samalla tavalla ja ovat samaa suuruusluokkaa. Kuvassa 20b MBF poikkeaa tästä,

sillä potilaan 2 MBF-arvot nousevat huomattavan paljon verrattuna potilaan 20 MBF-arvoihin β -arvon funktiona.



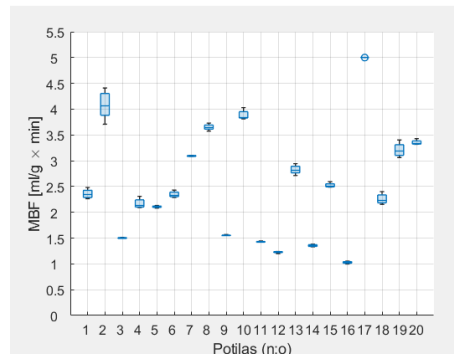
(a) Potilaiden 2 ja 20 PTF ja V_a esitettynä β -arvon funktiona.



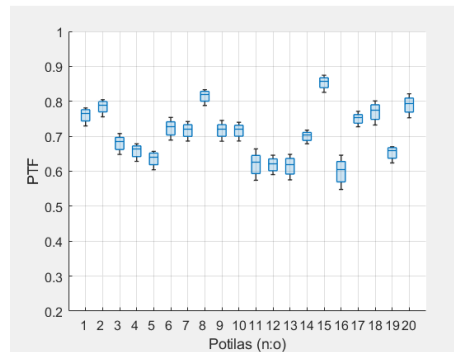
(b) Potilaiden 2 ja 20 MBF esitettynä β -arvon funktiona.

Kuva 20: Potilaiden 2 ja 20 tuloksien vertailu.

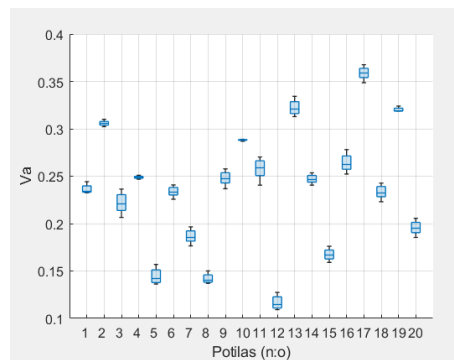
4.2.1 Tulosten analyysi



(a) MBF esitettynä jokaiselle potilaalle laatikko-janakuvaajana.



(b) PTF esitettynä jokaiselle potilaalle laatikko-janakuvaajana.



(c) V_a esitettynä jokaiselle potilaalle laatikko-janakuvaajana.

Kuva 21: Potilasanalyysin laatikko-janakuvaajat esitettynä.

Kuvassa 21 on laatikko-janakuviot jokaiselle potilaalle kaikille kolmelle parametrille. Kuvasta 21a nähdään, että MBF-arvon vaihtelu on hyvin pientä ääriarvojen suhteen. Kuvasta nähdään myös, että iskeemisten potilaiden MBF-arvojen vaihtelu on vielä pienempää. Myös PTF-arvojen vaihtelu on hyvin tasaista potilaiden välillä kuvassa 21b sekä myös V_a -arvojen tapauksessa kuvassa 21c. Potilaan 2 kohdalla kuvassa 21a MBF-arvojen hajonta on suurempaa kuin muilla potilailla.

Taulukoissa III ja IV on esitetty p-arvot kolmelle parametrille. Tulos on tilastollisesti merkittävä, jos p-arvo on alle 0,05. p-arvon laskemisessa on käytetty kaikkien 20 potilaan tuloksia sekä toisessa taulukossa 19 potilaan tuloksia, koska potilas 2 on poistettu joukosta. Taulukosta III huomataan, että p-arvo kasvaa, mitä lähemmäksi vertailtavat β -arvot tulevat toisiaan. Tilastollisesti merkittävä ero havaittiin PTF:n tapauksessa β -arvojen 100 ja 1000 sekä 200 ja 1000 välillä.

Taulukko III: p-arvot taulukoituna parametreille MBF, PTF ja V_a kaikkien potilaiden tapauksessa.

