

Radiovesigeneraattoreiden tuottamien boluskäyrien mittausepävarmuus

Pro Gradu
Turun yliopisto
Fysiikka
2024
LuK Milja Siikonen
Tarkastajat:
Dos. Matti Murtomaa
FT Reetta Siekinen
Dos. Jarmo Teuvo

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

TURUN YLIOPISTO
Fysiikan ja tähtitieteen laitos

Siikonen, Milja Radiovesigeneraattoreiden tuottamien boluskäyrien mittausepävarmuus

Pro Gradu, 62 s., 2 liites.
Fysiikka
Heinäkuu 2024

Radiovesi, eli radioaktiivisen veden $^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ja fysiologisen suolaliuoksen seos, on Turun PET-keskuksessa yleisesti käytössä sydänlihaksen verenvirtauksen tutkimuksissa. On havaittu, että yksi sydänlihaksen verenvirtausta kuvaavien arvojen epävarmuustekijöistä saattaa olla boluskäyrän muoto, mutta sen epävarmuutta ei ole tarkemmin arvioitu. Boluskäyrä kuvaa potilaaseen injisoitavan radioveden aktiivisuutta infuusion aikana. Boluksena annettava radiovesi injisoidaan kerta-annoksena lyhyen ajan kuluessa.

Tässä tutkimuksessa tehtiin mittausepävarmuusarvio PET-keskuksen radiovesigeneraattoreiden (Hidex Oy, Turku, Suomi) tuottamille boluskäyriille. Mittausepävarmuusarviossa otettiin huomioon boluskäyrien toistettavuus ja uusittavuus, ja se laskettiin kullekin radiovesigeneraattorille erikseen, jolloin pystytään esimerkiksi arvioimaan, kannattaisiko sama potilas tutkia aina käyttäen samaa radiovesigeneraattoria.

Mittausepävarmuusarviota varten mitattiin 12 boluskäyrää PET-keskuksen neljällä radiovesigeneraattorilla. Toistomittaukset pidettiin mahdollisimman yksinkertaisina, ja häiriötekijät pyrittiin minimoimaan. Mittausepävarmuusarvio tehtiin viidelle boluskäyrien muotoa kuvaavalle suurelle, sekä kolmelle radiovesigeneraattorilaitteiston mittaamalle suurelle. Eri suureita laskemalla pystyttiin monipuolisesti arvioimaan, miten eri boluskäyrien muotoon vaikuttavat tekijät vaihtelevat. Toistettavuutta arvioitiin lisäksi radiovesigeneraattoripareittain, jotta radiovesigeneraattoreiden välinen vertailu olisi helpompaa. Suureiden laskemiseen ja mittausepävarmuusanalyysiin käytettävät ohjelmistot olivat MATLAB (R2023a) ja Excel (2430).

Lopputuloksena saatiin mittausepävarmuus luottamustasolla 95 % eri suureille kullekin radiovesigeneraattorille. Mittausepävarmuus vaihteli välillä 0,31–26,14 %, suureesta ja radiovesigeneraattorista riippuen. Mittausepävarmuuden laskemisessa otettiin huomioon toistettavuus ja uusittavuus. Pienin mittausepävarmuus on boluskäyrän paikalla, eli boluksen ajoituksella, ja suurin boluskäyrän korkeudella. Mittausepävarmuus ei suurimmalla osalla suureista ole suurta, korkeutta, puoliarvovevyyttä ja nousuaikaa lukuunottamatta. Kyseisille suureille mittausepävarmuus on muita suureita selkeästi suurempaa. Boluskäyrien korkeuden epävarmuus vaikuttaa johtuvan radiovesigeneraattoreiden välisestä korkeuden vaihtelusta, vaikka radiovesigeneraattoreittain korkeudet ovatkin hyvin toistettavia. Puoliarvovevyyden vaihtelu puolestaan johtuu käyrän laskevan osan vaihtelusta. Nousuajan vaihtelu saattaa johtua ennen varsinaista bolusta havaittavissa olevasta aktiivisuudesta.

Asiasanat: PET-kuvantaminen, sydänlihasperfuusio, radiovesi, radiovesigeneraattori, boluskäyrä, toistettavuus, uusittavuus, mittausepävarmuus

Sisällys

Johdanto	1
1 Teoria	2
1.1 PET-kuvantaminen	2
1.1.1 Fysikaalinen perusta	3
1.1.2 Laitteisto	4
1.2 Radiovesi ja sen käyttäminen PET-kuvantamisessa	7
1.2.1 Radiovesi PET-kuvantamisessa	8
1.2.2 Radioveden valmistus	9
1.3 Mittausepävarmuus	11
1.3.1 Mittausepävarmuuden aiheuttajat	12
1.3.2 Mittausepävarmuustekijöiden arviointi	13
1.3.3 Yhdistetty ja laajennettu mittausepävarmuus	16
1.3.4 Toistettavuus ja uusittavuus	20
1.3.5 Mittausepävarmuuden ilmoittaminen	21
1.3.6 Mittausepävarmuus PET-kuvantamisessa	23
1.4 Edeltävät tutkimukset ja työn tavoite	24
2 Materiaalit ja menetelmät	26
2.1 Mittauslaitteisto	26
2.1.1 Radioveden tuotanto	27
2.1.2 Radiovesigeneraattorit	27
2.1.3 Säteilyn ilmaisimet	30
2.2 Mittaukset ja aineiston keräys	30
2.3 Tulosten analysointi	32
2.3.1 Käyristä laskettavat suureet	33
2.3.2 Laitteiston mittaamat suureet	35

2.3.3	Toistettavuus, uusittavuus ja mittausepävarmuus	35
2.3.4	Toteutuneen kokonaisaktiivisuuden oikeellisuus	39
3	Tulokset	40
3.1	Normaalijakautuneisuus	44
3.2	Toistettavuus	47
3.3	Uusittavuus	49
3.4	Mittausepävarmuus	51
4	Pohdinta	53
5	Yhteenveto	59

Johdanto

Positroniemissiotomografia (PET) on isotooppikuvantamismenetelmä, jota voidaan käyttää monien sairauksien diagnosointiin ja tutkimiseen. PET-kuvantamisella voidaan seurata kaikkia radioaktiivisella merkkiaineella leimattavissa olevia ihmiskehon yhdisteitä. Radioaktiivinen happi, ^{15}O , on PET-tutkimuksissa käytössä esimerkiksi neurologiassa ja kardiologiassa. Sydänlihaksen verenvirtauksen tutkimuksiin se sopii radioaktiivisen veden, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, muodossa erityisen hyvin vapaasti diffundoituvan luonteensa ansiosta.

Sydänlihaksen verenvirtauksen tutkimuksissa radioaktiivinen vesi annostellaan potilaaseen boluksena, eli kerta-annoksena lyhyen ajan kuluessa. Boluskäyrä kuvaa potilaaseen injisoitavan radioveden aktiivisuutta infuusion aikana, ja on havaittu, että boluskäyrän toistettavuudella voi olla vaikutusta tutkimustuloksiin. Boluskäyrien toistettavuutta ei kuitenkaan ole vielä tutkittu paljoa. Esimerkiksi boluskäyrän terävyys saattaa vaikuttaa tutkimuksesta saatavaan sydänlihaksen verenvirtausta kuvaavaan arvoon, ja sydänlihaksen verenvirtausta tutkittaessa PET-kuvaus on dynaaminen tehden boluksen oikeasta ajoituksesta tärkeää. Eri radiovesigeneraattoreiden tuottamia boluskäyriä vertaamalla voitaisiin myös esimerkiksi päätellä, tulisiko potilas aina tutkia samalla laitteistolla.

Tutkielman teoriaosuudessa käsitellään aluksi PET-kuvantamista, ja sen fysiikkaa yleisesti. Lisäksi käsitellään radiovettä, sekä sen käyttöä PET-kuvantamisessa. Tämän jälkeen käsitellään mittausepävarmuutta. Mittausepävarmuutta käsittelevässä osuudessa käydään läpi mittausepävarmuuden aiheuttajia, mittausepävarmuuden arviointia, toistettavuutta ja uusittavuutta, miten mittausepävarmuus tulisi ilmoittaa, sekä PET-kuvantamiseen liittyvää mittausepävarmuutta.

Tässä tutkielmassa suoritettiin toistomittauksia neljällä Turun PET-keskuksen radiovesigeneraattorilla boluskäyrien toistettavuuden ja uusittavuuden, sekä näiden aiheuttaman mittausepävarmuuden arvioimiseksi. Mittauksista saaduista boluskäy-

ristä arvioitiin käyrien muotoon liittyviä suureita. Toistettavuutta arvioitiin erikseen kullekin radiovesigeneraattorille, sekä kaikille radiovesigeneraattoripareille, jotta radiovesigeneraattoreiden keskinäinen vertailu olisi helpompaa. Uusittavuus ja mittausepävarmuus laskettiin kullekin radiovesigeneraattorille erikseen.

1 Teoria

PET-kuvantamisessa käytetään positronisäteileviä merkkiaineita, ja positronien annihilatiiossa syntyneet fotonit havaitaan kuvanmuodostusta varten. Radioaktiivista vettä, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, käytetään PET-kuvantamisessa etenkin sydänlihaksen verenvirtauksen kuvantamisessa. Jotta radioaktiivisella vedellä tehtävien tutkimusten epävarmuutta pystyttäisiin arvioimaan tarkasti, täytyy myös boluksen infuusion epävarmuutta arvioida analysoimalla radiovesigeneraattoreiden antamia boluskäyriä.

1.1 PET-kuvantaminen

PET-kuvantamisella voidaan tutkia esimerkiksi verenkiertoa ja aineenvaihduntaa. Tekniikalla voidaan havaita sairauden aiheuttamia kemiallisia muutoksia jo ennen anatomisten muutosten havaitsemista. Potilaaseen injisoidun radioaktiivisen merkkiaineen avulla voidaan esimerkiksi nähdä, miten veri kiertää potilaan sydämessä, mitkä alueet aivoista ovat aktiivisimpia, tai miten jokin sairaus on muuttanut aineenvaihduntaa kehossa [1]. Radioaktiivinen merkkiaine lisätään joko yhdisteeseen, mitä keho normaalistikin käyttää, kuten glukoosi tai vesi, tai molekyyliin, joka sitoutuu esimerkiksi haluttuun reseptoriin [2].

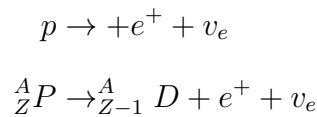
PET-kuvantamisella voidaan seurata minkä tahansa ihmiskehon yhdisteen biologista kulkua, jos se pystytään leimaamaan radioaktiivisella merkkiaineella. ^{18}F -fluorodeoksiglukoosi (FDG) on käytössä onkologisissa, neurologisissa ja kardiologisissa tutkimuksissa. Myös radioaktiivinen happi, ^{15}O , on käytössä neurologiassa ja

kardiologiassa. Näiden lisäksi esimerkiksi hiili-11 (^{11}C) ja typpi-13 (^{13}N) ovat yleisesti käytössä PET-tutkimuksissa. [1]

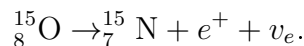
1.1.1 Fysikaalinen perusta

PET-kuvantamistekniikassa käytetään positroniemittovia, eli β^+ -säteileviä merkkiaineita. PET perustuu käytettävän merkkiaineen emittoimien positronien annihilaatiossa syntyneiden vastakkaissuuntaisten fotonien havaitsemiseen. Tapahtumaketjun kulku positronin emittoitumisesta vastakkaissuuntaisten fotonien syntyyn on esitetty Kuvassa 1.

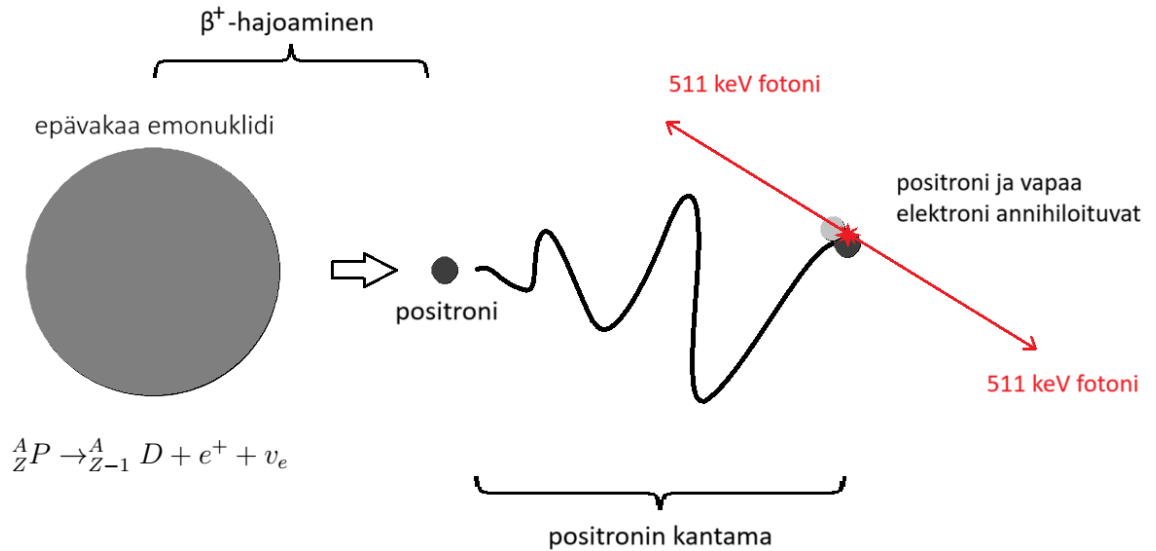
Positronisäteilyä tuottavan emonuklidin epävakaus johtuu atomiytimen suuresta protonimäärästä. Viritystila purkautuu joko elektronikaappauksella, tai positiivisesti varautuneen elektronin, eli positronin, emittoinnilla. Positronisäteilyssä viritys purkautuu hajoamisyhtälön



mukaisesti. Yksi ytimen protoneista p muuntuu neutroniksi emittoiden positronin e^+ ja neutriinon ν_e . Reaktiossa massaluku A , eli ytimen protonien ja neutronien yhteismäärä pysyy muuttumattomana. Järjestysluku Z , eli protonien määrä kuitenkin pienenee yhdellä. Esimerkiksi radioaktiivinen happi, ^{15}O , hajoaa siis positronisäteilynä seuraavasti:



Reaktion vaatima energiamäärä on 1,022 MeV, joka vastaa kahden elektronimassan tuottamiseen vaadittavaa energiaa. Positronin massa on sama kuin elektronilla, mutta sen varaus on positiivinen. Positronisäteilyn energiaspektri on jatkuva, sillä reaktiossa vapautuva energia jakautuu positronin ja neutriinon välille. Jos energiaa positroniemissiolle ei ole tarpeeksi, viritys purkautuu elektronisieppauksella. [1]



Kuva 1: Positronisäteilystä syntyneen positronin annihilaatio väliaineen elektronin kanssa tuottaa kaksi vastakkaisuuntaista fotonia. Reaktiossa β^+ -säteilevän aineen P järjestysluku Z pienenee yhdellä massaluvun A pysyessä ennallaan. Samalla emittoituu positroni e^+ sekä neutriino ν_e . Muokattu lähteestä [1].

Positronien kantama on lyhyt, 1–2 mm [3]. Elektronin ja sen antihiukkasen positronin törmätessä väliaineessa hiukkaset annihiloituvat. Annihilaatiossa hiukkasten lepomassat muuntuvat kahden vastakkaisuuntaisen fotonin energiaksi. Kummankin fotonin energia on 511 keV, annihiloituneiden hiukkasten lepomassan mukaisesti [1].

1.1.2 Laitteisto

PET-kuvantamisessa käytettävät ilmaisimet toimivat pareittain. Jos annihilaatiota pahtuman vastakkaisilla puolilla sijaitsevat ilmaisimet havaitsevat samanaikaisesti fotonin, jonka energia on 511 keV, voidaan todeta annihilaation tapahtuneen josakin kyseisten ilmaisimien välillä. Kyseistä tapahtumaa kutsutaan koinsidenssiksi. [1]

Lentoaikatekniikalla (engl. time-of-flight, TOF), jossa käytetyillä ilmaisimilla on erittäin hyvä aikaresoluutio, voidaan myös aikatieta käyttää annihilaatiotapahtu-

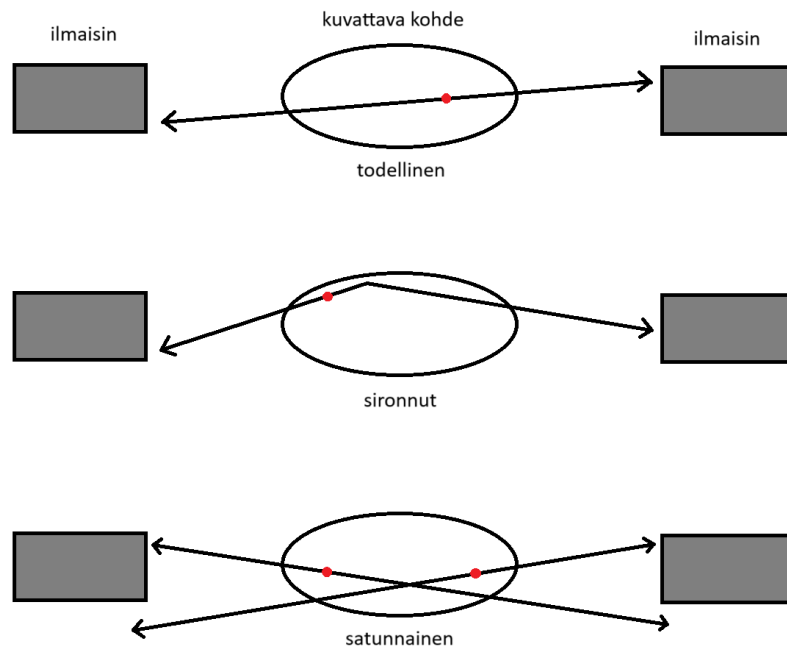
man paikantamiseen. PET-kuvantamisessa ilmaisimet sijaitsevat ringissä kuvattavan kohteen ympärillä, ja ilmaisinpereja on useampi. PET käyttää sähköistä kollimaatiota annihilaatiossa syntyneiden fotoniparien havaitsemisessa, minkä myötä PET on hyvin herkkä kuvantamistekniikka [1]. Sähköistä kollimaatiota käytettäessä tapahtuma tulkitaan todeksi, jos molemmat fotonit havaitaan ennalta määrätyn elektronisen aikaikkunan sisällä, havaintojen välinen suora on laitteiston hyväksymiskulman rajoissa ja ilmaisimen laskema energia on valitulla välillä [4].

Koinsidenssitapahtumat voidaan jakaa tosiin, sironneisiin ja satunnaisiin tapahtumiin. Todellisissa tapahtumissa fotonit eivät ole sironneet, eikä niiden havaitseminen tapahdu samaan aikaan toisen tapahtuman kanssa. Sironneiden fotonien tapauksessa koinsidenssi havaitaan väärän ilmaisimiparin välille. Satunnaisissa tapahtumissa puolestaan fotonit on havaittu samaan aikaan, mutta todellisuudessa ne ovat syntyneet eri annihilaatiotapahtumissa. Sirotessaan fotonit kuitenkin menettävät energiaa, ja kahden annihilaation tapahtuminen juuri samaan aikaan on hyvin epätodennäköistä. Ilmaisimien pystyy siis erottamaan todelliset tapahtumat sironneista ja satunnaisista tapahtumista. Pulssin energian ja fotonin havaitsemisajan perusteella tapahtuma tulkitaan joko todelliseksi, sironneeksi, tai satunnaiseksi. [1]

Kuvassa 2 on havainnollistettu eri koinsidenssitapahtumat.