Mittaus	p-arvo MBF	p-arvo PTF	p-arvo V_a
$\beta 100$ vs. $\beta 1000$	0,6456	0,0360	0,3507
$\beta 200$ vs. $\beta 1000$	0,6456	0,0411	0,4570
$\beta 300$ vs. $\beta 1000$	0,6651	0,0909	0,5609
$\beta 400$ vs. $\beta 1000$	0,7150	0,2085	0,5792
$\beta 600$ vs. $\beta 1000$	0,7353	0,3235	0,6359
$\beta 800$ vs. $\beta 1000$	0,7868	0,5428	0,7353

Taulukossa IV on esitetty parametrien p-arvot samaan tapaan kuin edellisessä, mutta potilaan 2 tulokset on poistettu joukosta. Tässäkin p-arvot ovat PTF:n tapauksessa tilastollisesti merkittävät väleillä 100 ja 1000 sekä 200 ja 1000. Potilaan 2 tulosten poistaminen ei kasvattanut p-arvoa, joten tilastollinen merkittävyys johtuu

muusta kuin potilaan 2 tuloksista.

Taulukko IV: p-arvot taulukoituna parametreille MBF, PTF ja V_a . Parametrit sisältävät kaikki muut potilaat lukuunottamatta potilasta 2.

Mittaus	p-arvo MBF	p-arvo PTF	p-arvo V_a
$\beta 100$ vs. $\beta 1000$	0,6720	0,0356	0,3069
$\beta 200$ vs. $\beta 1000$	0,6509	0,0410	0,4137
$\beta 300$ vs. $\beta 1000$	0,6720	0,0961	0,5207
$\beta 400$ vs. $\beta 1000$	0,7043	0,2201	0,5398
$\beta 600$ vs. $\beta 1000$	0,7261	0,3209	0,6197
$\beta 800$ vs. $\beta 1000$	0,7815	0,5398	0,7261

4.2.2 Iskemian luokittelu

Iskemian luokittelussa yhteensä neljän potilaan sepelvaltimoalueiden (LAD, LCX ja RCA) tulokset muuttuvat. Nämä potilaat ovat potilas numero 1, 6, 15 ja 18. Potilaan LAD:in luokittelu muuttuu β -arvojen 600-800 välissä, mutta LCX ja RCA eivät muuttuneet. Potilaan 6 LAD:in luokittelu muuttuu β -arvojen 800-1000 välissä. Potilaan 15 tapauksessa sekä LAD:in ja LCX:n luokittelu muuttuvat β -arvon 800-1000 välissä samalla kun RCA ei muutu. Tällöin potilaan 15 sepelvaltimotaudin luokittelu muuttuu. Potilaalla 18 LCX:n luokittelu muuttuu β -arvon 400-600 välissä, mutta LAD ja RCA eivät muuttuneet.

5 Pohdinta

Työssä tutkittiin parametrien MBF sekä erityisesti PTF ja V_a käyttäytymistä simulaatiossa ja potilasanalyysissä. Lisäksi tehtiin ROI:n kasvatus roi3:lle sekä tutkittiin, voiko β -parametrin kasvatus muuttaa potilaan sydänlihaskudoksen luokittelua.

5.1 Simulaatio

Carimas-ohjelmalla tehdyllä sydämen vasemman kammion ja sydänlihaskudoksen simulaatiolla saadaan kolmen parametrin (V_a , ptMBF ja PTF) arvot ROI:lle. Parametrien muutos FWHM-arvoa muutettaessa selittyy simulaatiokuvan muuttumisella epätarkaksi, koska FWHM vaikuttaa kuvan tarkkuuteen. PET-kuvissa suuremmilla arvoilla FWHM tekee kahden kudoksen tai kudoksen ja taustan rajapinnan epäselväksi. Vastaavasti pienemmillä FWHM-arvoilla rajapinnat tulee tarkemmaksi ja helpommin erottuvaksi.