PET-kuvantamisessa käytettävien ilmaisimien on fotonien energian mittaamisen lisäksi pystyttävä mittaamaan koinsidenssifotonien saapumisaika ilmaisimille. Ilmaisimien koostuu tuiekiteestä ja valoilmaisimesta. Kiteen tehtävänä on muuttaa fotonin energia optisiksi fotoneiksi, jotka valoilmaisin voi sitten havaita. [1]

Tuiekiteiden määrä on suoraan verrannollinen alkuperäisen fotonin energiaan. Tuiekiteiden tulisi olla tiheää fotonien tehokasta pysäyttämistä varten. Valopulssilla tulisi olla nopea vaste, jotta voidaan havaita suuria laskentataajuuksia, ja jotta aikaresoluutio olisi tarpeeksi hyvä satunnaisten koinsidenssien tunnistamiseksi. Korkealla valontuotolla ja hyvällä energiaresoluutiolla puolestaan varmistetaan sironneiden



Kuva 2: Ilmaisimien havaitsemat koinsidenssitapahtumat voidaan jakaa tosiin, sironneisiin ja satunnaisiin tapahtumiin. Muokattu lähteestä [1].

fotonien tunnistaminen. [1]

Valoilmaisimena on ennen käytetty pääasiassa valomonistinputkia, mutta nykyään käytössä on yleisimmin piivalomonistin (engl. silicon photomultiplier, SiPM). Valoilmaisimien muuntaa tuikefotonit verrannolliseksi sähköiseksi signaaliksi. Valomonistinputken monistuskerroin on suurusluokaltaan $10^6 - 10^7$, ja piivalomonistimen vastaavasti $10^5 - 10^7$. Piivalomonistimen etuja ovat esimerkiksi kohinan vähäisyys, hyvä monistuskerroin ja mahdollisuus niiden käyttöön myös voimakkaassa magneettikentässä. [1]

Kun signaali on muunnettu analogisesta digitaaliseksi, voidaan määrittää tapahtuman energia ja saapumisaika, sekä tapahtuneen annihilaation sijainti ilmaisimien välillä. Kun tarvittava signaalinkäsittely on tehty, voidaan PET-kuva muodostaa. [1]

Käytettäessä tietokonetomografiaa PET-tekniikan kanssa (PET/TT), saadaan PET-tutkimuksen antaman tiedon lisäksi tietoa potilaan anatomiasta. PET/TT-

laitteiston avulla pystytään PET-kuvasta saatavaa tietoa tulkitsemaan tarkemmin ja varmemmin. PET/TT-kuvantamista vaikeuttaa se, ettei PET- ja TT-kuvia voida ottaa samanaikaisesti, vaan ne otetaan peräkkäin. Tästä johtuen tutkimuksissa on otettava huomioon esimerkiksi potilaan liike ja hengitys. [2]

PET-tekniikka voidaan yhdistää myös magneettiresonanssikuvantamisen (engl. magnetic resonance imaging, MRI) kanssa. MRI tarjoaa hyvän kontrastin pehmytkudoksissa, eikä se käytä ionisoivaa säteilyä. MRI-tekniikka aiheuttaa kuitenkin omat ongelmansa PET/MRI-yhdistelmän käytössä. Esimerkiksi ilmaisimien valomonistinputkiteknikka on korvattava tekniikalla, johon magneettikenttä ei vaikuta, kuten elektronivyöryfotodiodeilla (SiPM) [2]. Näin on tehty myös PET-keskuksen PET/MRI-laitteella.

1.2 Radiovesi ja sen käyttäminen PET-kuvantamisessa

Radiovesi on positronisäteilevän ^{15}O H₂O-veden ja fysiologisen suolaliuoksen (NaCl) seos [5]. ^{15}O H₂O-vedessä molekyylin happiatomina on radioaktiivinen ^{15}O , jonka puoliintumisaika on vain 122 sekuntia, ja sen hajoamistuote on vakaa ^{15}N [6]. ^{15}O :n emittoiman positronin keskimääräinen etenemismatka on 4,14 mm [7]. Radioveettä käytetään esimerkiksi sydämen verenkierron kuvantamisessa, sillä kehossa radiovesi on vapaasti diffundoituvaa, eikä se ole metabolisesti reaktiivista. Sydänlihaksen verenvirtausta kuvaa MBF-arvo (engl. myocardial blood flow). Radioveden ominaisuuksien ansiosta veren siirtymisnopeutta verenkierrosta kudokseen kuvaava vakio on yhtä suuri kuin MBF-arvo. Lisäksi veren poistumisnopeutta kudoksesta kuvaava vakio on verrannollinen MBF-arvoon. Radioveden aiheuttama säteilyannos on 1 mSv/GBq [6].

Radioveden valmistukseen käytettävä ^{15}O tuotetaan syklotronissa. Kohtiokaasuna on yleensä typpi, jota pommitetaan joko protoneilla, tai deuteriumin (^2H) ytimillä deuteroneilla. [8]

1.2.1 Radiovesi PET-kuvantamisessa

Radiovettä käytetään enimmäkseen verenvirtauksen, varsinkin sydänlihaksen verenvirtauksen, dynaamisessa PET-kuvantamisessa. Myös kasvainten verenvirtausta voidaan tutkia radiovedellä, jolloin saadaan tietoa esimerkiksi uusien syöpälääkkeiden mekanismeista, tai voidaan seurata lääkkeiden kulkeutumista kohteeseen. Näiden lisäksi radiovettä käytetään esimerkiksi aivojen verenvirtauksen kuvantamiseen muun muassa aivohalvauksessa, epilepsiassa ja rappeuttavissa sairauksissa. [1]

Sydänlihaksen verenvirtauksen, eli perfuusion kuvantamista voidaan käyttää muun muassa sepelvaltimotaudin diagnosointiin, sydänongelmien ennustamiseen ja absoluuttisen virtauksen määrittämiseen [2]. Koska ^{15}O :n puoliintumisaika on lyhyt, voidaan sydänlihaksen perfuusion tutkimuksissa suorittaa lepo- ja räsitus tutkimus lyhyellä aikavälillä [6]. Räsitus tutkimus voidaan toteuttaa liikunnalla tai lääkkeellisesti. Lääkkeenä voidaan käyttää esimerkiksi adenosiniä, jolla on verisuonia laajentava vaikutus. Lepo- ja räsitus tutkimusten tuloksia voidaan käyttää diagnoosin tekemiseen, ja esimerkiksi iskemiassa merkkiaineen virtaus verestä kudokseen on levossa normaali, mutta räsituksessa pienempi [1].

Turun PET-keskuksessa $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ on käytössä sydämen diagnostisissa PET-tutkimuksissa. Potilaaseen injisoitu radiovesi kulkeutuu sen vapaasti diffundoituvan luonteen myötä verenkierrosta sydänlihakseen. Aktiivisuuden määrä sydämessä on suoraan riippuvainen verenvirtauksesta, joka voidaan matemaattisten mallien avulla laskea yksikössä $\frac{\text{ml}}{\text{min}\cdot\text{g}}$. Tutkimuksen avulla voidaan arvioida sepelvaltimoahtauman toiminnallista merkitystä. Tutkimus voidaan suorittaa joko pelkkänä räsitus kuvauksena räsitusainetta käyttäen, tai lepo-räsituskokeena. Lepo- ja räsitus kuvaus voidaan suorittaa 10 minuutin injisointivälillä. [9]

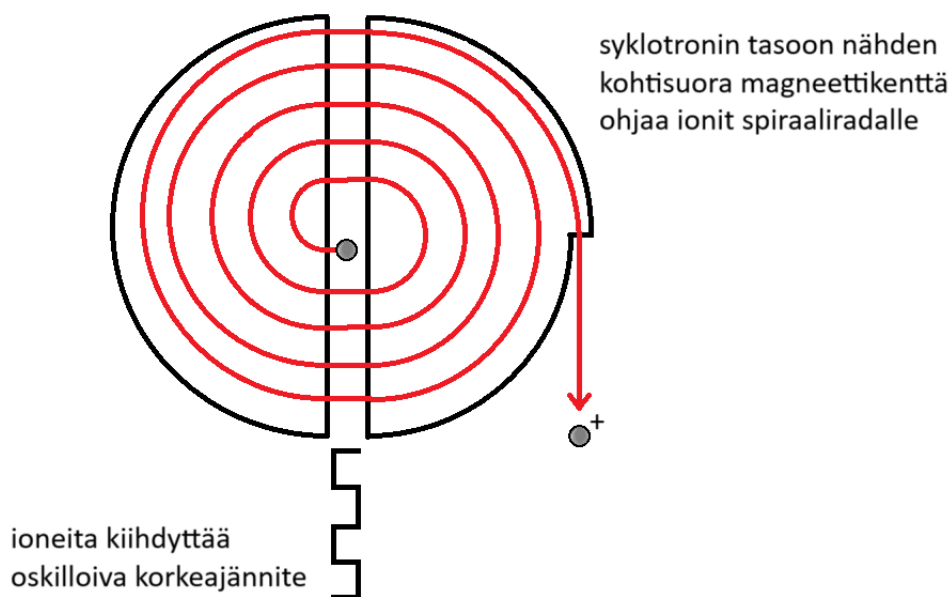
1.2.2 Radioveden valmistus

Tavallisesti radioveden tuotanto alkaa syklotronista radioaktiivisen hapen, $^{15}\text{O}_2$, tuotannolla reaktiolla $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$. ^{14}N -ytimiä siis säteilytetään deuteroneilla d, ja reaktiosta syntyy positronisäteilevä ^{15}O -ydin ja neutroni n. Säteilytettävänä kohtiokaasuna käytetään tällöin N_2O_2 -seosta. Vaihtoehtoisesti protoneilla säteilyttämällä reaktiolla $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$ radioaktiivista happea $^{15}\text{O}_2$ voidaan tuottaa käyttämällä ^{15}N :llä rikastettua kohtiokaasua. Tällöin deuteroneja ei tarvita, mutta ongelmana kuitenkin on rikastetun kaasun korkea hinta. [1]

$^{15}\text{O}_2$ voidaan polttaa radioaktiiviseksi vesihöyryksi $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ korkeassa lämpötilassa. Vaihtoehtoisesti ^{15}O voidaan myös muuttaa muotoon $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$, jolloin se sisäänhengitettäessä muuttuu edelleen radioaktiiviseksi vedeksi. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -vettä voidaan myös tuottaa suoraan reaktiolla $^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn})^{15}\text{O}$, jossa $[^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -vettä pommitetaan protoneilla. [1]

Lääketieteessä käytettävissä syklotroneissa tuotetaan positroniemittovia radionuklideja energialla 10–20 MeV. Syklotroni koostuu sylinterin muotoisesta kammios-
ta, joka on sijoitettu sähkömagneetin napojen väliin. Kammiossa vallitsee erittäin korkea tyhjiö (esimerkiksi 10^{-7} mbar), ja sen sisällä sijaitsee kaksi D-kirjaimen muotoista onttoa elektrodiä. Elektrodit on yhdistetty korkeaajännitteeseen, joka oskilloi taajuudella 20–30 MHz. Kammion keskellä sijaitsee ionilähde, joka ionisoi joko vety- tai deuteronikaasun. Negatiivisesti varattuja ioneita käytettäessä syklotronin metalliosat eivät aktivoidu, toisin kuin positiivisesti varattuja ioneita käytettäessä. [1]

Ionin kulku syklotronissa on esitetty Kuvassa 3. Ionilähteessä tuotetut negatiivisesti varatut ionit seuraavat magneettikentän johdosta spiraalirataa alkaen kammion keskeltä. Jännite kiihdyttää ioneita niiden ylittäessä elektrodien välistä rakoja. Ionin ympyräradan säde kasvaa kullakin raon ylityksellä kasvaneesta kineettisestä energiasta johtuen. Lopulta ionin kineettinen energia, ja täten sen kulkeman ympyräradan säde saavuttaa arvon, jolla ioni poistuu kammiossa. Poistumiskohdassa



Kuva 3: Syklotronin kammion keskellä tuotetut ionit seuraavat magneettikentän johdosta spiraalirataa. Elektrodienvälisessä raossa jännite kiihdyttää ioneita kasvattaen niiden spiraaliradan sädettä. Lopulta ionit poistuvat kammiosta. Muokattu lähteestä [1].

sijaitsee vielä ohut hiilikalvo, joka poistaa ioneista elektronit niiden kulkiessa kalvon läpi. Syklotronista poistuvat hiukkaset ovat siis positiivisesti varattuja. Positiivisesti varattu ionisuihku kohdistetaan valittuun kohteeseen radionuklidituotantoa varten. Kohde voi olla nestettä, kaasua tai kiinteää ainetta. Lopullisen radiolääkkeen tuottamiseksi aktiivisuus ohjataan edelleen eteenpäin. [1]

Syklotronin saturaatiotuotto Y_{sat} yksikössä $\frac{\text{mCi}}{\mu\text{A}}$ saadaan yhtälöllä

$$Y_{sat} = \frac{A_0}{I(1 - e^{-\lambda t})},$$

missä A_0 on aktiivisuus pommituksen lopussa yksikössä mCi, I on suihkun virta yksikössä μA , λ on nuklidin hajoamisvakio ja t on säteilytysaika. Saturaatiotekijä $(1 - e^{-\lambda t})$ lähestyy ykköstä säteilytysajan ollessa 5–7 puoliintumisaikaa, ja tällöin radionuklidin tuotanto ja hajoaminen ovat tasapainossa. [1]

PET-keskuksessa $^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -vesihöyry ohjataan potilasannostelua varten radio-

vesigeneraattorille (Hidex Oy, Turku, Suomi). Radiovesigeneraattorissa radioaktiivinen vesihöyry diffundoituu puoliläpäisevän kalvon läpi suolaliuokseen (NaCl). $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -veden ja suolaliuoksen seos, eli radiovesi, voidaan sitten injisoida potilaaseen. [10]

Radiovesigeneraattorilaitteistoon sisältyy kaksi säteilyn ilmaisinta. Ilmaisimet ovat muovisia tuikeilmaisimia, jotka on yhdistetty valokuitukaapelein valomonistinputkiin. Näin voidaan seurata tuotantotasoa generaattorissa, potilasletkuun ohjattavaa aktiivisuutta infuusion aikana, ja infuusion jälkeen laitteisto antaa esimerkiksi infusoidun kokonaisaktiivisuuden, radioveden infusioajan, sekä boluskäyrän. [5]

1.3 Mittausepävarmuus

Mittausepävarmuuden esittämisen yhtenäistämiseksi Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) valmisteli kyselyn 32:lle kansalliselle metrologian laboratoriolle metrologian korkeimman auktoriteetin, Comité International des Poids et Mesures (CIPM), pyynnöstä. Kahta vuotta myöhemmin, vuonna 1979, 21 laboratorioista oli antanut vastauksensa kyselyyn [11]. Vastausten perusteella BIPM päätti järjestää tapaamisen yhtenäisen ja yleisesti hyväksytyyn menetelmän kehittämiseksi mittausepävarmuuden määrittämiseen. Tapaamisen lopputuloksena julkaistiin "Recommendation INC-1 (1980), Expression of Experimental Uncertainties". Vuonna 1981 CIPM hyväksyi kyseisen suosituksen [12]. Suomessa MIKES toimii kansallisena metrologialaitoksena ja mittanormaallilaboratoriona [13]. Metrologiasta on myös säädetty laissa mittausten luotettavuuden varmentamiseksi [14].

Mittauksen tarkoitus on saada mitattavalle suurelle jokin arvo. Mittauksiin liittyy aina epävarmuutta, ja mittausten tulos on vain arvio suureen todellisesta arvosta. Mittauksen tuloksen tulisikin sisältää arvio suureen arvosta ja kyseisen arvion epävarmuus. Mittausepävarmuus kuvaa siis mittaustulosten luotettavuutta, eli epävarmuutta mittaustuloksista [14] [12].

On tärkeää ymmärtää, että mittausepävarmuus ja virhe eivät tarkoita samaa asiaa. Virheellä tarkoitetaan mitatun arvon ja todellisen arvon erotusta. Mittausepävarmuus puolestaan tarkoittaa mitattuun arvoon liittyvää oletettua vaihtelua [14] [15]. Mittaukseen liittyvää virhettä ei voida koskaan tietää täsmällisesti. Voikin siis käydä niin, että mittaustuloksen todellinen virhe on hyvin pieni, mutta mittausepävarmuus on huomattavasti suurempi [12].

Jos mittausepävarmuutta ei määritetä, ei mittaustuloksista voida tehdä johtopäätöksiä [14]. Mittausepävarmuus auttaa ymmärtämään saatuja mittaustuloksia, ja mittausepävarmuuden avulla mittaustulosten sopivuus niiden käyttötarkoitukseen voidaan arvioida oikein [15].

1.3.1 Mittausepävarmuuden aiheuttajat

Mittausta ei koskaan voida suorittaa täydellisesti, mikä johtaa virheeseen mittaustuloksissa. Mittaukseen liittyvät virheet voivat olla systemaattisia tai satunnaisia [12]. Systemaattiset virheet ovat virheitä, jotka pysyvät vakiona, tai vaihtelevat ennustetavasti mittausta toistettaessa [14]. Usein systemaattista virhettä voidaan pienentää, jos sen aiheuttaja tunnistetaan. Systemaattisen virheen pienentämiseen voidaan esimerkiksi käyttää korjauskerrointa [12].

Satunnainen virhe aiheuttaa variaatiota toistetuissa mittauksissa, ja sitä voidaan pienentää kasvattamalla toistojen määrää. Satunnaista virhettä aiheuttaa ennustamaton tai satunnainen vaihtelu mittaustuloksiin vaikuttavissa tekijöissä, ja se voi liittyä esimerkiksi itse mitattavaan suureeseen tai mittalaitteeseen. Kuten aikaisemmin on todettu, virheen suuruutta ei voida täsmällisesti tietää, mutta toistetuissa mittauksissa havaittavaa satunnaista virhettä voidaan arvioida standardijakaumalla. Useamman kerran toistetun mittauksen tuloksista laskettu standardijakauma on keskiarvona saadun tuloksen epävarmuus. Satunnaisen virheen odotusarvo on nolla. Myös systemaattisen virheen odotusarvo on nolla, kun tarvittavat korjaukset on

tehty. [12]

Virheet ja epävarmuudet voivat aiheutua esimerkiksi mittalaitteesta, mitattavasta kohteesta, mittaussuunnitelmasta, mittausten tekijästä, tai ympäristöstä. Mittalaitteeseen liittyviä virhelähteitä ovat muun muassa mittauksen harha (engl. bias), mittalaitteen ajautuma, tai elektronisissa laitteissa kohina. Myös laitteen kalibrointiin liittyy epävarmuutta. Lämpötila, ilmanpaine ja ilmankosteus ovat esimerkkejä mahdollisista ympäristön epävarmuustekijöistä. Jos mittaus on esimerkiksi vaikea suorittaa, voi itse mittaussuunnitelma aiheuttaa epävarmuutta. [14]

Mittausepävarmuutta voidaan kuitenkin pienentää useilla toimenpiteillä. Mittalaitteeseen liittyvää epävarmuutta voidaan pienentää huolehtimalla kalibroinnista ja käyttämällä kalibrointipalveluita, joilla on pieni epävarmuus. Kaikki tunnetut virheet tulisi korjata esimerkiksi korjauskertoimella [15]. Mittalaitteita tulisi käyttää mahdollisimman lähellä niitä olosuhteita, jotka vallitsivat kalibrointia tehdessä. Analogisia mittareita käytettäessä mittausten tekijästä aiheutuva epävarmuus on suurempi, kuin digitaalisia laitteita käytettäessä, sillä eri henkilöt saattavat lukea analogista mittaria eri tavoin. Myös mahdollisiin mittaus- ja laskuvirheisiin tulisi kiinnittää huomiota, kuten väärään mittalaitteen valintaan, väärin suoritettuun mittaukseen, kirjoitusvirheisiin ja epäselviin merkintöihin, sekä pyöristysvirheisiin [14].