MBF-kuvaajat käyttäytyvät samalla tavalla simulaatiossa ja potilasanalyysissä. Simulaation kuvaajassa 12 FWHM-arvon 10 jälkeen alkaa käyrä nousta jyrkästi. FWHM-arvon 10 jälkeen simulaatio ei enää päde. Sen näkee myös TAC-kuvaajista, jossa FWHM-arvolla 13 *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuus ei siirry oikean sydämen tapaan eteenpäin. MBF-arvo nousee FWHM-arvon laskiessa lievästi.

Suurilla FWHM-arvoilla parametrin V_a kasvaminen selittyy simulaation kuvan muuttumisella epätarkaksi. Epätarkaksi muuttumisen takia aktiivisuutta vuotaa mallinnettuun sydänlihakseen ja siten aktiivisuutta päättyy myös ROI:den (yleisesti mikä tahansa ROI) alueelle. Epätarkaksi muuttumisen takia aktiivisuutta vuotaa *vasen kammio*-alueelta muiden ROI:den alueelle, jolloin yhtälön 13 $ROI_{\text{vasen kammio}}$ kasvaa, mikä aiheuttaa parametrin V_a kasvamisen.

Simulaation roi2 käyttäytyy poikkeavasti parametrien ptMBF ja V_a tapauksessa. Kyseinen ROI on piirretty sydänlihaskudoksen alueen reunalle, jossa osa ROI:n alueesta on taustan puolella. Taustan vaikutus tulee tällöin suuremmin esille. FWHM-arvon kasvaessa myös kuva keskiarvoistuu ja leviää. Leviäminen tapahtuu myös roi2:n sisällä, jolloin kuvan osuus ROI:n alasta kasvaa taustaan nähden ja roi2 alkaa käyttäytymään samalla tavalla kuin muut simulaation ROI:t.

Kuvassa 15c FWHM-arvolla 17 *vasen kammio*-käyrä ei leikkaa yhtäkään muuta käyrää. Aktiivisuus ei silloin saavuta yhtäkään ROI:ta. Tämä tarkoittaa, ettei

kaikki *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuus siirry eteenpäin sydänlihaksessa sijaitseville ROI:lle. Aktiivisuutta siirtyy kyllä eteenpäin, mutta syötefunktion eli *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuus ei saavuta toisia ROI:ta samaan tapaan kuin pienten FWHM-arvojen tapauksessa. Tämä tilanne ei ole fysiologisesti mahdollinen ja ennakkoodotukset lokeromallin kannalta eivät täyty. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -merkkiaineen tasapainotilannetta sydänlihaskudoksen ja valtimoveren välillä ei muodostu FWHM-arvoilla, joilla simulaatio ei päde. Aktiivisuuden tulisi saavuttaa toiset ROI:t, jotta se käyttäytyisi oikean sydämen tapaan kuljettaen vasemmasta kammioista aktiivisuutta eteenpäin sydänlihakselle. Kuvassa 15b ei tapahdu tasapainotilannetta, sillä *vasen kammio*-käyrä ei saavuta muiden ROI:den käyriä.

Epätarkalla kuvalla aktiivisuutta katoaa kappaleen mustaan taustaan. Jos *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuus siirtyisi tavalliseen tapaan muihin ROI:den osiin, sen aktiivisuus pienenesi enemmän. *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuus pienenee tavalliseen tapaan FWHM-arvoilla, joilla simulaatio pätee, mutta sen aktiivisuus ei pienene samassa suhteessa muihin ROI:hin verrattuna. *vasen kammio*-ROI:n aktiivisuuden pieneneminen voidaan havaita vertailemalla *vasen kammio*-käyrää kuvassa 15a ja kuvassa 15c. Kuvan 15c *vasen kammio*-ROI:hin jää siis suurempi aktiivisuus kuin kuvan 15a *vasen kammio*-ROI:hin ja aktiivisuuden pienenemiseen kuluu enemmän aikaa.

5.1.1 ROI:n kasvatus

ROI:n kasvatuksen tulokset ovat yhteneviä tutkimuksen [34] kanssa. Verrattavassa [34] tutkimuksessa PTF-parametri laskee ROI:n kasvaessa. Parametri MBF taas vakaantuu ROI:n kasvaessa. ROI:n kasvatus tehtiin FWHM-arvoilla, joilla simulaatio ei päde. ROI:n kasvatus olisi voinut tehdä myös eri ROI:lle ja pienemmällä FWHM-arvoilla, joilla simulaatio pätee.

5.2 Potilasanalyysi

Potilasanalyysin tutkimus pohjautuu lähteen [19] *analysis 1* -kohdan tutkimukseen. Lähteen [19] saadut tulokset parametreille MBF ja PTF ovat yhteneviä tässä tutkimuksessa saatujen tuloksien kanssa. Tulosten vertailuun tutkimuksen [19] tulosten kanssa voi vaikuttaa kuitenkin se, että kyseinen tutkimus on toteutettu tarkastelemalla parametreja sepelvaltimoalueittain. Lisäksi kyseisessä tutkimuksessa on käytetty eri tietokoneohjelmaa mallinnuksessa.

Mallin sovituksen hyvyys (R^2) on kaikilla potilailla yli 0,97. Mallin sovituksen hyvyys paranee lähes kaikilla potilailla β -arvon kasvaessa, mutta huononee vain vähän pienellä osalla potilaista.

Lähteen [34] ROI:n kasvatus luo saman vaikutuksen kuin FWHM- tai β -arvon kasvattaminen, ja siksi lähteen [34] parametrien MBF ja PTF tuloksia voidaan verrata tähän tutkimukseen. Tämän tutkimuksen niin simulaation kuin potilasanalyysin tulokset mukailevat lähteen [34] ilmoitettuja tuloksia.

5.2.1 Tulosten analyysi

Potilasanalyysin potilas numero 2 MBF-parametri käyttäytyy muiden potilaiden MBF-arvoon nähden poikkeavasti. Sillä on epätavallisen suuri MBF-arvojen hajonta verrattuna toisiin potilaisiin. Poikkeavan käyttäytymisen vuoksi voidaan olettaa potilaan 2 mittauksessa olleen teknisiä häiriötä, sillä potilaan 2 sydänperfuusiokuvia katsomalla huomataan, ettei sydämeen päätenyt aktiivisuus lähde leviämään sydämessä tavalliseen tapaan.

5.2.2 Iskemian luokittelu

β -parametrin kasvattaminen muuttaa parametreja MBF, PTF ja V_a . Merkittävintä näistä on MBF muuttuminen, koska potilaan sydänlihaksen iskemia luokitellaan MBF-arvon perusteella. Tuloksista huomataan, että potilaiden luokittelu voi muut-

tua β -parametria kasvattaessa. Tämä todistaa sen, että β -parametrin kasvattaminen voi muuttaa potilaan luokittelua.

5.3 PTF-parametri

PTF-parametrin etuna on, että se voidaan merkkiainetta $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ käyttämällä todella määrittää toisin kuin muiden sydänlihakseen kertyvien merkkiaineiden tapauksessa [43]. PTF-arvo muuttuu sydänlihaksen paksuuden, sydänlihaksen liikkeen ja PET-kuvan resoluution muuttuessa [43].

Parametri MBF pääasiassa nousee loivasti FWHM- tai β -arvon pienetessä, kun taas PTF laskee jyrkemmin. PTF on herkempi parametri kuin MBF.

Parametrin PTF p-arvo on tilastollisesti merkittävä, kun verrataan β -arvon 100 ja 200 tuloksia β -arvoon 1000, sillä p-arvon tulos on alle 0,05. Sama tulos saadaan myös p-arvoilla, joista on poistettu potilaan 2 mittaukselliset. p-arvo pysyy silti tilastollisesti merkittävänä.

6 Johtopäätökset

Simulaatio ja potilasanalyysi käyttäytyvät samalla tavalla kaikkien parametrien MBF, PTF ja V_a tapauksessa, kun simulaation FWHM-arvoa ja potilasanalyysissä Q.Clear-rekonstruktion β -arvoa muutetaan. Poikkeuksena on MBF, jossa simulaatio vastaa potilasanalyysiä vain, kun FWHM-arvo on 10 tai alle.