1.3.2 Mittausepävarmuustekijöiden arviointi

Mittausepävarmuuden arviointi on monivaiheinen prosessi, joka alkaa esittämällä mittaussuureen riippuvuus lähtösuureista. Mittausyhtälön,

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N),$$

missä Y on mittaussuure ja X_N on lähtösuure, avulla voidaan arvioida lähtöarvon, tai lähtöarvojen epävarmuuden vaikutus mittaustulokseen. Tämän jälkeen tunnistetaan ja tehdään merkittävät korjaukset, esimerkiksi korjauskerrointa käyttämällä

[14]. Mittausyhtälön tulisi sisältää kaikki merkittävät epävarmuustekijät, sekä mahdolliset korjaukset ja korjauskertoimet [12]. Kun kyseiset korjaukset on tehty, tunnistetaan kyseiseen mittaukseen liittyvät epävarmuustekijät. Ainakin seuraavat tekijät tulisi ottaa huomioon mittausepävarmuutta arvioitaessa:

- Toistettavuus
- Mittalaitteen resoluutio
- Uusittavuus
- Vertailunormaanin epävarmuus (engl. reference measurement standard uncertainty)
- Vertailunormaanin stabiilius (engl. reference measurement standard stability)
- Ympäristötekijät [16].

Vertailunormaalilla tarkoitetaan esimerkiksi mittalaitetta, jolla mittauksissa käytetty laite on kalibroitu. Stabiiliudella puolestaan tarkoitetaan sitä, miten esimerkiksi mittalaitteen epävarmuus muuttuu ajan kuluessa [14].

Kun epävarmuustekijät on tunnistettu, täytyy kunkin epävarmuuden suuruus, eli standardiepävarmuus u arvioida [12]. Epävarmuuden arviointiin on kaksi tapaa, tyyppin A epävarmuus ja tyyppin B epävarmuus. Lähtösuureiden vaikutukset mittaus-tulokseen voidaan myös laskea osittaisderivaatoilla, jos tunnetaan mittausyhtälö, ja sen ollessa monimutkainen [14].

Standardiepävarmuutta eri tekijöille laskettaessa on tunnettava näiden jakaumat. Yleensä esimerkiksi tyyppin A epävarmuudet noudattavat normaalijakaumaa, ja omaan arvioon perustuvat tyyppin B epävarmuudet noudattavat tasajakaumaa. [14]

Tyyppin A epävarmuusarviossa arviointiin käytetään tilastollisia menetelmiä, yleensä toistetuista mittauksista. Toistettujen mittausten tulosten keskiarvo antaa arvion

mitatun suureen todellisesta arvosta. Keskihajonnan avulla voidaan arvioida, kuinka paljon mittaustulokset poikkeavat niiden keskiarvosta. Koska mittausten määrä on rajattu, voidaan ainoastaan laskea arvioitu keskihajonta (engl. estimated standard deviation). Keskihajonnan arvio voidaan laskea yhtälöstä

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}, \quad (1)$$

missä x_i on mittauksen i tulos, \bar{x} on mittaustulosten keskiarvo ja n on mittausten lukumäärä. Yleensä 10 toistoa riittää epävarmuuden arviointiin. Jakajana käytetään tekijän n sijasta tekijää $n-1$ [12] [15].

Tyypin B epävarmuusarvio perustuu mihin tahansa muuhun tietoon, esimerkiksi laitteen kalibrointitodistukseen, valmistajan määrittelemään mittausepävarmuuteen, tai omaan arvioon mittausepävarmuudesta [15].

Sekä tyypin A, että tyypin B epävarmuustekijöille lasketaan standardiepävarmuus. Normaalijakautuneille tyypin A epävarmuuksille se voidaan laskea keskihajonnan s avulla yhtälöstä

$$u = \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (2)$$

ja tasajakaumaa noudattaville tyypin B epävarmuuksille yhtälöstä

$$u = \frac{a}{\sqrt{3}},$$

missä a on ala- ja ylärajan välinen puolileveys [15]. Kun yksittäisten epävarmuuksien suuruudet on arvioitu joko tyypin A, tai tyypin B epävarmuusarviolla, on ne esitettävä samalla yksiköllä. Esimerkiksi yksi epävarmuustekijä pituuden mittaamisessa voi olla ympäristön lämpötila. Vaikka epävarmuustekijä onkin lämpötila, on sen vaikutus kuitenkin pituuteen. Tällöin siis lämpötilan aiheuttama mittaasepävarmuus ilmoitetaan käyttäen pituuden yksikköä. Kunkin epävarmuustekijän luottamustaso on myös oltava sama [14]. Mittaustulos voidaan ilmoittaa esimerkiksi luottamustasolla 95 %. Tällöin todennäköisyys sille, että mittaustulos on ilmoitetun epävarmuuden sisällä, on 95 %. Kertomalla epävarmuus tietyllä kattavuuskertoimella k ,

voidaan se ilmoittaa halutulla luottamustasolla [15]. Jos siis esimerkiksi valmistaja on ilmoittanut epävarmuuden jollakin kattavuuskertoimella, on tämä otettava huomioon. Kattavuuskertoimen valintaa käsitellään tarkemmin myöhemmin.

1.3.3 Yhdistetty ja laajennettu mittausepävarmuus

Kun kaikilla epävarmuustekijöillä on sama yksikkö ja luottamustaso, voidaan määrittää yhdistetty mittausepävarmuus u_c . Laskemalla yhdistetty mittausepävarmuus voidaan arvioida, miten eri epävarmuustekijät vaikuttavat mittaustulokseen yhdessä. Yhdistetty mittausepävarmuus lasketaan summaamalla epävarmuuksien neliöt ja ottamalla tästä neliöjuuri,

$$u_c = \sqrt{a^2 + b^2 + c^2 + \dots}, \quad (3)$$

missä a , b ja c ovat joko tyyppin A, tai tyyppin B epävarmuuksia. Summaamalla epävarmuuskomponentit yhteen neliöllisesti, yhteenlaskettavat arvot ovat aina positiivisia, eivätkä voi kumota toisiaan [14]. Kyseinen yhtälö pätee yksinkertaisimmassa tapauksessa, jossa lopullinen mittaustulos saadaan summaamalla tai vähentämällä sarja mitattuja arvoja. Muissa tapauksissa yhdistetyn mittausepävarmuuden määrittäminen on monimutkaisempaa. Jos lopputulos saadaan jakamalla tai kertomalla mittaustulokset, voidaan yhdistetyn mittausepävarmuuden laskemisessa käyttää suhteellisia epävarmuuksia,

$$\frac{u(A)}{A} = \sqrt{\left(\frac{u(L)}{L}\right)^2 + \left(\frac{u(W)}{W}\right)^2},$$

missä A on suure, jolle epävarmuutta lasketaan, ja L sekä W ovat kyseisen suureen arvoon vaikuttavat epävarmuudet. Neliönä laskettavalle tulokselle (Z^2) puolestaan yhdistetty mittausepävarmuus lasketaan yhtälöllä

$$\frac{2u(Z)}{Z},$$

ja neliöjuurena laskettavalle tulokselle (\sqrt{Z})

$$\frac{u(Z)}{2Z}.$$

Myös edellä mainittujen yhdistelmistä voidaan laskea yhdistetty mittausepävarmuus. Esimerkiksi kun teho lasketaan yhtälöllä

$$P = \frac{V^2}{R},$$

missä V on jännite ja R on resistanssi, yhdistetty mittausepävarmuus voidaan laskea yhtälöllä

$$\frac{u(P)}{P} = \sqrt{\left(\frac{2u(V)}{V}\right)^2 + \left(\frac{u(R)}{R}\right)^2}.$$

Ennen yhdistetyn epävarmuuden laskemista on kuitenkin varmistuttava siitä, etteivät epävarmuustekijät ole toisistaan riippuvia. Jos esimerkiksi yhden epävarmuustekijän suuruus vaikuttaa toisen epävarmuustekijän suuruuteen, ovat kyseiset suureet toisistaan riippuvia. Tällöin yhdistetyn epävarmuuden määrittämiseksi tarvitaan lisää laskelmia. Riippuvien epävarmuustekijöiden tapauksessa kovarianssi on otettava huomioon yhdistettyä standardiepävarmuutta laskettaessa. Kovarianssi kuvaa kahden satunnaismuuttujan välistä riippuvuutta [12]. Jos mittaus määrittelee kerralla useamman suureen arvon, on näiden kovarianssit laskettava [12] [15].

Saatu tulos yhdistetylle mittausepävarmuudelle voidaan kertoa kattavuuskertoimella k , jolloin saadaan laajennettu epävarmuus U ,

$$U = ku_c. \tag{4}$$

Kattavuuskerrointa käyttämällä pystytään laskettu mittausepävarmuus ilmoittamaan halutulla luottamustasolla. Usein kattavuuskertoimena käytetään kerrointa $k = 2$, jolloin luottamustasoksi saadaan noin 95 %, kun epävarmuus on normaalijakautunut. Ilmoittamalla mittausepävarmuus laajennettuna epävarmuutena mittaustulos

on siis valitulla todennäköisyydellä jollakin välillä [12]. Kattavuuskertoimen valinnassa voidaan käyttää Studentin t-jakaumaa, jonka arvoja on esitetty Taulukossa I.

Kattavuuskertoimen valintaa varten voidaan myös laskea efektiivinen vapausasteiden määrä v_{eff} yhtälöllä

$$v_{eff} = \frac{u_c^4(y)}{\sum_{i=1}^n \frac{u_i^4(y)}{v_i}}, \quad (5)$$

jos mittauksessa tehtyjen toistojen määrä on vähäinen. Efektiivisen vapausasteiden määrän avulla pystytään myös ottamaan kattavuuskerrointa valittaessa huomioon se, että yhdistetty mittausepävarmuus koostuu useasta komponentista. Yhtälössä $u_c(y)$ on suureen y yhdistetty mittausepävarmuus, $u_i(y)$ suureen y epävarmuustekijän i suuruus, v_i epävarmuustekijän i vapausasteiden määrä, ja n yhdistetyssä epävarmuudessa huomioon otettujen epävarmuustekijöiden määrä. [12]

Useat eri tekijät voivat kuitenkin tehdä epävarmuuden arvioinnista monimutkaisempaa. Tyypin A epävarmuusarviota hankaloittaa toistojen vähäinen määrä. Jos toistoja ei ole tarpeeksi, voidaan kattavuuskerrointa joutua kasvattamaan. Kattavuuskertoimen suuruutta voidaan tarvittaessa arvioida efektiivisellä vapausasteiden määrällä. [14]

Epävarmuusarvio monimutkaistuu myös jos yksi epävarmuustekijöistä on muita huomattavasti suurempi. Kuten aikaisemmin on mainittu, myös epävarmuustekijöiden välinen korrelaatio hankaloittaa epävarmuuden arviointia. Esimerkiksi kattavuuskertoimen valinnassa on otettava huomioon mittausepävarmuuden jakauman muoto. Epävarmuutta laskettaessa esimerkiksi käyrän tai suoran sovitukselle, on analyysi monimutkaisempi kuin yksittäiselle mittaustulokselle määritettäessä. [15]

Ajan funktiona mitatun aineiston analysointiin voidaan myös käyttää funktionaalista data-analyysia (engl. functional data analysis, FDA). FDA on yhä enemmän käytössä ajan funktiona mitatun aineiston analysoinnissa, varsinkin biolääketieteen sovelluksissa. FDA:n tarkoituksena on esittää ajan funktiona mitatut yksittäiset ha-

Taulukko I: Eri vapausasteiden määrää vastaavia kattavuuskertoimen k arvoja eri luottamustasoille Studentin t -jakaumasta. Muokattu lähteestä [12].

Vapausasteet v	Luottamustaso p [%]					
	68,27	90	95	95,45	99	99,73
1	1,84	6,31	12,71	13,97	63,66	235,80
2	1,32	2,92	4,30	4,53	9,92	19,21
3	1,20	2,35	3,18	3,31	5,84	9,22
4	1,14	2,13	2,78	2,87	4,60	6,62
5	1,11	2,02	2,57	2,65	4,03	5,51
...						
11	1,05	1,80	2,20	2,25	3,11	3,85
12	1,04	1,78	2,18	2,23	3,05	3,76
13	1,04	1,77	2,16	2,21	3,01	3,69
14	1,04	1,76	2,14	2,20	2,98	3,64
15	1,03	1,75	2,13	2,18	2,95	3,59
...						
50	1,01	1,68	2,01	2,05	2,68	3,16
100	1,005	1,660	1,984	2,025	2,626	3,077
∞	1,000	1,645	1,960	2,000	2,576	3,000

vainnot funktion muodossa. Kun havainnot on esitetty funktion muodossa, voidaan mittapistejoukkoa käsitellä yksittäisenä havaintona [17]. Käyrien lisäksi FDA:a voidaan käyttää esimerkiksi kuvien tai muotojen analysoinnissa [18] [19].

1.3.4 Toistettavuus ja uusittavuus

Toistettavuus ja uusittavuus ovat osa mittausepävarmuutta. Toistettavuus tarkoittaa mittausten täsmällisyyttä toistettavuusolosuhteissa tehdyissä mittauksissa. Toistettavuusehdot täyttyvät, kun mittauksissa käytetään samaa mittausmenettelyä, samaa mittausten tekijää, samaa laitteistoa samoissa olosuhteissa, samaa paikkaa ja toistot tehdään lyhyellä aikavälillä. Uusittavuus puolestaan tarkoittaa mittausten täsmällisyyttä uusittavuusolosuhteissa. Uusittavuusolosuhteissa erillisissä mittauksissa käytetään samaa menetelmää, mutta mittaukset voidaan tehdä esimerkiksi eri laboratoriossa, tai eri henkilön toimesta eri laitteella. Mittausepävarmuuden liittyessä yksittäisiin tuloksiin, toistettavuus ja uusittavuus puolestaan liittyvät mittausprosessiin. [20]

Toistettavuusmittauksilla voidaan arvioida mittausten täsmällisyyttä, eli sitä, kuinka lähellä mittaustulokset ovat toisiaan. Mittaustulokset eivät kuitenkaan välttämättä ole lähellä mitattavan suureen todellista arvoa, eli toistettavuus ei kerro mittaustarkkuudesta. Täsmällisyys riippuukin vain satunnaisvirheen hajonnasta [20]. Toistettavuutta voidaan arvioida yhtälöllä (2) keskihajonnan avulla, kun mittaustulokset on saatu toistettavuusolosuhteissa.

Toistettavuutta voidaan käyttää uusittavuuden arviointiin. Kuten toistettavuus, uusittavuuskin on mittausten täsmällisyyden arviointia. Uusittavuuden avulla voidaan arvioida, kuinka hyvin tietyt mittaustulokset pystytään uusimaan, esimerkiksi jollakin toisella laitteella. [20]

Uusittavuutta laskettaessa saatuja mittaustuloksia verrataan yleensä ennalta määrättyihin arvoihin. Kun tulosten keskimääräinen poikkeama $\overline{\Delta}_y$ näistä ennalta määrättyistä arvoista on laskettu yhtälöstä

$$\overline{\Delta}_y = \frac{1}{q} \sum_{i=1}^q (\hat{y}_i - y_i), \quad (6)$$

missä y_1, y_2, \dots, y_q ovat ennalta määrättyt arvot, $\hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_q$ ovat uusittavuuden määrittystä varten mitatut arvot ja q on mittaustulosten määrä, voidaan uusitta-

vuutta kuvaamaan laskea keskihajonta $s(\Delta_y)$ yhtälöstä

$$s(\Delta_y) = \sqrt{\frac{1}{q-1} \sum_{i=1}^q (\Delta_{y_i} - \bar{\Delta}_y)^2}, \quad (7)$$

missä $\Delta_{y_i} = \hat{y}_i - y_i$. [20]

Arvio uusittavuutta kuvaavasta keskihajonnasta (engl. estimated reproducibility standard deviation) s_R voidaan myös laskea yhtälöllä

$$s_R = \sqrt{s_L^2 + s_r^2}, \quad (8)$$

missä s_L on kokeellinen tai arvioitu laboratorioitten välinen (engl. inter-laboratory) keskihajonta ja s_r arvio laboratorion sisäisestä keskihajonnasta. Termin s_r tilalla voidaan myös käyttää termiä s_l , joka on toistettavuuden todentamisesta saatu arvo arvioidulle toistettavuutta kuvaavalle keskihajonnalle. Tällöin yhtälö on muotoa

$$s'_R = \sqrt{s_L^2 + s_l^2}, \quad (9)$$

joka kuvaa sovitettua arviota uusittavuutta kuvaavasta keskihajonnasta (engl. adjusted estimate of the reproducibility standard deviation). [20]

Sekä toistettavuus, että uusittavuus ovat tärkeä osa mittausepävarmuuden arviointia. Toistettavuuden avulla voidaan arvioida satunnaisvirheen osuutta mittausepävarmuuteen, ja uusittavuudella puolestaan sitä, kuinka hyvin sama mittaus pystytään uusimaan eri olosuhteissa.

1.3.5 Mittausepävarmuuden ilmoittaminen

Mittausepävarmuutta ilmoitettaessa on tärkeää kertoa, miten kyseiseen tulokseen on päästy. Se, kuinka paljon yksityiskohtia mittausepävarmuuden määrittämisestä on kerrottava, riippuu tilanteesta. Perussääntönä voidaan kuitenkin sanoa, että mittauksista ja mittausepävarmuuden määrittämisestä pitää ilmoittaa tarpeeksi yksityiskohtia, jotta muut pystyvät tarvittaessa arvioimaan mittausta uudelleen. Mittausepävarmuutta ilmoitettaessa tulisi esimerkiksi mainita seuraavat asiat:

- Kuvataan selkeästi menetelmät, joita on käytetty mittaustuloksen ja mittaasepävarmuuden laskemiseen
- Ilmoitetaan kaikki epävarmuustekijät ja miten kyseisten epävarmuuksien suuruudet on arvioitu
- Ilmoitetaan miten data-analyysi on suoritettu niin, että muut pystyvät toistamaan ilmoitettujen tulosten saamista varten tehdyt laskelmat
- Ilmoitetaan kaikki analyysissä käytetyt korjaukset ja kertoimet.

Jos esimerkiksi saadun mittaustuloksen mittaasepävarmuus ilmoitetaan laajennettuna epävarmuutena $U = ku_c(y)$ tulisi tulokset esittää seuraavasti:

- Kerrotaan, miten mittaussuure Y on määritelty
- Ilmoitetaan saatu tulos epävarmuuden kanssa muodossa $Y = y \pm U$ yksiköiden kanssa
- Ilmoitetaan suhteellinen laajennettu epävarmuus $U/|y|$, jos se on tarkoituksenmukaista
- Ilmoitetaan laajennetun epävarmuuden määrittämiseen käytetty kattavuuskerroin k
- Ilmoitetaan luottamustaso ja kuinka se on määritelty
- Ilmoitetaan muut tarvittavat tiedot mittauksista ja data-analyysistä. [12]

Lisäksi tulosta ilmoitettaessa on kiinnitettävä huomiota merkitsevien numeroiden määrään ja pyöristämiseen. Mittaustulosta annettaessa merkitsevien numeroiden lukumäärällä ilmoitetaan myös tulosten tarkkuus. Numeroita tuloksessa antaa korkeintaan epätarkinta havaintoa vastaava määrä. Toisaalta liian vähänkään ei numeroita kannata antaa, sillä tällöin mittaustulos saattaa vaikuttaa todellisuutta

epätarkemmalta. Epävarmuus tulisi ilmoittaa enintään kahdella merkitsevällä numerolla ja pyöristys tulisi tehdä ylöspäin. Mittaustuloksessa ja epävarmuudessa tulisi olla yhtä monta desimaalia. [14]

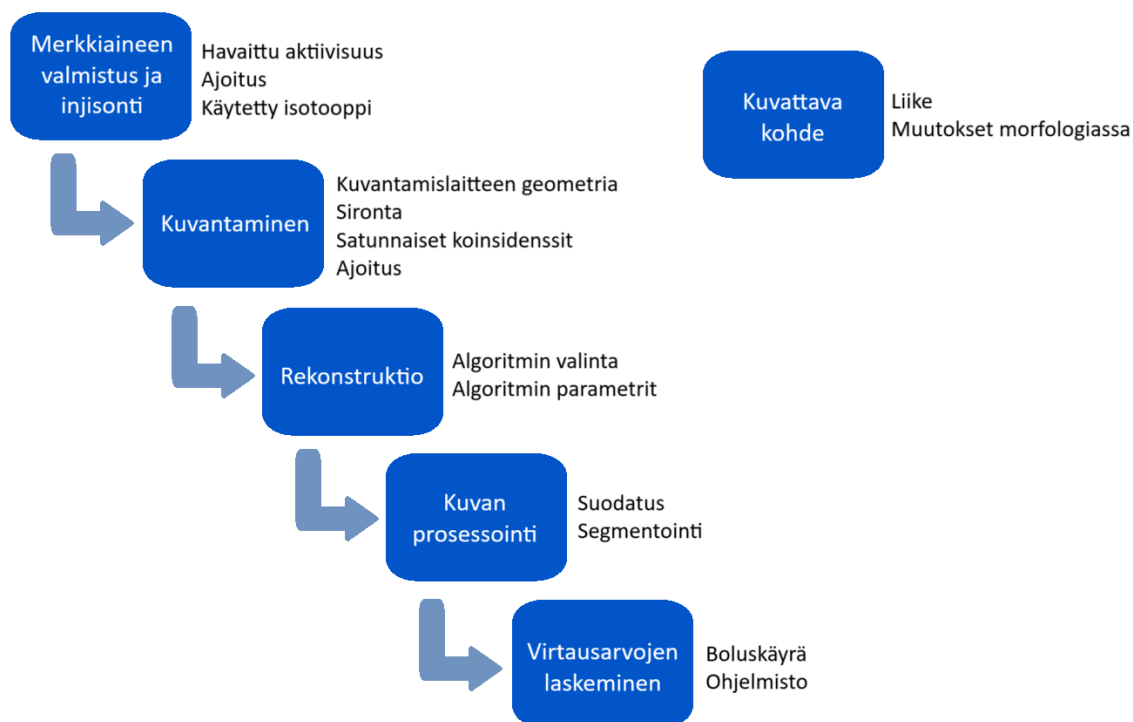
Kun kaikki tarpeellinen tieto on annettu, pystytään mittaukset tekemään tarvittaessa uudestaan, ja tuloksia pystytään päivittämään esimerkiksi uusien tietojen tullessa esiin. [12]

1.3.6 Mittausepävarmuus PET-kuvantamisessa

PET-tutkimus on monivaiheinen prosessi, johon liittyy useita epävarmuustekijöitä. Tutkimus alkaa radiolääkkeen valmistelulla ja injisoinnilla, jonka jälkeen PET-kuvaus suoritetaan. Seuraavaksi kuva rekonstruoidaan ja prosessoidaan. Sydänlihasperfuusiotutkimuksen tapauksessa lopuksi lasketaan virtausarvot [21]. Pahimmillaan epävarmuuslähteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia, tai vääriä negatiivisia tutkimustuloksia [22]. Kuvassa 4 on lueteltuna joitakin PET-tutkimukseen liittyviä epävarmuustekijöitä.

Sydänlihasperfuusion PET-kuvantamisessa epävarmuutta MBF-arvoon aiheuttaa esimerkiksi merkkiaineen infuusio ja kuvantamisen ajoitus, sirontakorjaus, kuvan rekonstruktio ja suodattaminen, potilaan liike ja merkkiaineen kineettinen mallinnus. Lisäksi jotkin positronisäteilijät voivat positronin lisäksi emittoida myös gammakvantin, mikä voi aiheuttaa mittausepävarmuutta. [23]

Pidemmän infuusioajan on havaittu kasvattavan MBF-arvojen varianssia. Toisaalta lyhyempi infuusioaika vaatii mittausten näytteistämistä suuremmalla aikaresoluutiolla (engl. temporal sampling rate), jotta MBF-arvoihin ei syntyisi virhettä. Myös PET-laitteen laskentataajuus on otettava huomioon infuusioajan pituudessa ilmaisimien saturaation välttämiseksi, ja jotta fotoneita jäisi havaitsematta mahdollisimman vähän kuolleen ajan johdosta. Myös infuusion boluskäyrän vaihtelu saattaa edelleen aiheuttaa vaihtelua MBF-arvoissa. Lisäksi sirontakorjaus saattaa aiheuttaa



Kuva 4: PET-kuvantamiseen liittyviä epävarmuuslähteitä. Muokattu lähteestä [21].

virhettä arvoihin, sillä dynaamisessa PET-kuvantamisessa sironneiden tapahtumien määrä vaihtelee kuvauksen eri vaiheissa. [23]

Radiovettä käytettäessä epävarmuustekijät liittyvät muun muassa boluksen antoon, PET-laitteiston resoluutioon, positronien keskimääräiseen etenemismatkaan ja potilaan liikkeeseen. [6]

1.4 Edeltävät tutkimukset ja työn tavoite

Radiovettä käyttämällä PET-kuvantamisella ollaan pystytty määrittämään MBF-arvoja sekä levossa, että rasituksessa täsmällisesti. Sydänlihaksen perfuusion PET-kuvantamisella radiovedellä uskotaan tulevaisuudessa olevan yhä kasvava rooli tukkivan sepelvaltimotaudin arvioinnissa. [24]

Boluskäyrän on havaittu olevan yksi radioveden käytön sudenkuopista [6]. Käytettäessä radioaktiivista rubidiumia (^{82}Rb) sydänlihaksen verenvirtauksen määrit-

tämiseen, on todettu, että käytettävän merkkiaineen boluskäyrän muodon vaihtelu voi vaikuttaa verenvirtausarvojen uusittavuuteen. Kyseisessä tutkimuksessa kuitenkin todettiin, että virhettä voitaisiin pienentää standardisoimalla veren sisäänvirtausfunktion muoto (engl. shape of blood input function). Tutkimuksen mukaan uusittava boluskäyrä voisi pienentää toistettujen mittausten välistä vaihtelevuutta. Terävämpi boluskäyrä voisi myös parantaa sydänlihaksessa olevan aktiivisuuden määrää verrattuna veressä olevaan (engl. myocardium-to-blood ratio, MBR), mutta toisaalta havaintoja saatettaisiin menettää kuolleesta ajasta johtuen [25].

Teoriassa merkkiaineen boluskäyrän muodon ei pitäisi vaikuttaa merkkiaineen kineettiseen analyysiin, mutta käytännössä käyrän muoto voi tuottaa virhettä arvioituihin kineettisiin parametreihin [26]. Boluskäyrän muodon vaikutusta ei kuitenkaan ole tutkittu paljoa [27] [28]. On myös havaittu, että infusoidessa merkkiaine, ja pitämällä aktiivisuus vakiona, on boluskäyrissä vähemmän vaihtelua, kuin jos merkkiaine infusoidaan pitämällä virtaus vakiona. Merkittävää vaikutusta kuvanlaatuun ei kuitenkaan havaittu infuusiotapojen välillä [25].

Boluskäyrän vaikutusta MBF-arvoihin ei ole tutkittu paljoa, joten sen tutkiminen yhtenä epävarmuustekijänä on tärkeää. Epävarmuuden arvioimista varten on tutkittava boluskäyrien toistettavuutta ja uusittavuutta. Boluskäyrän eri ominaisuuksilla on eri vaikutuksia. Esimerkiksi boluskäyrän terävyys saattaa vaikuttaa MBF-arvoon, ja toisaalta radiovettä käytettäessä PET-kuvaus on dynaaminen, jolloin radioveden infuusion ja kuvauksen oikea ajoittaminen on tärkeää. Kun boluskäyristä arvioidaan eri ominaisuuksia sen sijaan, että käyrää arvioitaisiin yhtenä kokonaisuutena, saadaan parempi käsitys siitä, miten boluskäyrän vaihtelu saattaisi vaikuttaa tutkimustuloksiin. PET-keskuksessa radiovesi infusoidaan pitäen virtaus vakiona, mikä saattaa lisätä boluskäyrän vaihtelua. Tästäkin syystä boluskäyrien toistettavuuden ja uusittavuuden arvioiminen on tärkeää.

Saatujen tulosten perusteella voitaisiin esimerkiksi päätellä, tulisiko potilaan tut-

kimukset suorittaa aina samalla PET/TT-kameralla radiovesigeneraattoreiden antamien boluskäyrien vaihtelusta johtuen. Lisäksi toistomittauksia voitaisiin suorittaa radiovesigeneraattoreille useamminkin, jolloin voitaisiin arvioida, vaikuttaako esimerkiksi radiovesigeneraattoreiden huollot boluskäyriin, tai muuttuvatko ne muuten ajan kuluessa.

Boluskäyrien toistettavuutta ei ole vielä arvioitu yksityiskohtaisesti, joten on tärkeää pitää mittaukset yksinkertaisina niin, että mahdollisia häiriötekijöitä on mahdollisimman vähän. Näin on myös helpompi tarvittaessa arvioida toistomittauksia, joihin on lisätty joitakin häiriötekijöitä, kuten fantomi, tai käytetään eri radioveden tuotantotasoa tai kokonaisaktiivisuutta.

2 Materiaalit ja menetelmät

Mittaukset suoritettiin PET-keskuksen neljällä radiovesigeneraattorilla. Boluskäyriä mitattiin kullakin radiovesigeneraattorilla 12 kappaletta, ja laitteiston mittaamista suureista analysoitiin radioveden tuotantotasoa, infusoitua kokonaisaktiivisuutta ja infuusioaikaa. Tämän lisäksi boluskäyristä laskettiin muita suureita. Aineiston analysointiin käytetyt ohjelmistot olivat MATLAB ja Excel. Lopputuloksena arvioitiin boluskäyrien toistettavuutta, uusittavuutta ja näiden aiheuttamaa mittausepävarmuutta.

2.1 Mittauslaitteisto

Toistomittaukset suoritettiin PET-keskuksen kolmen PET/TT-laitteen ja yhden PET/MRI-laitteen radiovesigeneraattorilla. PET/MRI-laitteen radiovesigeneraattori poikkeaa hieman muista radiovesigeneraattoreista MR-yhteensopivuuden vuoksi [5].

Radioveden tuotanto alkaa deuteronisyklotronista (Cyclone 3, IBA sa., Belgia),

jossa ^{15}O -kaasu tuotetaan. Valmis radiovesi injisoidaan tutkittavaan henkilöön boluksena laskimoon [10]. Kahdella valokuitukaapelein valomonistinputkiin yhdistetyllä muovisella tuikeilmaisimella voidaan radioveden tuotantotasoa ja potilasletkuun ohjattavaa aktiivisuutta seurata [5].

2.1.1 Radioveden tuotanto

PET-keskuksessa radiovesi tuotetaan ydinreaktiolla $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ deuteronisyklotronissa. Reaktiokohdekaasuna käytetään 99 % tyypeä ($^{14}\text{N}_2$) ja 1 % happea ($^{16}\text{O}_2$). Vesihöyryn [^{15}O] H_2O tuottamiseksi ^{15}O -leimattuun kohdekaasuun sekoitetaan vetykaasua, ja tämä seos johdetaan reaktiouniin (kvartsiputki, lämpötila $700\text{ }^\circ\text{C}$). Reaktiounissa muodostettu radioaktiivinen vesihöyry johdetaan edelleen radiovesigeneraattorille. [10]

PET-keskuksessa käytössä oleva Cyclone 3 on sairaalakäyttöön tarkoitettu syklotroni, jossa deutronin kineettinen energia on $3,6\text{ MeV}$. Syklotronia käytetään vain ^{15}O tuotantoon PET-tutkimuksiin edellä mainitulla reaktiolla. Syklotronin käynnistyminen tapahtuu ionilähteen asetetulla alkuvirranarvolla. Syklotronin magneettien automaattinen säätö säätää deuteronisuihkun optimaaliseksi. Ohjaus säätää tämän jälkeen vuorotellen magneetteja ja ionilähdettä saavuttaakseen asetetun tuotantotason. Tuotantouunit on kuumennettu etukäteen, joten käynnistymisen jälkeen ohjausohjelma avaa kaasuventtiilit ja radioveden tuotanto alkaa välittömästi. Tuotannon tasoittuminen kestää noin 10–20 minuuttia. Tuotantotasoa muutetaan muuttamalla ionilähteen virran arvoa välillä $5\text{--}50\ \mu\text{A}$. [29]

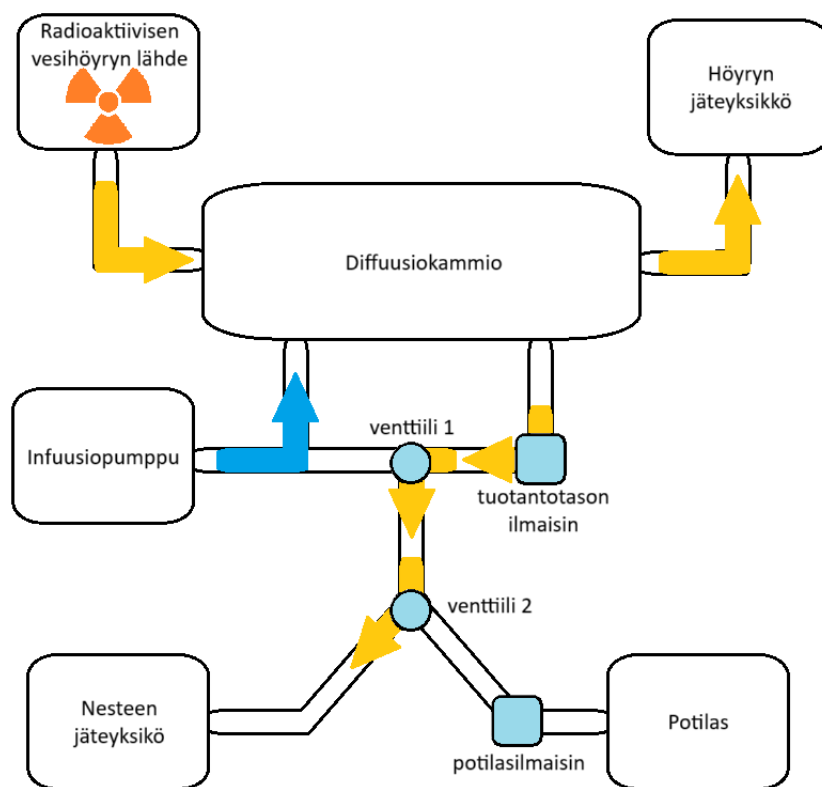
2.1.2 Radiovesigeneraattorit

Radioveden potilasannosteluun ja potilasannoksen laskemiseen käytetään Hidex Radiowater Generator -laitteistoa (RWG). Laitteistolla ohjataan infuusionesteen (0,9 % NaCl), [^{15}O] H_2O -vesihöyryn, sekä näiden muodostaman radioveden virtausta sterii-

lissä diffuusiokammiosetissä. RWG:ssa käytetyn ^{15}O -vesihöyryn tuotantotapa voi vaihdella, mutta PET-keskuksessa se tuotetaan edellä mainitulla tavalla [5]. Diffuusiokammiosetissä ^{15}O -vesihöyry diffundoituu puoliläpäisevän kalvon läpi infuusionesteeseen muodostaen radiovettä [10].

Diffuusiokammiosetti on sijoitettu lyijysuojan sisään, ja sen toimintaa ohjaa RWG:n ohjausyksikkö. Kun radiovesi annostellaan boluksena, laite kerryttää diffuusiokammioon radioaktiivisuutta kahden minuutin ajan, ja infusoi sitten kertyneen boluksen tutkittavaan. Boluksen infusointi kestää enimmillään 15 sekuntia, ja infuusion jälkeen laite huuhtoo lopun radioveden letkustosta. Bolusannostelussa laite huuhtelee potilasletkua myös ennen varsinaisen boluksen infuusiota boluskeräyksen aikana. Tällä varmistetaan, että letku on saatu kiinnitettyä potilaaseen kunnolla. Laite katkaisee radiovesi-infuusion, kun asetettu tavoiteannos on infusoitu potilasletkuun. Tämän jälkeen laite aloittaa huuhtelun, jolloin RWG syöttää potilasletkuun radioveden sijaan pelkkää suolaliuosta. Radiovesi-infuusio katkaistaan kuitenkin aina enintään 15 sekunnin kuluttua, vaikka tavoiteannosta ei olisikaan vielä saavutettu esimerkiksi liian matalan tuotantotason vuoksi. Syklotronin ajoparametrejä muuttamalla voidaan tuotantotasoa säätää. [30]

Kuvassa 5 on tarkemmin esitettyinä ^{15}O -vesihöyryn, infuusionesteen ja radioveden kulku diffuusiokammiosetissä. Keltaiset nuolet, jotka kulkevat ^{15}O -vesihöyryn tuotantopaikasta diffuusiokammion läpi höyryn jäteyksikköön, kuvaavat tuotetun ^{15}O -vesihöyryn virtausta [5]. Diffuusiokammiossa ^{15}O -vesihöyry sekoitetaan infuusionesteenä käytettyyn suolaliuokseen, ja diffundoitumatta jäänyt ^{15}O -vesihöyry kulkeutuu jäteyksikköön [31]. Suolaliuoksen virtausta kuvaavat siniset nuolet, jotka kulkevat infuusiopumpulta diffuusiokammioon. Diffuusiokammiossa tuotetun radioveden virtausta kuvaavat diffuusiokammioista alaspäin kulkevat keltaiset nuolet. Radiovesi voi virrata nesteen jäteyksikköön tai potilaaseen [5].



Kuva 5: $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -vesihöyryn, infuusionesteen ja radioveden kulku radiovesigeneraattorin diffuusiokammiosetissä. Esimerkkinä radioveden kulku nesteen jäteyksikköön. Muokattu lähteestä [5].

Paineilmalla toimivat puristusventtiilit 1 ja 2 ohjaavat radioveden ja suolaliuoksen virtausta [32]. Radioveden infusioajan mittausta alkaa siitä hetkestä, kun puristusventtiili aukeaa päästäten radioveden potilasletkuun. Ajanotto pysähtyy, kun potilasletkun huuhtelu suolaliuksella alkaa.

Kuvasta 5 nähdään myös laitteiston säteilyn ilmaisimien, tuotantotason ilmaisimen ja potilasilmaisin, likimääräiset sijainnit [5]. Tuotantotason ilmaisin sijaitsee diffuusiokammiosetissä mitaten radioveden tuotantotasoa. Se mittaa myös infusoidun aktiivisuutta, ja kun haluttu aktiivisuus on kulkenut ilmaisimen ohi, lopettaa laitteisto radioveden syötön. Potilasilmaisin mittaa infusoidun kokonaisaktiivisuuden, ja se sijaitsee näissä mittauksissa heti radiovesigeneraattorin lyijysuojan ulkopuolella.

PET/MRI-laitteen radiovesigeneraattori poikkeaa hieman PET/TT-laitteiden radiovesigeneraattoreista. Generaattorin lyijysuojan materiaali on MR-yhteensopiva, ja laitteistoon kuuluva puristusventtiilien ohjausyksikkö sijaitsee laitteiston ohjaimossa. PET/TT-laitteiden tapauksessa ohjausyksikkö sijaitsee radiovesigeneraattorin vieressä. [5]

2.1.3 Säteilyn ilmaisimet

Radiovesigeneraattorilaitteistoon sisältyy kaksi säteilyn ilmaisinta. Ilmaisimet ovat muovisia tuikeilmaisimia, jotka on yhdistetty valokuitukaapelein valomonistinputkiin. Tuotantotason ilmaisimien sijaitsee diffuusiokammiosetissä, jossa se mittaa tuotetun radioveden radioaktiivisuutta, eli radioveden tuotantotasoa yksikössä MBq/min. Potilasilmaisimen avulla puolestaan määritetään potilaan saama annos yksikössä MBq. [5]

Potilasilmaisimien sijaitsee potilasletkussa mitaten letkussa kulkevaa aktiivisuutta [30]. Laitteisto valvoo potilasletkuun ohjattavaa aktiivisuutta infuusion aikana, ja laitteisto keskeyttää infuusion välittömästi, jos aktiivisuustaso ylittää laitteistoon asetetun arvon. Laitteiston ohjelmisto käsittelee mitatun aineiston, ja tallentaa infusoidun kokonaisaktiivisuuden, infuusiokäyrän ja infuusioajan, sekä muita tietoja [5].