PET-kuvan FWHM-arvon tai Q.Clear-rekonstruktion β -arvon muuttaminen vaikuttaa MBF-arvoon. Q.Clear-rekonstruktion β -parametrin arvon kasvattaminen voi muuttaa luokittelun, kuten nähtiin potilaiden numero 1, 6, 15 ja 18 tapauksessa.

Parametrit MBF ja V_a nousevat FWHM-arvon tai β -parametrin kasvaessa. FWHM-arvon tai β -parametrin kasvattaminen pienentää PTF-parametrin arvoa. Tilastollisesti merkittäviä arvoja löydettiin vain PTF:n tapauksessa, kun vertailtiin keskenään

β -arvoja 100 ja 1000 sekä 200 ja 1000.

Viitteet

- [1] T. Janatuinen, J. Kemppainen, *PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti*, Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim, 2020;136(9):1062-7
- [2] PhD Gopal B. Saha, *Basics of PET Imaging*, Springer, Department of Molecular and Functional Imaging, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, 2005
- [3] S. Klemola, STUK *Säteily- ja ydinturvallisuus; Säteilyn ilmaisimet*, 2002 - 2009
- [4] Kersting D, Jentzen W, Fragoso Costa P, Sraieb M, Sandach P, Umutlu L, Conti M, Zarrad F, Rischpler C, Fendler WP, Herrmann K, Weber M. *Silicon-photomultiplier-based PET/CT reduces the minimum detectable activity of iodine-124*. Sci Rep. 2021 Sep 1;11(1):17477. doi: 10.1038/s41598-021-95719-8. PMID: 34471170; PMCID: PMC8410931.
- [5] Rogasch, J.M.M.; Hofheinz, F.; van Heek, L.; Voltin, C.-A.; Boellaard, R.; Kobe, C. *Influences on PET Quantification and Interpretation*. Diagnostics 2022, 12, 451. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020451>
- [6] Gundacker S, Heering A. *The silicon photomultiplier: fundamentals and applications of a modern solid-state photon detector*. Phys Med Biol. 2020 Aug 21;65(17):17TR01. doi: 10.1088/1361-6560/ab7b2d. PMID: 32109891.
- [7] <https://depts.washington.edu/imreslab/from%20old%20SITE/pet_intro/>, luettu 1.8.2023
- [8] Oliver JF, Rafecas M (2016) *Modelling Random Coincidences in Positron Emission Tomography by Using Singles and Prompts: A Comparison Study*. PLoS ONE 11(9): e0162096. doi:10.1371/journal.pone.0162096
- [9] <<http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/sinogram.html>>, luettu 3.4.2023
- [10] Fahey FH. *Data acquisition in PET imaging*. J Nucl Med Technol. 2002 Jun;30(2):39-49. PMID: 12055275.
- [11] Filipović M, Comtat C, Stute S. *Time-of-flight (TOF) implementation for PET reconstruction in practice*. Phys Med Biol. 2019 Nov 26;64(23):23NT01. doi: 10.1088/1361-6560/ab4f0b. PMID: 31627195.
- [12] Tom K, Lewellen. *Time-of-Flight PET*, Seminars in Nuclear Medicine, Vol XX-VIII, No 3 (July), 1998: pp 268-275.
- [13] Wells, R.G., deKemp, R.A. Does time-of-flight improve image quality in the heart?. J. Nucl. Cardiol. 26, 413–416 (2019).
- [14] Tong S, Alessio AM, Kinahan PE. *Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges*. Imaging Med. 2010 Oct 1;2(5):529-545. doi: 10.2217/iim.10.49. PMID: 21339831; PMCID: PMC3039307.