Laitteiston ilmaisimet kalibroidaan päivittäin annoskalibraattorilla. Kalibroinnista saadut tuotantotason ja aktiivisuuden määrittämissä käytettävät kertoimet saavat poiketa laitteistoon asetetuista kertoimista enintään 10 %. Jos ero on suurempi, asetetaan laitteistoon uudet arvot, ja kalibrointi suoritetaan uudestaan.

2.2 Mittaukset ja aineiston keräys

Mittaukset suoritettiin PET-keskuksessa neljän eri PET-laitteiston radiovesigeneraattorilla,

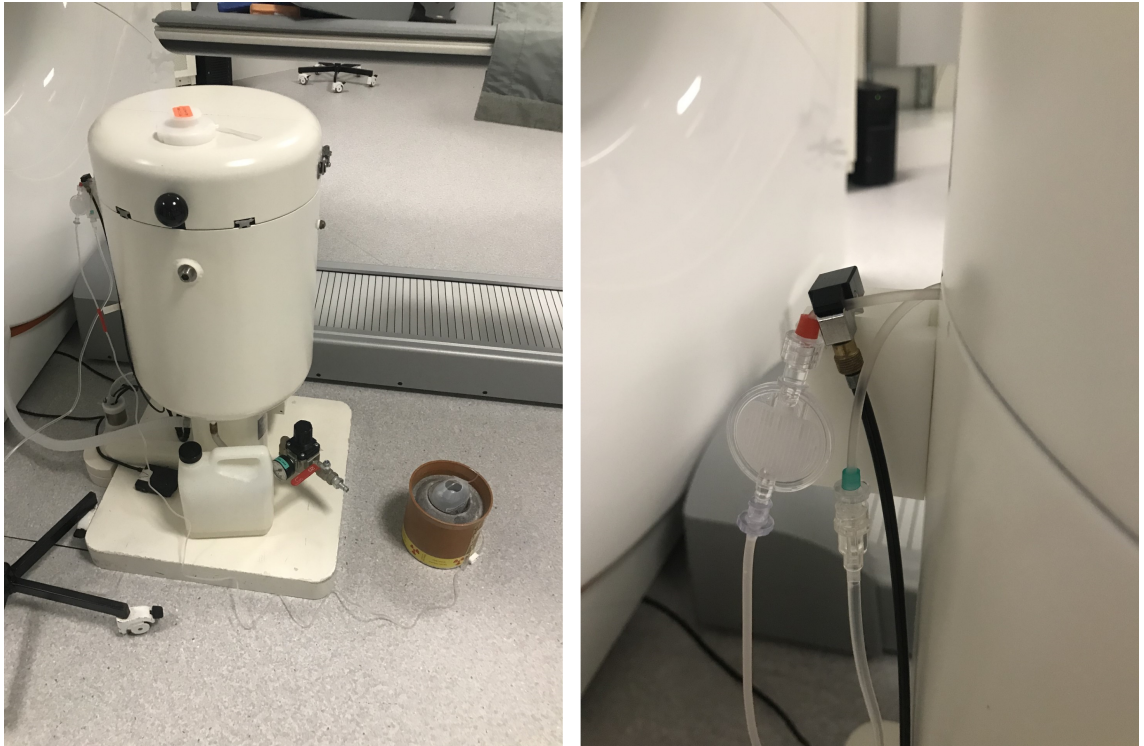
1. Aino (Discovery MI (GE Healthcare, Milwaukee, Yhdysvallat))
2. Vision (Biograph Vision 600 (Siemens Healthineers, Erlangen, Saksa))
3. Quadra (Biograph Vision Quadra (Siemens Healthineers, Erlangen, Saksa))
4. Signa (Signa PET/MR (GE Healthcare, Milwaukee, Yhdysvallat)).

Mittaukset suoritettiin kahden kuukauden kuluessa ja yhdellä mittauskerralla suoritettiin yhdelle radiovesigeneraattorille 12 toistomittausta.

Mittauksilla haluttiin tutkia radiovesigeneraattoreiden tuottamien boluskäyrien toistettavuutta, joten radioveden infuusiota mahdollisesti häiritsevät tekijät minimoitiin. Esimerkkikuva mittausasetelmasta on esitetty Kuvassa 6 Visionin mittauksista. Letkustosta pystyttiin poistamaan yksi suodatin, joka olisi mahdollisesti lisännyt vastapainetta infuusiolle vaikuttaen boluskäyrien muotoon. Quadralla on myös tavallisesti käytössä jatkoletku, joka otettiin mittauksia varten pois, jotta letkun pituus olisi sama kaikissa mittauksissa. Letku pyrittiin mittauksissa asettelemaan niin, ettei turhia mutkia tai solmuja syntyisi. Annos infusoitiin pulloon siten, että letkun pää oli mahdollisimman vapaa, jotta vastapainetta ei syntyisi.

Mittauksissa boluskäyrän ja kokonaisaktiivisuuden mittaava potilasilmaisin asetettiin letkun alkuun, heti radiovesigeneraattorin lyijysuojan ulkopuolelle (Kuvassa 6 oikealla). Näin bolus ei ehtinyt levitä letkussa kulkiessaan, ja pystyttiin paremmin tutkimaan varsinaista radiovesigeneraattorin toimintaa. Tuotantotason ilmaisin sijaitsi tavallisella paikallaan diffuusiokammiosetissä. Infusoitavaksi aktiivisuudeksi asetettiin 500 MBq, joka on myös yleisesti käytössä potilastutkimuksissa. Toistomittaukset suoritettiin 10 minuutin välein, jotta letkuun mahdollisesti jäänyt aktiivisuus, sekä pulloon infusoitu aktiivisuus eivät häiritsisi seuraavaa mittausta.

Ennen aktiivisuuden infusointia radiovesigeneraattori keräsi aktiivisuutta kahden minuutin ajan. Radioveden infusion jälkeen laitteisto huuhteli letkua suolaliuoksella vielä 70 sekunnin ajan. Potilastutkimuksissa huuhtelun kesto on 110 sekuntia,



Kuva 6: Esimerkkikuvat mittausasetelmasta Visionin mittauksista. Radiovesi pääsee radiovesigeneraattorista vapaasti letkua pitkin pulloon. Oikealla tarkempi kuva boluskäyrän mittaavasta potilasilmäsimestä.

mutta näissä mittauksissa lyhyempi 70 sekuntia oli riittävä aika huuhtelulle.

Kullakin mittauksella kirjattiin ylös mittauksissa käytetyn diffuusiokammio-
setin eränumero ja mittauksissa käytetyt laitteiston kalibrintikertoimet. Ennen jo-
kaista toistomittausta kirjattiin ylös radiovesigeneraattorin tuotantotaso juuri ennen
infuusion aloittamista. Kustakin toistomittauksesta saatiin laitteistolta boluskäyrä,
infusoitu kokonaisaktiivisuus, sekä radioveden infuusioaika. Laitteisto mittaa bolus-
käyrän pisteet puolen sekunnin välein.

2.3 Tulosten analysointi

Mittaustulosten analysointiin käytettävät ohjelmistot olivat MATLAB, versio R2023a,
sekä Excel, versio 2430. Boluskäyristä analysoitiin laitteiston mittaamia suureita

(tuotantotaso, infusoitu kokonaisaktiivisuus ja infusointiaika), sekä boluskäyristä laskettuja suureita (käyrän rajaama pinta-ala (engl. area under the curve, AUC), puoliarvoveveys (engl. full width at half maximum, FWHM), käyrän paikka, käyrän korkeus ja nousuaika). Radiovesigeneraattoreiden tuottamien boluskäyrien toistettavuutta, uusittavuutta ja mittausepävarmuutta arvioitiin analysoimalla laitteiston mittaamien, sekä käyristä laskettujen suureiden arvoja.

2.3.1 Käyristä laskettavat suureet

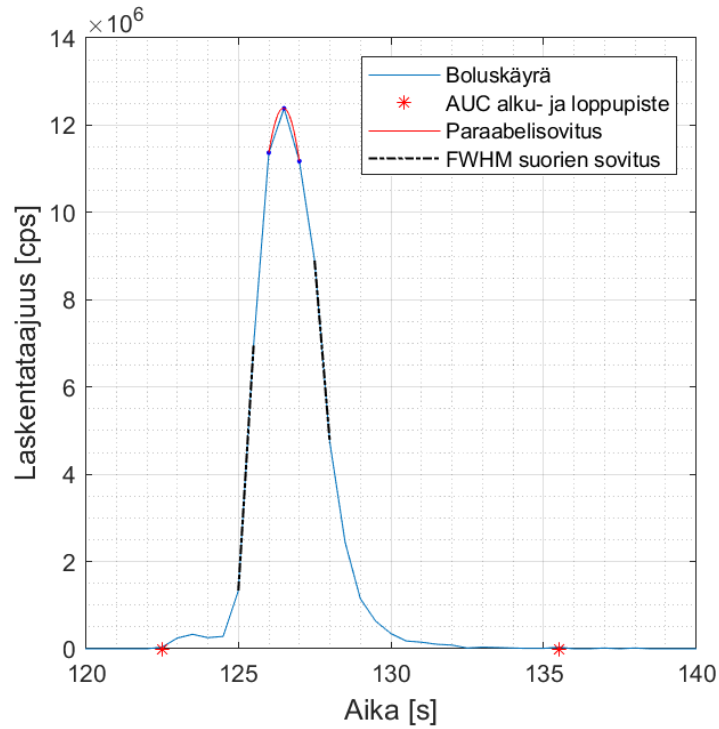
Käyristä laskettavat suureet laskettiin MATLAB-ohjelmistolla. AUC laskettiin käyttäen trapz-funktiota, joka laskee approksimoidun integraalin puolisuunnikkain. Integraalin aloituskohdaksi valittiin sen arvon kohta, josta lähtien nolasta poikkeavia arvoja oli ensimmäisen kerran vähintään viisi peräkkäin. Lopetuskohta määritettiin kuten aloituskohda, mutta alkaen mitatun käyrän lopusta. Tällä tavoin integraaliin otettiin huomioon vain varsinainen bolus, eikä esimerkiksi letkuun mahdollisesti jäänyttä aktiivisuutta boluksen infusoinnin jälkeen.

FWHM laskettiin käyttäen National Electrical Manufacturers Association -yhdistyksen julkaisussa NEMA NU 2-2012 esitettyä tapaa [33]. Boluskäyrän maksimikohta määritettiin sen paraabelin maksimiarvona, joka oli sovitettu käyrän kolmeen suurimpaan pisteeseen. Käyrän kummallekin puolelle paraabelin maksimiarvosta lasketun puoliarvon kohdalle sovitettiin suora kahden pisteen kautta siten, että kyseinen suora kulki lasketun puoliarvon kautta.

Käyrän maksimiarvo määritettiin edellä mainitun paraabelin maksimiarvona, ja käyrän paikka paraabelin maksimikohtana.

Nousuajan aloituskohdaksi valittiin integraalinkin laskemiseen käytetty aloituskohta. Lopetuskohtaksi valittiin paraabelin maksimikohta.

Kuvassa 7 on esitetty yhdelle boluskäyrälle laskettu paraabeli, puoliarvovevyyden laskemiseen määritetyt suorat, sekä pisteet, joiden välille integraali on laskettu.



Kuva 7: Esimerkki yhdelle boluskäyrälle laskettujen suureiden laskutavoista.

Laskemalla eri suureita boluskäyristä saadaan helposti ymmärrettävä ja selkeä kuva siitä, miten käyrien muoto vaihtelee radiovesigeneraattorin sisäisesti, sekä eri radiovesigeneraattoreiden välillä. AUC on monissa tutkimuksissa yksi tarkasteltavista suureista, esimerkiksi sydänlihasperfuusion PET-kuvantamiseen liittyvän epävarmuuden määrittämisessä, ja potilaan liikkeen vaikutusta tutkimustuloksiin määrittäessä sydämen PET-tutkimuksessa [21] [22]. Lisäksi AUC on verrannollinen infusoiuun kokonaisaktiivisuuteen, joten sen avulla voidaan myös arvioida kokonaisaktiivisuuden vaihtelua. Boluskäyrän paikalla voi myös olla vaikutusta tutkimustuloksiin, sillä potilaan kuvantaminen aloitetaan tietyn ajan kuluttua boluksen infuusiosta. Piikin korkeus, AUC ja FWHM puolestaan kuvaavat yhdessä piikin terävyyttä, ja koska sydänlihasperfuusion PET-tutkimus radiovedellä on dynaaminen, saattaa piikin terävyyden vaihtelu osaltaan vaikuttaa tuloksiin. Nousuaikaa analysoidaan voidaan tutkia, kuinka nopeasti radiovesigeneraattori antaa boluksen, ja

vaihteleeko kyseinen aika.

2.3.2 Laitteiston mittaamat suureet

Boluskäyristä laskettavien suureiden lisäksi analysoitiin tuotantotasoa, infusoitua kokonaisaktiivisuutta ja infuusioaikaa, jotka saatiin suoraan laitteistosta. Radiovesigeneraattorin tuotantotaso vaihtelee hieman laitteistoa käytettäessä, ja lukema otettiin ylös aina juuri ennen infuusion aloittamista.

2.3.3 Toistettavuus, uusittavuus ja mittausepävarmuus

Mitattuja boluskäyriä kuvaaville suureille määritettiin toistettavuus, uusittavuus, mittausepävarmuus ja laajennettu mittausepävarmuus [20]. Toistettavuus laskettiin kullekin radiovesigeneraattorille toistomittauksista. Lisäksi toistettavuus laskettiin kullekin radiovesigeneraattoriparille. Uusittavuutta arvioitiin kullekin radiovesigeneraattorille erikseen. Toistettavuuden ja uusittavuuden avulla pystyttiin kullekin radiovesigeneraattorille arvioimaan mittausepävarmuus, ja tästä edelleen laajennettu mittausepävarmuus. Radiovesigeneraattoriparien välisen toistettavuuden laske-
misen tarkoituksena oli helpottaa radiovesigeneraattoreiden vertailua keskenään.

Ennen mittaustulosten varsinaista analyysia, tarkasteltiin arvioitavien suureiden normaalijakautuneisuutta. Normaalijakautuneisuutta arvioitiin visuaalisesti kvantiilikuviolla (engl. Q-Q plot). Kuvio muodostettiin luomalla satunnaislukuja, jotka noudattivat normaalijakaumaa tarkasteltavan suureen keskiarvon ja keskihajonnan mukaisesti. Kvantiilikuviossa vaaka-akselilla on esitetty teoreettiset, satunnaislukuina luodut arvot, ja pystyakselilla toistomittauksista lasketut arvot. Visuaalisen tarkastelun lisäksi suureille suoritettiin Shapiro-Wilk -testi. Shapiro-Wilk -testi on sopivampi pienelle otoskoolle (otoskoko < 50), kuin esimerkiksi Kolmogorov–Smirnov -testi, sillä se tunnistaa ei-normaalisuutta tehokkaammin. Nollahypoteesina testissä on ”muuttuja noudattaa normaalijakaumaa”. Jos testin p-arvo on $> 0,05$, nollahypo-

teesi jää voimaan. [34]

Suureille, jotka eivät Shapiro-Wilk -testin mukaan olleet normaalijakautuneita, laskettiin keskihajonnan lisäksi mediaanin absoluuttinen keski poikkeama (engl. median absolute deviation, MAD). Keskihajonta lasketaan käyttäen keskiarvoa, joka olettaa otoksen olevan normaalijakautunut. Jos otoksessa on poikkeavia arvoja, on niillä suuri vaikutus sekä keskiarvoon, että keskihajontaan. Kun arvot eivät ole normaalijakautuneet, tai on havaittavissa poikkeavia arvoja, voi siis olla parempi käyttää hajonnan arvioimiseen keskihajonnan sijaan esimerkiksi mediaanin absoluuttista keski poikkeamaa. MAD voidaan laskea yhtälöllä

$$MAD = \text{mediaani}(|X_i - \text{mediaani}(X)|), \quad (10)$$

missä X_i on i :s havainto, ja $\text{mediaani}(X)$ on havaintojen mediaani. Mediaani on suuruusjärjestyksessä olevien havaintojen keskimäinen havainto, tai kahden keskimäisen havainnon keskiarvo. [35]

Normaalijakautuneisuuden lisäksi tarkasteltiin, onko toistomittausten aikana tapahtunut merkittävää ajautumaa. Tarkastelu toteutettiin laskemalla kullekin suurelle toistomittausten ensimmäisen ja toisen puolikkaan keskiarvot, ja vertaamalla näitä keskenään [12].

Eri boluskäyriä kuvaavien suureiden toistettavuus määritettiin kullekin radiovesigeneraattorille yhtälöllä (2),

$$u = \frac{s}{\sqrt{n}}.$$

Kyseistä yhtälöä käyttämällä pystytään toistettavuudessa ottamaan huomioon myös toistojen määrä, jolloin suuremmilla toistomäärillä toistettavuuteen liittyvä epävarmuus pienenee. Keskihajonta s laskettiin yhtälöllä (1). Radiovesigeneraattoriparien vertailussa Ainon tapauksessa tuotantotasolle käytettiin tavallisen keskihajonnan sijaan yhdistettyä keskihajontaa (engl. pooled standard deviation), sillä tuotantotasolle saatiin Ainolle vain 10 arvoa. Kahta radiovesigeneraattoria vertailtaessa yhtälö

on muotoa

$$s_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}},$$

missä s_1 on ensimmäisen, ja s_2 toisen radiovesigeneraattorin arvoja kuvaava keskihajonta. Vastaavasti n_1 ja n_2 ovat toistojen määrät. Myös radiovesigeneraattoriparien toistettavuutta laskettaessa käytettiin yhtälöä (2), mutta keskihajontaan s ja mittausten määrään n laskettiin molempien radiovesigeneraattoreiden mittaukset.

Uusittavuutta ei määritetty yhtälöllä (7), sillä arvioitaville suureille ei ole referenssiarvoja, joita käyttämällä uusittavuus voitaisiin laskea kyseisestä yhtälöstä. Referenssiarvona oltaisiin voitu käyttää esimerkiksi kunkin mittauksen ensimmäistä arvoa, mutta arvio uusittavuudesta päädyttiin tekemään yhtälöä (9) käyttämällä,

$$s'_R = \sqrt{s_L^2 + s_l^2},$$

missä s_L laskettiin yhteisenä arvona kaikille tehdyille mittauksille, ja s_l oli kullekin radiovesigeneraattorille laskettu keskihajonta. Termiä s_L laskettaessa tuotantotason tapauksessa otettiin taas huomioon Ainon vähäisempi toistomäärä. Uusittavuus laskettiin kullekin radiovesigeneraattorille samoille suureille, kuin toistettavuuskin.

Uusittavuutta kokeiltiin arvioida myös F-testillä, sekä koko radiogeneraattorijoukolle, että pareittain. F-testiä varten laskettiin ryhmien (radiovesigeneraattoreiden) välinen vaihtelu, ryhmien sisäinen vaihtelu, sekä näiden suhde. Lasketut arvot eivät kuitenkaan olleet käytännöllisiä uusittavuuden arviointiin, minkä vuoksi päädyttiin arvioimaan radiovesigeneraattoripareja samalla yhtälöllä kuin yksittäisten radiovesigeneraattoreiden toistettavuuttakin, ja uusittavuutta yhtälöllä (9).

Lisäksi laskettiin variaatiokerroin (engl. coefficient of variance, CV) toistettavuuksille ja uusittavuudelle yhtälöllä

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 \%, \quad (11)$$

missä s on keskihajonta ja \bar{x} on mittaustulosten keskiarvo.

Yhdistetty mittausepävarmuus laskettiin yhtälöllä (3),

$$u_c = \sqrt{a^2 + b^2 + c^2 + \dots},$$

erikseen kullekin suurelle. Laskussa otettiin huomioon vain toistettavuus ja uusittavuus, jolloin pystyttiin arvioimaan vain niiden vaikutusta mittausepävarmuuteen. Jotta mittausepävarmuutta voitaisiin arvioida laajemmin, tulisi ottaa huomioon myös muut epävarmuutta aiheuttavat tekijät. Koska mittausepävarmuus on laskettu erikseen kullekin suurelle, tulisi myös eri tekijöiden vaikutus kuhunkin suureeseen arvioida erikseen.