- [15] D.L. Bailey, J.L. Humm, A. Todd-Pokropek, A. van Aswegen *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*, International atomic energy agency, Vienna, 2014
- [16] S Ross, *Q.Clear*, GE Healthcare, DOC1474189, Rev 3, 2014
- [17] Chen, H., He, J., Ma, L., Pan, L., Liu, J., Zhang, Q. (2013). *A Simple Calculation of System Matrix for Image Reconstruction Based on the GATE Simulation*. In: Long, M. (eds) World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China. IFMBE Proceedings, vol 39. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29305-4_279
- [18] Zhu YM. *Ordered subset expectation maximization algorithm for positron emission tomographic image reconstruction using belief kernels*. J Med Imaging (Bellingham). 2018 Oct;5(4):044005. doi: 10.1117/1.JMI.5.4.044005. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30840752; PMCID: PMC6248260.
- [19] Nordström, J., Lindström, E., Kero, T. et al. *Nordström, J., Lindström, E., Kero, T. et al. Influence of image reconstruction on quantitative cardiac 15O-water positron emission tomography. J. Nucl. Cardiol. 30, 716–725 (2023).* <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03075-5>. J. Nucl. Cardiol. 30, 716–725 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03075-5>
- [20] Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. *Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System*. J Nucl Med. 2015 Sep;56(9):1447-52. doi: 10.2967/jnumed.115.159301. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26159585; PMCID: PMC4558942.
- [21] Mathews AJ, Li K, Komarov S, Wang Q, Ravindranath B, O’Sullivan JA, Tai YC. *A generalized reconstruction framework for unconventional PET systems*. Med Phys. 2015 Aug;42(8):4591-609. doi: 10.1118/1.4923180. PMID: 26233187; PMCID: PMC4506302.
- [22] Wu Z, Guo B, Huang B, Zhao B, Qin Z, Hao X, Liang M, Xie J, Li S, *Does the beta regularization parameter of bayesian penalized likelihood reconstruction always affect the quantification accuracy and image quality of positron emission tomography computed tomography?* J Appl Clin Med Phys. 2021 Mar;22(3):224-233. doi: 10.1002/acm2.13129. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683004; PMCID: PMC7984479.
- [23] Miwa, K., Yoshii, T., Wagatsuma, K. et al. *Impact of γ factor in the penalty function of Bayesian penalized likelihood reconstruction (Q.Clear) to achieve high-resolution PET images*. EJNMMI Phys 10, 4 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00527-w>
- [24] Lin E, Alessio A. *What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT?* J Cardiovasc Comput Tomogr. 2009 Nov-

- Dec;3(6):403-8. doi: 10.1016/j.jcct.2009.07.003. Epub 2009 Jul 30. PMID: 19717355; PMCID: PMC4752333.
- [25] Magdy M. Khalil *Basic Science of PET Imaging*. Springer, Cairo, Egypt, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-40070-9
- [26] Huo, L., Li, N., Wu, H. et al. *Performance evaluation of a new high-sensitivity time-of-flight clinical PET/CT system*. EJNMMI Phys 5, 29 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0229-4>
- [27] <http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_radiowater.html>, luettu 14.3.2023
- [28] Iida H, Rhodes CG, de Silva R, Araujo LI, Bloomfield PM, Lammertsma AA, Jones T. *Use of the left ventricular time-activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography*. J Nucl Med. 1992 Sep;33(9):1669-77. PMID: 1517842.
- [29] V. Oikonen. *Model equations for myocardial perfusion studies with [15O]H2O PET*, Turku PET Centre Modelling report TPCMOD0005 2002-09-03
- [30] Sohn, Jae Ho MD, MS*; Behr, Spencer C. MD*; Hernandez Pampaloni, Miguel MD, PhD*; Seo, Youngho PhD*,†,‡. *Quantitative Assessment of Myocardial Ischemia With Positron Emission Tomography*. Journal of Thoracic Imaging 38(4):p 247-259, July 2023. | DOI: 10.1097/RTI.0000000000000579
- [31] <<https://huslab.fi/ohjekirja/21836.html>>, luettu 14.9.2023
- [32] Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A, Raijmakers PG, Lammertsma AA, Heymans MW, Kajander SA, Pietilä M, James S, Sörensen J, Knaapen P, Knuuti J. *Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H2O PET imaging*. J Am Coll Cardiol. 2014 Oct 7;64(14):1464-75. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.069. PMID: 25277618.
- [33] Ziadi MC. *Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis*. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Apr;7(2):206-218. doi: 10.21037/cdt.2017.04.10. PMID: 28540215; PMCID: PMC5422840.
- [34] Iida H, Kanno I, Takahashi A, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Ono Y, Shishido F, Inugami A, Tomura N, et al. *Measurement of absolute myocardial blood flow with H215O and dynamic positron-emission tomography. Strategy for quantification in relation to the partial-volume effect*. Circulation. 1988 Jul;78(1):104-15. doi: 10.1161/01.cir.78.1.104. Erratum in: Circulation 1988 Oct;78(4):1078. PMID: 3260151.