Yhdistetystä mittausepävarmuudesta pystyttiin edelleen laskemaan laajennettu mittausepävarmuus U kertomalla yhdistetty mittausepävarmuus u_c kattavuuskertoimella k . Kattavuuskertoimenä k käytettiin lukua, jolla saatiin vähintään 95 % luottamustaso. Selkeyden vuoksi kaikille radiovesigeneraattoreille, ja kaikille suureille käytettiin samaa kattavuuskerrontaa, jolloin osalle suureista luottamustaso on todellisuudessa suurempi, kuin 95 %. Kattavuuskertoimen määrittystä varten laskettiin efektiivinen vapausasteiden määrä v_{eff} , jonka avulla kattavuuskertoimen saatiin Studentin t-jakaumasta, Taulukosta I. Efektiiviset vapausasteet laskettiin yhtälöllä (5),

$$v_{eff} = \frac{u_c^4(y)}{\sum_{i=1}^n \frac{u_i^4(y)}{v_i}}.$$

Toistettavuuden ja uusittavuuden lisäksi mittausepävarmuutta voivat näissä mittauksissa aiheuttaa esimerkiksi laitteisto, mittausjärjestelyt ja virheet mittauksia tehdessä. Laitteistossa epävarmuutta mahdollisesti aiheuttivat muun muassa boluskäyrän mittauksessa laskentataajuuden mittauksen tarkkuus, ja mittapisteiden mittaus 0,5 sekunnin välein. Lisäksi virhettä voivat aiheuttaa ilmaisimet, boluksen syöttöön käytetyn letkun mutkat ja itse radiovesigeneraattori. Radiovesigeneraattoriin liittyviä mahdollisia epävarmuuslähteitä ovat esimerkiksi lyijysuojan läpi potilasilmäisimelle pääsevä aktiivisuus ja radioveden homogeenisyys.

Myös mittausjärjestelyt ja mittausten suoritus voivat aiheuttaa mittausepävarmuutta. Mittausjärjestelyiden aiheuttamat epävarmuudet liittyvät lähinnä siihen, kuinka samalla tavalla mittaukset on pystytty järjestämään radiovesigeneraattoreiden välillä. Esimerkiksi erot letkun ja pullon asettelussa, sekä diffuusiokammiosetin erän muuttuminen radiovesigeneraattoreiden välillä saattavat aiheuttaa mittausepävarmuutta.

Lisäksi mahdolliset mittausten aikana tehdyt virheet voivat lisätä mittausepävarmuutta. Tällaisia voi olla esimerkiksi mittaustulosten kirjaaminen ylös väärin, tai liian lyhyt odotusaika toistomittausten välillä.

2.3.4 Toteutuneen kokonaisaktiivisuuden oikeellisuus

Koska haluttu kokonaisaktiivisuus mittauksissa oli asetettu olemaan 500 MBq, pystyttiin lisäksi toteutuneen kokonaisaktiivisuuden oikeellisuutta arvioimaan referenssiarvoa vastaan (engl. evaluation of trueness) [20]. Taulukossa II on esitetty infusoidun kokonaisaktiivisuuden keskiarvot kullekin radiovesigeneraattorille, sekä erotus haluttuun aktiivisuusmäärään absoluuttisena ja suhteellisena arvona. Arvion avulla nähdään, onko radiovesigeneraattoreiden antamassa aktiivisuudessa systemaattista virhettä referenssiarvoon verrattuna.

Kokonaisaktiivisuuden suhteellinen poikkeama $B(\%)$ asetetusta arvosta (500 MBq) voitiin laskea kullekin generaattorille yhtälöllä

$$B(\%) = \frac{x - T}{T} \cdot 100 \%, \quad (12)$$

missä x on mittaustulos ja T on referenssiarvo [14]. Tässä tapauksessa mittaustuloksena x käytettiin toistomittausten keskiarvoa.

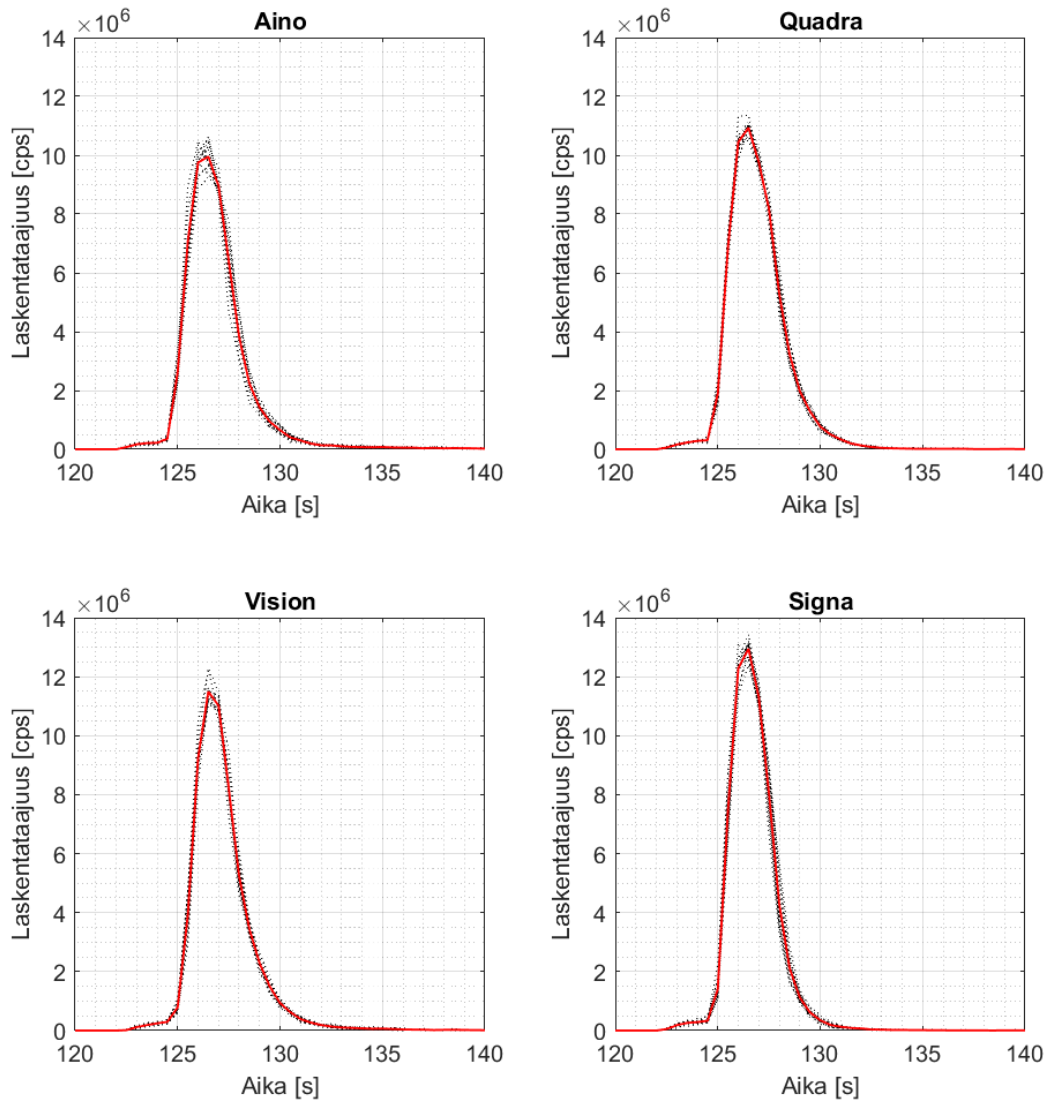
Taulukko II: Infusoidun kokonaisaktiivisuuden keskiarvot kullekin radiovesigeneraattorille, sekä erotus haluttuun aktiivisuusmäärään (500 MBq) absoluuttisena ja suhteellisena arvona.

	Aino	Vision	Quadra	Signa
Aktiivisuus [MBq]	478	516	529	534
Ero haluttuun arvoon [MBq]	-22	+16	+29	+34
	-4,3 %	+3,1 %	+5,6 %	+6,4 %

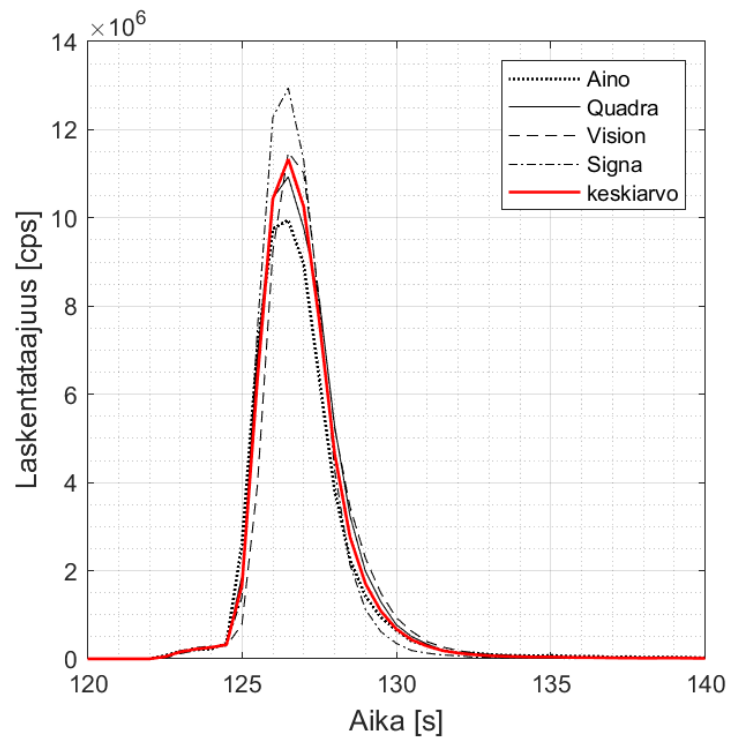
3 Tulokset

Mittaukset tehtiin neljällä eri radiovesigeneraattorilla, ja kullakin mittauskerralla mitattiin 12 boluskäyrää toistomittauksina. Kuvassa 8 on esitetty jokaisella radiovesigeneraattorilla mitatut boluskäyrät, sekä näiden keskiarvot. Kuvassa 9 on esitetty kunkin radiovesigeneraattorin keskiarvona laskettu boluskäyrä, sekä kaikkien boluskäyrien keskiarvo.

Taulukossa III on esitetty kullekin radiovesigeneraattorille mittausten ensimmäisestä ja toisesta puolikkaasta laskettujen arvojen keskiarvo kaikille suureille, sekä toisen puolikkaan keskiarvon suhteellinen ero ensimmäisen puolikkaan keskiarvoon. Laskettujen arvojen perusteella mittauksissa ei tapahtunut merkittävää ajautumaa.



Kuva 8: Kullekin radiovesigeneraattorille mitatut boluskäyrät (mustat katkoviivat), sekä näiden keskiarvokäyrät (punainen yhtenäinen viiva).



Kuva 9: Kaikkien radiovesigeneraattoreiden keskiarvokäyrät, sekä kaikkien boluskäyrien keskiarvokäyrä.

Taulukko III: Mittausten ensimmäiselle ja toiselle puolikkaalle laskettujen suureiden keskiarvot, sekä toisen puolikkaan keskiarvon suhteellinen ero ensimmäisen puolikkaan keskiarvoon kaikille radiovesigeneraattoreille.

	AUC [Mcps-s]	FWHM [s]	Paikka [s]	Korkeus [Mcps]	Nousuaika [s]	Tuotantotaso [MBq/min]	Aktiivisuus [MBq]	Infuusioaika [s]
Aino								
1. puolikas	56,97	5,03	126,35	10,12	3,85	563	479	5,44
2. puolikas	56,88	4,83	126,32	10,28	3,91	561	478	5,27
Ero [%]	-0,17	-4,0	0,022	1,6	1,5	-0,36	-0,14	-3,2
Vision								
1. puolikas	61,06	4,49	126,69	11,56	4,27	594	513	5,12
2. puolikas	61,63	4,41	126,65	11,76	4,07	592	518	5,17
Ero [%]	0,94	-1,7	-0,030	1,8	-4,8	-0,20	0,98	-0,81
Quadra								
1. puolikas	63,17	5,27	126,40	10,97	3,90	555	529	5,58
2. puolikas	63,20	5,19	126,38	11,00	3,88	548	530	5,48
Ero [%]	0,046	-1,5	-0,014	0,21	-0,44	-1,3	0,032	-1,8
Signa								
1. puolikas	63,76	4,54	126,39	13,19	3,89	610	535	5,19
2. puolikas	63,64	4,56	126,38	12,96	3,88	608	534	5,19
Ero [%]	-0,20	0,55	-0,0032	-1,8	-0,11	-0,41	-0,16	-0,033

3.1 Normaalijakautuneisuus

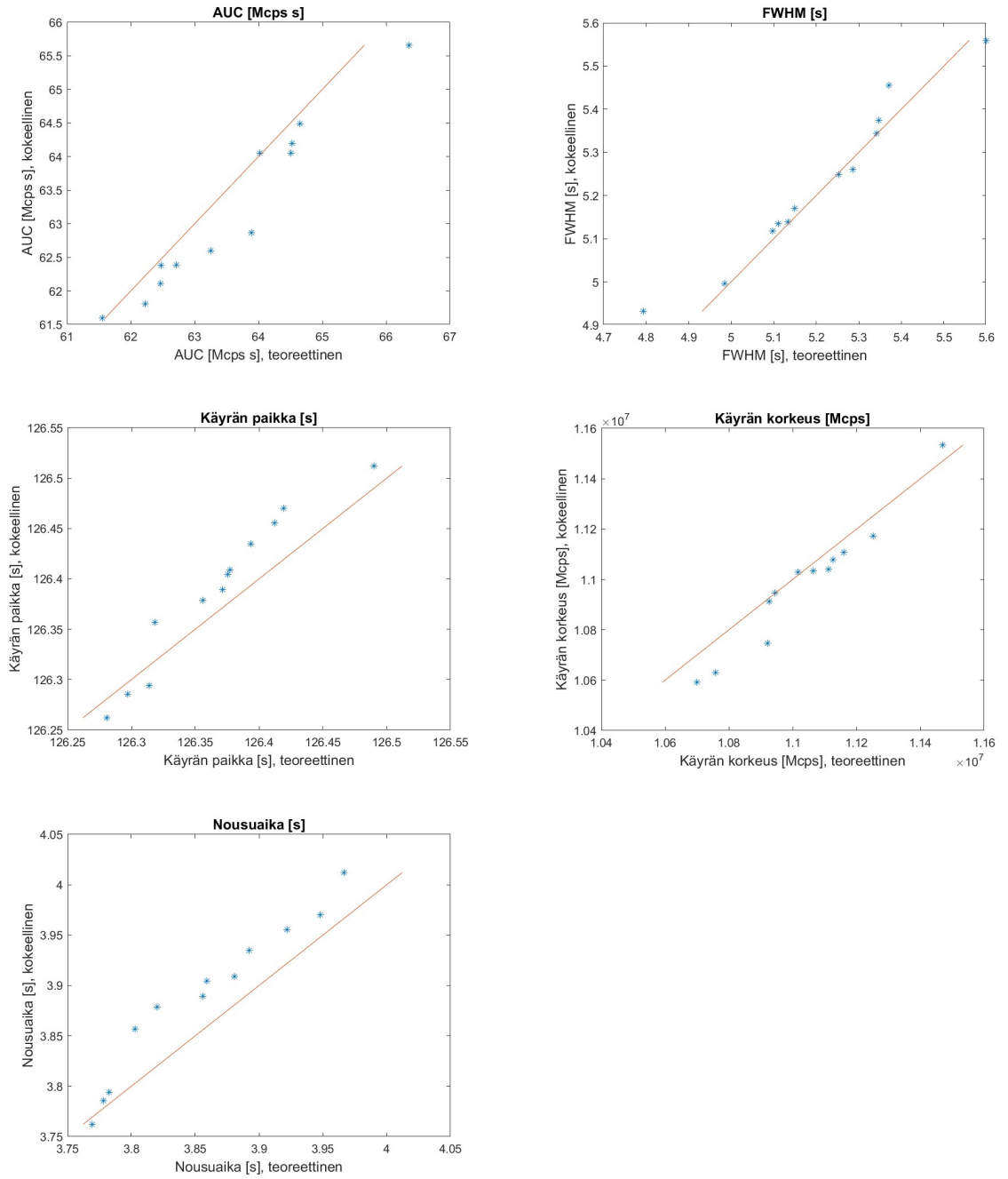
Suureiden normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin sekä kvantiilikuviolla visuaalisesti, että Shapiro-Wilk -testillä.

Kuvassa 10 on esitetty esimerkki Quadralle laskettujen suureiden kvantiilikuviosta. Visuaalisen tarkastelun perusteella pisteet sijoittuvat melko hyvin määrättylle suoralle, vaikkakin pienestä mittapistemäärästä johtuen hajonta on huomattavaa.

Taulukossa IV on esitetty Shapiro-Wilk -testistä saadut arvot. Testin tuloksena saatiin nollahypoteesin tulos ($0 \rightarrow$ nollahypoteesia ei voida hylätä, $1 \rightarrow$ nollahypoteesi hylätään) merkitsevyystasolla 0,05, p -arvo p ja testisuureen W tulos. Jos p -arvo oli suurempi kuin merkitsevyystaso 0,05, saatiin nollahypoteesin tulokseksi 0.

Shapiro-Wilk -testin perusteella tarkastelluista suureista nousuaika, tuotantotasoa, aktiivisuus ja infuusioaika eivät ole normaalijakautuneita kaikilla radiovesigeneraattoreilla. Liitteessä 1 esitettyyn Taulukkoon IX on koottu kyseisille suureille lasketut keskihajonnat ja yhtälöllä (10) lasketut MAD:t. MAD on lähes kaikissa tapauksissa selkeästi pienempi, kuin keskihajonta. Ainoastaan Quadralle lasketun infuusioajan tapauksessa MAD on hieman keskihajontaa suurempi.

Liitteessä 2 on esitetty kvantiilikuviot kyseisille suureille, vastaaville radiovesigeneraattoreille. Ainon nousuajassa on havaittavissa yksi muusta pistejoukosta poikkeava mittapiste. Ainon aktiivisuus puolestaan näyttää painottuvan suuremmille arvoille. Quadrin infuusioajasta ja Signan tuotantotasosta voidaan havaita, etteivät arvot ole jakautuneet tasaisesti suorille, vaan tietyt arvot toistuvat.



Kuva 10: Esimerkki Quadralle laskettujen suureiden kvanttilikuvioista. Mitä paremmin pisteet sijaitsevat punaisella suoralla, sitä paremmin suureiden arvot noudattavat normaalijakaumaa.

Taulukko IV: Shapiro-Wilk -testin tulokset kaikille radiovesigeneraattoreille. Jos nol-
lahypoteesin tulokseksi H saatiin 0, ei nollahypoteesia hylätty merkitsevyytasolla
0,05, eli p-arvon p ollessa suurempi kuin 0,05. Testisuuretta W ei ole normalisoitu.

	AUC [Mcps·s]	FWHM [s]	Paikka [s]	Korkeus [Mcps]	Nousuaika [s]	Tuotantotaso [MBq/min]	Aktiivisuus [MBq]	Infuusioaika [s]
Aino								
Nollahypoteesi H	0	0	0	0	1	0	1	0
p-arvo p	0,07	0,84	0,47	0,22	0,04	0,28	0,05	0,20
Testisuure W	0,873	0,964	0,938	0,912	0,851	0,910	0,860	0,913
Vision								
Nollahypoteesi H	0	0	0	0	0	0	0	0
p-arvo p	0,87	0,69	0,15	0,13	0,10	0,41	0,88	0,10
Testisuure W	0,967	0,953	0,904	0,893	0,886	0,939	0,967	0,885
Quadra								
Nollahypoteesi H	0	0	0	0	0	0	0	1
p-arvo p	0,30	0,98	0,82	0,28	0,82	0,24	0,13	0,02
Testisuure W	0,921	0,980	0,963	0,925	0,963	0,914	0,894	0,820
Signa								
Nollahypoteesi H	0	0	0	0	0	1	0	0
p-arvo p	0,78	0,91	0,50	0,07	0,50	0,02	0,64	0,10
Testisuure W	0,960	0,979	0,947	0,875	0,947	0,816	0,950	0,885

3.2 Toistettavuus

Taulukossa V on esitetty suureiden keskiarvot, toistettavuus yhtälöllä (2) laskettuna, sekä CV kullekin radiovesigeneraattorille yhtälöllä (11) laskettuna. CV on laskettu toistettavuutta kuvaavasta keskihajonnasta. Selvästi vähiten vaihtelua on käyrän paikassa ja eniten puolestaan puoliarvovevyydessä ja nousuajassa. Taulukossa VI on esitetty toistettavuus laskettuna kaikille radiovesigeneraattoripareille. Pareittain laskettujen arvojen avulla pystytään paremmin vertailemaan radiovesigeneraattoreiden välisiä eroja. Minkään radiovesigeneraattoriparin toistettavuus ei selkeästi erotu muista.

Radiovesigeneraattoriparien vertailussa on hyvä huomioida, että kyseessä ei varsinaisesti ole toistettavuus, sillä mittaukset on tehty eri laitteistolla. Taulukon VI arvot on kuitenkin laskettu toistettavuuden yhtälöllä, jotta parien välisiä eroja olisi helpompi vertailla Taulukossa V esitettyihin radiovesigeneraattoreiden varsinaisiin toistettavuuksiin.

Taulukko V: Keskiarvo, toistettavuus, sekä toistettavuutta kuvaavasta keskihajonnasta laskettu CV kullekin radiovesigeneraattorille sekä boluskäyristä lasketuille, et-
tä laitteiston antamille suureille.

	Aino	Vision	Quadra	Signa
	keskiarvo \pm toistettavuus keskihajonnasta laskettu CV			
AUC [Mcps·s]	56,93 \pm 0,43	61,34 \pm 0,36	63,18 \pm 0,37	63,70 \pm 0,37
CV [%]	2,60	2,00	2,01	2,00
FWHM [s]	4,93 \pm 0,08	4,45 \pm 0,05	5,23 \pm 0,06	4,55 \pm 0,06
CV [%]	5,38	3,40	3,52	4,26
Paikka [s]	126,34 \pm 0,05	126,67 \pm 0,02	126,39 \pm 0,03	126,39 \pm 0,03
CV [%]	0,11	0,06	0,07	0,07
Korkeus [Mcps]	10,20 \pm 0,13	11,66 \pm 0,10	10,99 \pm 0,08	13,07 \pm 0,10
CV [%]	4,37	2,96	2,32	2,43
Nousuaika [s]	3,88 \pm 0,07	4,17 \pm 0,09	3,89 \pm 0,03	3,89 \pm 0,03
CV [%]	5,91	7,09	1,99	2,23
Tuotantotaso [MBq/min]	562 \pm 6	593 \pm 8	552 \pm 4	609 \pm 3
CV [%]	3,33	4,20	2,43	1,58
Aktiivisuus [MBq]	478 \pm 4	516 \pm 3	529 \pm 4	534 \pm 4
CV [%]	2,60	1,92	1,99	2,04
Infuusioaika [s]	5,36 \pm 0,06	5,19 \pm 0,03	5,53 \pm 0,05	5,19 \pm 0,03
CV [%]	3,31	1,97	2,69	1,97

Taulukko VI: Keskiarvo, toistettavuus, sekä toistettavuutta kuvaavasta keskihajonnasta laskettu CV radiovesigeneraattoripareittain laskettuna.

	Aino, Vision	Aino, Quadra	Aino, Signa	Vision, Quadra	Vision, Signa	Quadra, Signa
	keskiarvo \pm toistettavuus keskihajonnasta laskettu CV					
AUC [Mcps-s]	59,14 \pm 0,54	60,05 \pm 0,71	60,31 \pm 0,76	62,26 \pm 0,32	62,52 \pm 0,35	63,44 \pm 0,26
CV [%]	4,43	5,78	6,16	2,47	2,74	2,00
FWHM [s]	4,69 \pm 0,07	5,08 \pm 0,06	4,74 \pm 0,07	4,84 \pm 0,09	4,50 \pm 0,04	4,89 \pm 0,09
CV [%]	6,87	5,34	6,27	8,89	3,95	4,87
Paikka [s]	126,50 \pm 0,05	126,36 \pm 0,03	126,36 \pm 0,03	126,53 \pm 0,04	126,53 \pm 0,04	126,39 \pm 0,02
CV [%]	0,16	0,09	0,10	0,13	0,13	0,07
Korkeus [Mcps]	10,93 \pm 0,18	10,59 \pm 0,11	11,64 \pm 0,31	11,32 \pm 0,10	12,37 \pm 0,17	12,03 \pm 0,23
CV [%]	7,71	5,07	13,04	4,02	6,41	9,18
Nousuaika [s]	4,02 \pm 0,07	3,88 \pm 0,04	3,88 \pm 0,04	4,03 \pm 0,06	4,03 \pm 0,06	3,89 \pm 0,02
CV [%]	7,41	4,31	4,31	6,33	6,33	2,07
Tuotantotaso [MBq/min]	579 \pm 5	556 \pm 4	588 \pm 4	572 \pm 6	601 \pm 5	580 \pm 7
CV [%]	3,86	2,88	2,46	5,03	3,36	5,40
Aktiivisuus [MBq]	497 \pm 5	504 \pm 6	506 \pm 7	522 \pm 3	525 \pm 3	532 \pm 3
CV [%]	4,42	5,64	6,07	2,35	2,65	2,02
Infuusioaika [s]	5,27 \pm 0,04	5,44 \pm 0,04	5,27 \pm 0,04	5,36 \pm 0,05	5,19 \pm 0,03	5,36 \pm 0,05
CV [%]	3,15	3,37	3,15	4,04	1,93	4,04

3.3 Uusittavuus

Taulukossa VII on esitetty suureiden keskiarvot, uusittavuus, sekä CV kullekin radiovesigeneraattorille. CV on laskettu uusittavuutta kuvaavasta keskihajonnasta. Uusittavuus on laskettu yhtälöllä (9), ja kyseistä arvoa käytettiin myös CV:n laskeamiseen. Uusittavuudessa vaihtelu on suurempaa kuin toistettavuudessa, sillä radiovesigeneraattoreiden välinen vaihtelu on suurempaa, kuin radiovesigeneraattoreiden sisäinen vaihtelu. Vaihtelua on jälleen vähiten käyrän paikassa, mutta eniten käyrän korkeudessa.

Taulukko VII: Keskiarvo, uusittavuus, sekä uusittavuutta kuvaavasta keskihajonnasta laskettu CV kullekin radiovesigeneraattorille sekä boluskäyristä lasketuille, että laitteiston antamille suureille.

	Aino	Vision	Quadra	Signa
	keskiarvo \pm uusittavuus keskihajonnasta laskettu CV			
AUC [Mcps·s]	56,93 \pm 3,33	61,34 \pm 3,22	63,18 \pm 3,24	63,70 \pm 3,24
CV [%]	5,85	5,25	5,13	5,09
FWHM [s]	4,93 \pm 0,46	4,45 \pm 0,40	5,23 \pm 0,42	4,55 \pm 0,42
CV [%]	9,22	8,97	7,89	9,17
Paikka [s]	126,34 \pm 0,22	126,67 \pm 0,18	126,39 \pm 0,18	126,39 \pm 0,19
CV [%]	0,17	0,14	0,15	0,15
Korkeus [Mcps]	10,20 \pm 1,21	11,66 \pm 1,18	10,99 \pm 1,15	13,07 \pm 1,17
CV [%]	11,82	10,05	10,45	8,90
Nousuaika [s]	3,88 \pm 0,33	4,17 \pm 0,38	3,89 \pm 0,24	3,89 \pm 0,25
CV [%]	8,31	8,93	6,16	6,24
Tuotantotaso [MBq/min]	562 \pm 26	593 \pm 31	552 \pm 23	609 \pm 21
CV [%]	4,57	5,15	4,01	3,30
Aktiivisuus [MBq]	478 \pm 28	516 \pm 27	529 \pm 27	534 \pm 27
CV [%]	5,75	5,13	5,04	5,03
Infuusioaika [s]	5,36 \pm 0,27	5,19 \pm 0,23	5,53 \pm 0,25	5,19 \pm 0,23
CV [%]	4,93	4,26	4,44	4,26

3.4 Mittausepävarmuus

Mittausepävarmuus laskettiin laajennettuna mittausepävarmuutena kaikille suureille, kullekin radiovesigeneraattorille erikseen. Kattavuuskertoimena k käytettiin vapausasteiden määrää 11 vastaavaa arvoa 2,20 Taulukosta I, jolloin luottamustaso oli vähintään 95 %. Vapausasteiden määrä laskettiin yhtälöllä (5). Taulukkoon VIII on koottu laajennetut epävarmuudet kaikille radiovesigeneraattoreille. Laajennettu epävarmuus on ilmoitettu sekä absoluuttisena, että suhteellisena arvona.

Mittausepävarmuus on selvästi suurempi, kuin toistettavuuden ja uusittavuuden epävarmuus, sillä mittausepävarmuutta laskettaessa on otettu huomioon sekä toistettavuus, että uusittavuus ja näiden lisäksi tulos on ilmoitettu luottamustasolla 95 %. Mittausepävarmuudessakin on nähtävissä, että epävarmuus on pienin käyrän paikalle, ja suurin käyrän korkeudelle.

Taulukko VIII: Keskiarvo ja laajennettu mittausepävarmuus sekä absoluuttisena, että suhteellisenä arvona kullekin radiovesigeneraattorille sekä boluskäyristä lasketuille, että laitteiston antamille suureille. Kattavuuskertoimena k on käytetty arvoa 2,20, joka antaa vähintään 95 % luottamustason kaikille lasketuille epävarmuuksille.

	Aino	Vision	Quadra	Signa
	keskiarvo \pm laajennettu mittausepävarmuus laajennettu mittausepävarmuus (%)			
AUC [Mcps·s]	56,93 \pm 7,38 12,97 %	61,34 \pm 7,13 11,62 %	63,18 \pm 7,17 11,35 %	63,70 \pm 7,17 11,26 %
FWHM [s]	4,93 \pm 1,02 20,57 %	4,45 \pm 0,89 19,85 %	5,23 \pm 0,92 17,50 %	4,55 \pm 0,93 20,34 %
Paikka [s]	126,34 \pm 0,48 0,38 %	126,67 \pm 0,39 0,31 %	126,39 \pm 0,40 0,32 %	126,39 \pm 0,41 0,33 %
Korkeus [Mcps]	10,20 \pm 2,67 26,14 %	11,66 \pm 2,59 22,18 %	10,99 \pm 2,54 23,04 %	13,07 \pm 2,57 19,64 %
Nousuaika [s]	3,88 \pm 0,73 18,67 %	4,17 \pm 0,84 20,15 %	3,89 \pm 0,53 13,61 %	3,89 \pm 0,54 13,80 %
Tuotantotaso [MBq/min]	562 \pm 58 10,32 %	593 \pm 69 11,63 %	552 \pm 50 8,95 %	609 \pm 45 7,31 %
Aktiivisuus [MBq]	478 \pm 61 12,75 %	516 \pm 59 11,35 %	529 \pm 60 11,16 %	534 \pm 60 11,13 %
Infuusioaika [s]	5,36 \pm 0,60 11,04 %	5,19 \pm 0,49 9,45 %	5,53 \pm 0,55 9,92 %	5,19 \pm 0,49 9,45 %

4 Pohdinta

PET-keskuksen radiovesigeneraattoreiden tuottamien boluskäyrien mittausepävarmuuden arviointia varten suoritettiin 12 toistomittausta neljällä radiovesigeneraattorilla. Mitatuista boluskäyristä arvioitiin eri boluskäyrien muotoa kuvaavien suureiden epävarmuutta. Mittausepävarmuuden arvioimisessa otettiin huomioon boluskäyrien toistettavuus ja uusittavuus.

Toistettavuus laskettiin kullekin radiovesigeneraattorille erikseen (Taulukko V). Toistettavuusarvot kaikille radiovesigeneraattoreille ovat hyviä. Tarkastelluista suureista käyrän paikka oli toistettavin CV:n vaihdellessa 0,06 %:n ja 0,11 %:n välillä. Huonoimmin toistettavat suureet olivat puoliarvoleveys (3,40–5,38 %) ja nousuaika (1,99–7,09 %). Lisäksi radiovesigeneraattoreiden välillä nousuajan toistettavuudessa on selkein ero. Quadralla toistettavuus on $\pm 0,03$ s (CV=1,99 %), kun taas Visionilla vastaava arvo on $\pm 0,09$ s (CV=7,09 %). Myös Visionin tuotantotason vaihtelu on suurin radiovesigeneraattoreiden välillä, joten tuotantotaso saattaisi vaikuttaa nousu aikaan. Signan radiovesigeneraattorin voidaan puolestaan havaita antavan korkeampia boluskäyriä muihin radiovesigeneraattoreihin verrattuna.

Toistettavuutta arvioitiin myös radiovesigeneraattoripareittain, jotta radiovesigeneraattoreiden välisiä eroja olisi helpompi tutkia (Taulukko VI). Tulosten perusteella ei ole havaittavissa tiettyjä radiovesigeneraattoripareja, joille boluskäyrien toistettavuus olisi selkeästi parempi, tai huonompi muihin pareihin verrattuna. Yleisesti on kuitenkin havaittavissa, että toistettavuus huononee, kun sitä arvioidaan pareittain, eli eri radiovesigeneraattoreiden tuottamissa boluskäyrissä on eroja.

Uusittavuutta arvioitiin erikseen kaikille radiovesigeneraattoreille. Toistettavuuteen verrattuna uusittavuudessa (Taulukko VII) suureille saatujen arvojen vaihtelu on suurempaa, sillä uusittavuudessa on otettu toistettavuuden lisäksi huomioon koko mitattua aineistoa kuvaava keskihajonta. Kuten toistettavuuskin, myös uusittavuus oli paras käyrän paikalle. Toistettavuudesta poiketen huonoiten uusittavissa oli

käyrän korkeus. Vaikka käyrän korkeus ei radiovesigeneraattoreiden sisäisesti vaihtelevaan paljoo, on esimerkiksi Ainon käyrien korkeus selvästi pienempi, kuin Signan. Tämä on selkeästi havaittavissa uusittavuudessa. Uusittavuutta kokeiltiin arvioida myös F-testillä, mutta vaikka testi voisikin sopia tämänkaltaisiin mittauksiin hyvin, on tulosten tulkitseminen kuitenkin hankalaa esimerkiksi verrattaessa niitä toistettavuuteen.

Radiovesigeneraattoreiden valmistaja lupaa 15 % tarkkuuden haluttuun boluksen kokonaisaktiivisuuteen. Mittausepävarmuuden arvioinnin lisäksi tutkittiin infusoidun kokonaisaktiivisuuden erotusta haluttuun aktiivisuusmäärään (500 MBq) kullekin radiovesigeneraattorille erikseen. Kaikille radiovesigeneraattoreille 12 toiston keskiarvo oli 15 %:n tarkkuuden sisällä. Ainon antama kokonaisaktiivisuus oli hieman haluttua pienempi (-4,3 %), ja Signan puolestaan radiovesigeneraattoreista suurin (+6,4 %). Yksittäisten toistojen kokonaisaktiivisuuden tarkkuutta ei kuitenkaan tässä tutkielmassa tutkittu.

Kaikki toistomittaukset pyrittiin suorittamaan mahdollisimman samalla tavalla. Ensimmäinen mittauskerta (Aino) poikkesi muista mittauksista siten, että käytetty diffuusiokammiosetti oli eri erää. Diffuusiokammiosettierissä saattaa olla pieniä eroja esimerkiksi letkujen pituuksissa ja liitoksissa, jotka saattavat vaikuttaa radioveden virtaukseen. Myöhemmin on myös huomattu, että potilasletkun suodattimen malli vaikuttaa boluskäyrän muotoon. Uusi suodatinmalli tuottaa terävämpiä piikkejä vanhaan verrattuna. Ei kuitenkaan ole tarkkaa tietoa, milloin suodatinmalli on vaihtunut, joten osa tehdyistä mittauksista saattaa olla uudella suodattimella tehtyjä vaikuttaen mittaustuloksiin. Mitatuissa boluskäyrissä huomattiin myös hieman aktiivisuutta juuri ennen varsinaista bolusta, joka on havaittavissa kaikissa boluskäyrissä (Kuva 8). Näissä mittauksissa boluskäyrän mittaava potilasilmaisin oli sijoitettuna heti radiovesigeneraattorin lyijysuojan ulkopuolelle. Potilasilmaisin on luultavasti havainnut myös lyijysuojan sisällä olevaa aktiivisuutta, sillä aktiivi-

suus radiovesigeneraattorissa ennen boluksen infuusiota on suuri kahden minuutin keräysajasta johtuen. Potilasilmmaisimen sijainti saattaa vaikuttaa myös havaittuun boluskäyrän muotoon.

Aineiston analysointiin päätettiin valita erilaisia boluskäyrää kuvaavia suureita. Tässä tapauksessa paraabelin sovitus käyrän kolmen suurimman pisteen kautta toimi hyvin suureiden laskemisessa. Jos kuitenkin käyrän huippu on hyvin rikkonainen, ja käyrässä on esimerkiksi useampi huippu, ei kyseinen sovitus toimi. Tällöin kannattaa paraabeli sovittaa esimerkiksi useamman pisteen kautta, tai valita jokin toinen tapa suureiden laskemiseen. Valittujen suureiden lisäksi oltaisiin voitu myös analysoida boluskäyrän häntää, esimerkiksi sopivalla käyrän sovituksella. Näin boluskäyristä lasketuilla suureilla pystyttäisiin kuvailemaan käyrän muotoa jo hyvin monipuolisesti.

Vaihtoehtoisena käyrien analysointitapana harkittiin myös keskimääräisten boluskäyrien analysointia, tai sovituksen analysointia. Keskimääräistä boluskäyrää analysoimalla oltaisiin voitu laskea kullekin radiovesigeneraattorille yksi mittausepävarmuutta kuvaava arvo esimerkiksi yhdistämällä kunkin mittapisteen keskihajonnat. Yksi koko boluskäyrän mittausepävarmuutta kuvaava arvo ei kuitenkaan ole käytännöllinen, sillä mittausepävarmuus voi aiheutua eri tekijöistä, kuten boluskäyrän korkeuden, tai leveyden vaihtelusta. Lisäksi eri käyrän muotoa kuvaavien suureiden mittausepävarmuus vaihtelee paljon, mitä ei pystyttäisi havaitsemaan yhdestä mittausepävarmuutta kuvaavasta arvosta. Funktion sovituksesta puolestaan oltaisiin voitu arvioida funktion muuttujia erikseen, jolloin pystyttäisiin keskimääräistä boluskäyrää paremmin arvioimaan boluskäyrän muotoon vaikuttavia eri tekijöitä. Funktion sovituksessa ongelmana kuitenkin on esimerkiksi sopivan funktion löytäminen, ja se, että myös itse funktion sovituksesta aiheutuu epävarmuutta.

Toistettavuudesta ja uusittavuudesta laskettiin lopuksi laajennettu mittausepävarmuus, käyttäen kattavuuskertoimena k arvoa 2,20. Kattavuuskerroin valittiin

Studentin t-jakaumasta vapausasteiden määrän ollessa 11. Luottamustasoksi valittiin 95 %. Vapausasteiden määrä valittiin laskemalla efektiivisten vapausasteiden määrä kullekin radiovesigeneraattorille, kaikille suureille. Efektiivisten vapausasteiden määrä vaihteli 11:n ja 13:n välillä alaspäin pyöristettynä. Vapausasteiden määrän ollessa 11, on luottamustaso kaikille lasketuille arvoille vähintään 95 %. Kattavuuskerroin oltaisiin voitu valita erikseen kaikille suureille, mutta selkeyden vuoksi käytettiin samaa arvoa.