- [35] Sciagrà R, Lubberink M, Hyafil F, Saraste A, Slart RHJA, Agostini D, Nappi C, Georgoulas P, Bucerius J, Rischpler C, Verberne HJ; Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Apr;48(4):1040-1069. doi: 10.1007/s00259-020-05046-9. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33135093; PMCID: PMC7603916.
- [36] <http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_18f-fdg.html>, luettu 14.8.2023
- [37] Termeer, Maurice & Bescós, Javier & Breeuwer, Marcel & Vilanova, Anna & Gerritsen, Frans & Gröller, Eduard & Nagel, Eike. (2010). *Patient-Specific Mappings between Myocardial and Coronary Anatomy*. Dagstuhl Follow-Ups. 1.
- [38] <<https://www.pmod.com/files/download/v34/doc/pcardp/3615.htm>>, luettu 12.6.2023
- [39] Rainio, O., Han, C., Teuho, J. et al. *Carimas: An Extensive Medical Imaging Data Processing Tool for Research*. *J Digit Imaging* 36, 1885–1893 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10278-023-00812-1>
- [40] Siekkinen R, Han C, Maaniitty T, Teräs M, Knuuti J, Saraste A, Teuho J. *A retrospective evaluation of Bayesian-penalized likelihood reconstruction for $[^{15}\text{O}]/\text{H}_2\text{O}$ myocardial perfusion imaging*. *J Nucl Cardiol*. 2023 Aug;30(4):1602-1612. doi: 10.1007/s12350-022-03164-5. Epub 2023 Jan 19. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2023 Mar 17;: PMID: 36656496; PMCID: PMC10371909.
- [41] <<https://se.mathworks.com/help/stats/ranksum.html#bti4z5t>>, luettu 6.9.2023
- [42] <<https://www.tilastokunto.fi/p-arvon-merkitys-ja-virhekasitukset/>>, luettu 25.10.2023
- [43] deKemp, R.A. *Toward improved standardization of PET myocardial blood flow*. *J. Nucl. Cardiol*. 30, 1297–1299 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03324-1>

Liite [1]

```
fit2dat -c=0,600,1 radiowater.fit radiowater.dat  
tactime -nogap radiowater.dat 30 radiowater.tac
```

```
b2t_h2o -nosub -fpt radiowater.tac 100 0.91 1 10 50 myocardium.tac
```

```
tacadd -ovr temp.tac myocardium.tac  
tacadd temp.tac radiowater.tac  
simframe -sec temp.tac frames.dat mbfsim.tac
```

```
simimyoc -fwhm=0 -diameter=50 -thickness=10 -diamin=1  
-dim=100 -pxlsize=1 mbfsim.tac mbfsim1.v
```

```
simimyoc -fwhm=0 -diameter=50 -thickness=10 -diamin=0.6 -dim=100  
-pxlsize=1 mbfsim.tac mbfsim2.v
```

```
simimyoc -3D -fwhm=10 -diameter=50 -thickness=10 -diamin=0.6  
-dim=100 -pxlsize=1 mbfsim.tac mbfsim3.v
```

```
fitmbf -beta=0.95 mbfsim_carimas.dft lvcav whole mbfsim_results.res
```