Käyrän korkeuden mittausepävarmuus on selvästi suurin. Tämä johtuu luultavasti käyrän korkeuden radiovesigeneraattoreiden välisestä suuresta vaihtelusta, vaikka radiovesigeneraattoreiden sisäisestä vaihtelua ei paljon olekaan. Myös puoliarvolevyden mittausepävarmuus on melko suuri. Varsinkin Ainolla on nähtävissä, että toistettujen käyrien laskevan osuuden paikka vaihtelee vaikuttaen myös puoliarvolevyteen (Kuva 8). Nousuajan päätepiste on sama, kuin käyrän paikka. Koska käyrän paikan mittausepävarmuus on hyvin pieni, johtuu nousuajan mittausepävarmuus lähinnä nousuajan alkupisteestä. Alkupisteen epävarmuus saattaa johtua ennen bouskäyrää havaitusta aktiivisuudesta. Jos siis ilmaisin saataisiin paremmin suojattua lyijysuojan sisällä olevalta aktiivisuudelta, saattaisi nousuajan mittausepävarmuus pienentyä.

Ennen kuin toistettavuutta, uusittavuutta ja mittausepävarmuutta alettiin analysoidaan, tarkistettiin suureiden normaalijakautuneisuus. Tämä tehtiin visuaalisesti käyttäen kvantiilikuviota (Kuva 10). Hajonta kuvaajissa on melko suurta, mutta arvot näyttäisivät kuitenkin sijoittuvan melko hyvin suoralle, minkä perusteella arvot voisivat olla normaalijakautuneita. Visuaalinen tarkastelu oli tässä tapauksessa kuitenkin hieman hankalaa pisteiden vähäisestä määrästä johtuen, ja visuaalisen tarkastelun lisäksi suoritettiin Shapiro-Wilk -testi, jonka tulokset on koottu Taulukkoon IV. Nollahypoteesi hylättiin testin perusteella Ainon nousuajalle ja kokonaisaktiivisuudelle, Quadran infuusioajalle, sekä Signan tuotantotasolle. Kyseisten suureiden

kvantiilikuviot on esitetty Liitteessä 2.

Ainon nousuajan mittapisteissä on yksi poikkeava arvo (Kuva 11a), mikä voi olla syynä nollahypoteesin hylkäämiseen. Ainolla mitatut kokonaisaktiivisuudet puolestaan painottuvat suuremmille arvoille (Kuva 11b). Kuvasta 11c on havaittavissa, että laitteiston infuusioajan mittauksen resoluutio on melko matala, mikä voi vaikuttaa siihen, ettei infuusioaika vaikuta olevan normaalijakautunut. Signan tuotantotasosta (Kuva 11d) voidaan huomata, että tuotantotasoa luettaessa saatetaan helposti valita jokin tietty lukema sen hieman vaihdellessa jatkuvasti. Lisäämällä toistomääriä saattaisivat tulokset vastata normaalijakaumaa paremmin.

Vaikka osa suureista ei kaikille radiovesigeneraattoreille Shapiro-Wilk -testin mukaan olekaan normaalijakautuneita, on toistettavuus, uusittavuus ja mittausepävarmuus selkeyden vuoksi laskettu samalla tavalla olettaen arvojen olevan normaalijakautuneita. Liitteen 2 suureille laskettiin kuitenkin normaalijakaumaa kuvaavan keskihajonnan lisäksi mediaanin absoluuttinen keskipoikkeama, mikä saattaa kuvata arvojen hajontaa paremmin, kuin keskihajonta, jos arvot eivät ole normaalijakautuneet. Lasketut arvot on esitetty Liitteessä 1. Hajonnan suuruus mediaanin absoluuttisella keskipoikkeamalla laskettuna ei poikkea paljoa keskihajonnasta, ja on lähes kaikilla suureilla pienempi kuin keskihajonta. Hajonnan laskemiseen käytetty tapa ei siis oleellisesti vaikuta laskettuun mittausepävarmuuteen kyseisten suureiden tapauksessa.

Tässä tutkielmassa arvioitiin osiossa 1.3.2 esitetyistä epävarmuustekijöistä vain toistettavuuden ja uusittavuuden vaikutusta. Jotta koko mittausepävarmuutta voitaisiin arvioida, tulisi myös muut tekijät ottaa huomioon. Mittalaitteen resoluutio vaikuttaa ainakin boluskäyrän muotoon, sillä laite mittaa pisteet vain 0,5 sekunnin välein, sekä infuusioajan mittaamiseen, mikä voitiin huomata Kuvasta 11c. Myös esimerkiksi laitteiston kalibroinnin epävarmuus tulisi ottaa huomioon. Lisäksi ympäristötekijöistä esimerkiksi lämpötilan ja ilmanpaineen vaikutusta voitaisiin arvioi-

da.

Tulevaisuudessa voitaisiin tehdä erilaisia toistomittauksia, joissa voidaan tutkia eri tekijöiden vaikutusta boluskäyrää kuvaaviin suureisiin. Potilailla tehtävissä tutkimuksissa bolukselle aiheutuu aina vastapainetta. Vastapaineen vaikutusta boluskäyrään voidaan tutkia käyttämällä fantomia. Vastapaine hidastaa bolusta ja muuttaa ilmaisimien mittausgeometriaa, jolloin boluskäyrä madaltuu ja levenee, ja mittaus tulokset vääristyvät. Tutkimuksissa voidaan myös käyttää eri suuruisia kokonaisaktiivisuuksia, joten myös kokonaisaktiivisuuden vaikutusta voitaisiin tutkia. Bolus myös leviää letkussa kulkiessaan, joten mittauksia voitaisiin suorittaa sijoittamalla potilasilmaisimien eri kohtiin letkua. Pienempää tuotantotasoa käyttämällä boluskäyrä madaltuu ja levenee, jolloin toistettavuus saattaisi parantua, koska laitteisto ehtisi reagoimaan täsmällisemmin laskentataajuuden muutoksiin. Koska monet eri asiat voivat vaikuttaa boluskäyrien muotoon, on myös paljon vaihtoehtoja mahdollisille jatkotutkimuksille.

Mittausten ajan käytettiin säteilyannosmittaria, jolla pystyttiin mittaamaan mittauksista aiheutuvaa säteilyannosta. Yhden mittauksen aiheuttama annos oli enintään $1 \mu\text{Sv}$, joka on siis henkilökunnalle aiheutuva annos. Potilastutkimuksissa potilaalle aiheutuva annos on henkilökunnasta poiketen pääosin sisäistä annosta. Mittauksissa kunkin toiston kokonaisaktiivisuudeksi määritettiin 500 MBq, koska kyseinen annos on myös käytössä monissa potilastutkimuksissa. Pienemmällä kokonaisaktiivisuudella oltaisiin voitu pienentää mittauksista aiheutuvaa annosta, mutta pienempi kokonaisaktiivisuus olisi muuttanut myös boluskäyrien muotoa. Kun boluskäyrien muoto saadaan hyvin määritettyä, voitaisiin toistomittauksia myös mallintaa, jolloin säteilyannosta ei tulisi. Mallinnuksia käyttämällä voitaisiin myös etukäteen arvioida, millaisia mittauksia kannattaa suorittaa.

5 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa arvioitiin Turun PET-keskuksen radiovesigeneraattoreiden tuottamien boluskäyrien toistettavuutta ja uusittavuutta, sekä näiden aiheuttamaa mittausepävarmuutta. Mittausepävarmuus laskettiin 95 % luottamustasolla boluskäyristä lasketuille suureille (AUC, FWHM, käyrän paikka, käyrän korkeus, nousuaika), sekä laitteiston antamille suureille (radioveden tuotantotaso, infusoitu kokonaisaktiivisuus, infuusioaika).

Boluskäyrät ovat hyvin toistettavissa kaikilla radiovesigeneraattoreilla ($CV=0,06-7,09$ %). Parhaiten toistettavissa on käyrän paikka, ja huonoiten puoliarvoveveys ja nousuaika. Mittausepävarmuus ei ole erityisen suurta lukuunottamatta käyrän korkeutta, puoliarvovevyttä ja nousuaikaa, joiden mittausepävarmuus on muita hieman suurempi (13,61–26,14 %). Syinä ovat luultavasti korkeuden suuri vaihtelu radiovesigeneraattoreiden välillä, boluskäyrän laskevan osan vaihtelu ja ennen varsinaista boluskäyrää havaittavissa oleva aktiivisuus. Koska mittausepävarmuus vaihtelee paljon eri suureiden välillä, ei välttämättä ole käytännöllistä laskea vain yhtä koko käyrää kuvaavaa arvoa mittausepävarmuudelle.

Radiovesigeneraattoreiden valmistajan lupaama 15 % tarkkuus boluksen kokonaisaktiivisuudelle ei ylittynyt millään radiovesigeneraattorilla kokonaisaktiivisuuden keskiarvoista laskettaessa.

Tässä tutkielmassa tehdyissä toistomittauksissa minimoitiin mahdollisuuksien mukaan kaikki häiriötekijät, joten tulevaisuudessa tehtäviä mittauksia voidaan verrata näissä mittauksissa saatuihin tuloksiin. Tulevissa tutkimuksissa voitaisiin esimerkiksi tutkia fantomin, eri kokonaisaktiivisuuksien, tai eri tuotantotasojen vaikutusta boluskäyriin.

Viitteet

- [1] M. M. Khalil. *Basic Science of PET Imaging*. Springer, 2017.
- [2] B. K. Das. *Positron Emission Tomography: A Guide for Clinicians*. Springer, 2015.
- [3] S. Salomaa, O. Pukkila, T. K. Ikäheimonen, R. Pöllänen, A. Weltner, W. Paile, J. Sandberg, H. Nyberg, O. Marttila, J. Lehtinen, and H. Karvinen. *Säteilyn käyttö: Säteily- ja ydinturvallisuus, osa 3*. Säteilyturvakeskus, 2004.
- [4] D. L. Bailey. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. Springer, 2005.
- [5] RWG User Manual.
- [6] R. Sciagrà, M. Lubberink, F. Hyafil, A. Saraste, R. H. Slart, D. Agostini, C. Nappi, P. Georgoulas, J. Bucerius, C. Rischpler, and H. J. Verberne. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(4):1040–1069, 2021.
- [7] O. Manabe, M. Naya, T. Aikawa, and K. Yoshinaga. ^{15}O -labeled Water is the Best Myocardial Blood Flow Tracer for Precise MBF Quantification. *Annals of Nuclear Cardiology*, 5(1):69–72, 2018.
- [8] International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. Technical Report 468, 2009.
- [9] PET-keskus. PET Ohjeet: Sydämen diagnostinen [^{15}O]H₂O-PET-tutkimus.
- [10] PET-keskus. PET Ohjeet: ^{15}O -Radioveden potilasannostelu.
- [11] BIPM. Report on the BIPM enquiry on error statements. Technical Report BIPM-80/3, 1980.
- [12] BIPM. JCGM 100:2008 Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. 2008.
- [13] Metrologia (VTT MIKES), <https://www.vttresearch.com/fi/toimialat/metrologia-vtt-mikes>, luettu 1.6.2024.
- [14] E. Hiltunen, L. Linko, S. Hemminki, M. Hägg, E. Järvenpää, P. Saarinen, S. Simonen, and P. Kärhä. Laadukkaan mittaamisen perusteet. Julkaisu J4/2011. *MIKES julkaisu*, 2011.
- [15] S. Bell. Good Practice Guide No. 11 (Issue 2): Beginner’s Guide to Uncertainty of Measurement. *Good Practice Guides — NPL*, 2001.
- [16] R205: Specific Requirements: Calibration Laboratory Accreditation Program. *American Association for Laboratory Accreditation*, 2011.

- [17] S. Ullah and C. F. Finch. Applications of functional data analysis: A systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 13(1):43, 2013.
- [18] N. Locantore, J. S. Marron, D. G. Simpson, N. Tripoli, J. T. Zhang, K. L. Cohen, G. Boente, R. Fraiman, B. Brumback, C. Croux, J. Fan, A. Kneip, J. I. Marden, D. Peña, J. Prieto, J. O. Ramsay, M. J. Valderrama, A. M. Aguilera, N. Locantore, J. S. Marron, D. G. Simpson, N. Tripoli, J. T. Zhang, and K. L. Cohen. Robust principal component analysis for functional data. *Test*, 8(1):1–73, 1999.
- [19] P. Yushkevich, S. M. Pizer, S. Joshi, and J. S. Marron. Intuitive, localized analysis of shape variability. *International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, 2082:402–408, 2001.
- [20] ISO 21748:2017: Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty evaluation, 2017.
- [21] I. X. Partarrieu, K. Jagan, A. Fenwick, C. Han, R. Siekkinen, J. Teuho, A. Saraste, and N. A. Smith. Measurement uncertainty quantification for myocardial perfusion using cardiac positron emission tomography imaging. *Measurement Science and Technology*, 33(6), 2022.
- [22] J. Nordström, H. J. Harms, T. Kero, J. Sörensen, and M. Lubberink. Influence of patient motion on quantitative accuracy in cardiac ^{15}O -water positron emission tomography. *Journal of Nuclear Cardiology*, 29(4):1742–1752, 2022.
- [23] J. B. Moody, B. C. Lee, J. R. Corbett, E. P. Ficaro, and V. L. Murthy. Precision and accuracy of clinical quantification of myocardial blood flow by dynamic PET: A technical perspective. *Journal of Nuclear Cardiology*, 22(5):935–951, 2015.
- [24] T. Maaniitty, J. Knuuti, and A. Saraste. ^{15}O -Water PET MPI: Current Status and Future Perspectives. *Seminars in Nuclear Medicine*, 50(3):238–247, 2020.
- [25] R. Klein, A. Ocneanu, J. M. Renaud, M. C. Ziadi, R. S. Beanlands, and R. A. DeKemp. Consistent tracer administration profile improves test–retest repeatability of myocardial blood flow quantification with $(82)\text{Rb}$ dynamic PET imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 25(3):929–941, 2018.
- [26] J. A. Kolthammer and R. F. Muzic. Optimized dynamic framing for PET-based myocardial blood flow estimation. *Physics in Medicine and Biology*, 58(16):5783–5801, 2013.
- [27] R. Klein, R. S. Beanlands, R. W. Wassenaar, S. L. Thorn, M. Lamoureux, J. N. DaSilva, A. Adler, and R. A. deKemp. Kinetic model-based factor analysis of dynamic sequences for ^{82}Rb cardiac positron emission tomography. *Medical Physics*, 37(8):3995–4010, 2010.

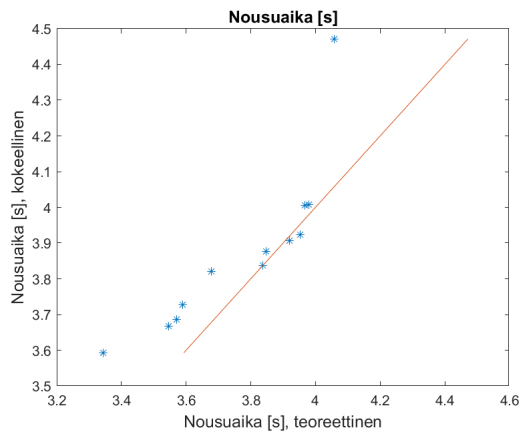
- [28] R. R. Raylman, J. M. Caraher, and G. D. Hutchins. Sampling requirements for dynamic cardiac PET studies using image-derived input functions. *Journal of Nuclear Medicine*, 34(3):440–447, 1993.
- [29] PET-keskus. Syklotronin käyttöohje.
- [30] PET-keskus. Radiovesi-injektorin käyttöohje (Vision).
- [31] PET-keskus. Radiovesi-injektorin käyttöohje (PET/MRI).
- [32] RWG Service Manual.
- [33] NEMA NU 2-2012: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. *National Electrical Manufacturers Association*, 2013.
- [34] P. Mishra, C. M. Pandey, U. Singh, A. Gupta, C. Sahu, and A. Keshri. Descriptive Statistics and Normality Tests for Statistical Data. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(1):67–72, 2019.
- [35] C. Leys, C. Ley, O. Klein, P. Bernard, and L. Licata. Detecting outliers: Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. *Journal of Experimental Social Psychology*, 49(4):764–766, 2013.

Liite 1

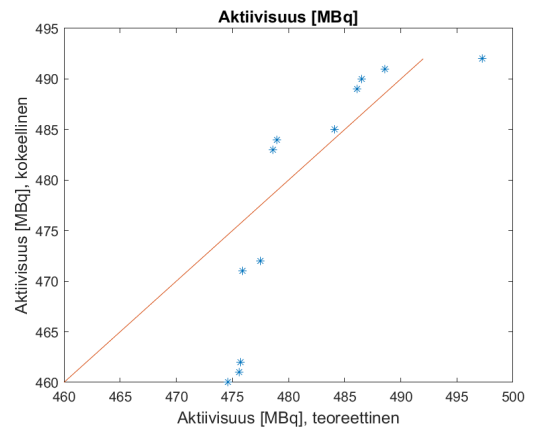
Taulukko IX: Keskiarvo ja vastaava absoluuttinen ja suhteellinen keskihajonta, sekä mediaani ja vastaava mediaanin absoluuttinen keskipoikkeama (engl. median absolute deviation, MAD) absoluuttisena ja suhteellisena arvona kunkin radiovesigeneraattorin niille suureille, joille nollahypoteesi hylättiin Shapiro-Wilk -testin perusteella.

	Keskiarvo \pm keskihajonta suhteellinen keskihajonta	Mediaani \pm MAD suhteellinen MAD
Aino		
Nousuaika [s]	$3,88 \pm 0,23$ 5,91 %	$3,86 \pm 0,14$ 3,60 %
Aktiivisuus [MBq]	478 ± 13 2,60 %	484 ± 8 1,66 %
Quadra		
Infuusioaika [s]	$5,53 \pm 0,15$ 2,69 %	$5,56 \pm 0,18$ 3,24 %
Signa		
Tuotantotaso [MBq/min]	609 ± 10 1,58 %	610 ± 5 0,82 %

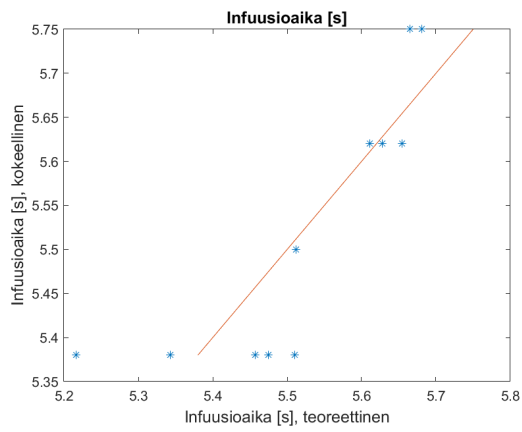
Liite 2



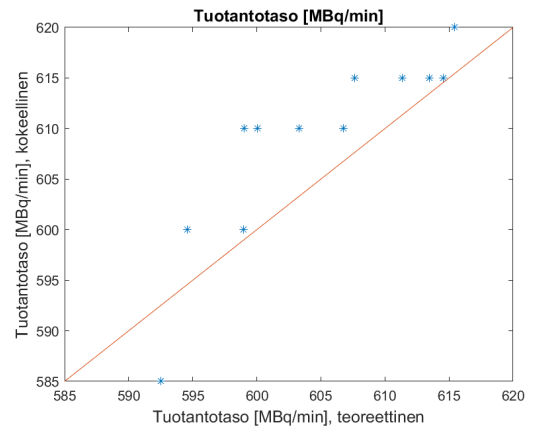
(a) Aino.



(b) Aino.



(c) Quadra.



(d) Signa.

Kuva 11: Kvantiilikuviot kunkin radiovesigeneraattorin niille suureille, joille nollahypoteesi hylättiin Shapiro-Wilk -tesin perusteella.