

YLEISTETTYYN LOKEROMALLIIN PERUSTUVA
SPEKTRAALIANALYYSI
POSITRONIEMISSIOTOMOGRAFIA-MALLINTAMISESSA

Hanna Suominen

Pro gradu -tutkielma
Huhtikuu 2005

TURUN YLIOPISTO
MATEMATIIKAN LAITOS
20014 TURKU
SUOMI

SUOMINEN, HANNA: Yleistettyyn lokeromalliin perustuva spektraalianalyysi positroniemissiotomografia-mallintamisessa

Pro gradu -tutkielma, 108 s.

Sovellettu matematiikka

Huhtikuu 2005

Positroniemissiotomografia (PET) on lääketieteellinen kuvantamismenetelmä. PET-kuvantamiseen liittyy matemaattista mallintamista, jossa kehitetään analysointisovelluksia arvioimaan radioaktiivisten merkkiaineiden fysiologista ja kineettistä käyttäytymistä elimistössä. Tavoitteena on tuottaa entistä luotettavampia, nopeampia ja monikäyttöisempiä menetelmiä. Tämän Turun valtakunnallisen PET-keskuksen toimeksiannosta tehdyn tutkielman aiheena on yleistettyyn lokeromalliin perustuva spektraalianalyysimenetelmä (SA). Tärkeimpinä lähteinä mainittakoon Cunninghamin ja Jonesin ”Spectral Analysis of Dynamic PET Studies”, Schmidtin ”Which Linear Compartment Systems Can be Analyzed by Spectral Analysis of PET Output Data Summed Over All Compartments” ja Turkheimerin ym. ”Estimation of Component and Parameter Distributions in Spectral Analysis”.

Tutkielma aloitetaan johdatuksella PET-tutkimukseen ja sen lääketieteellisiin käyttökohteisiin. Tämän jälkeen havainnollistetaan yleistetyn lokeromallin käsitettä. Sitteen esitellään PET-tutkimuksen syötefunktion ja vastaavien aika-aktiivisuuskäyrien analysointiin ja esittämiseen tarkoitettu SA-menetelmä. Lisäksi havainnollistetaan, miten SA:n tuloksen perusteella arvioidaan tarkasteltavaa kineettistä järjestelmää vastaavan mallin lokeroiden minimimäärää ja parametreja, ja pohditaan millaisiin lokeromalleihin SA sopii käytettäväksi. Tutkielmassa kerrotaan myös SA:n sovelluskohteista, luetellaan sen etuja ja ongelmia sekä tapoja, joilla näitä ongelmia on ratkaistu. Sovellusosassa tarkastellaan SA:n tuloksia kahden erityyppisen [¹¹C]flumazeniili-tutkimussarjan datalle ja verrataan SA:n ja PET-mallintamisessa yleisesti käytettävän Logan-kuvaajan avulla laskettuja merkkiaineen distribuutiovolyymeja toisiinsa. Lopuksi esitellään, miten vyörytysmenetelmän avulla voidaan estimoida SA:n tuloksen ja sen avulla johdettujen funktioiden tilastollisia ominaisuuksia.

Tutkielmassa SA:n avulla määritetyt merkkiaineen distribuutiovolyymit eivät olleet aivan niin hyviä kuin Logan-kuvaajan vastaavat. Vaikka SA:n kehittämisestä on jo julkaisuja, tarvitaan sen implementaation luotettavuuden parantamiseksi lisää tutkimusta. Ennen kuin SA:n käyttö datatiedostojen analysoinnin perustyökaluna onnistuu, on toteutettava tulosspektrien automaattiseen taulukointiin ja analysointiin työkaluja.

Asiasanat: positroniemissiotomografia, mallintaminen, spektraalianalyysi, lokeromalli, Logan-kuvaaja.

Sisältö

1	Johdanto	1
2	PET-keskus	3
2.1	PET-keskuksesta ja PET-tutkimuksesta	3
2.2	PET-tutkimuksen käyttökohteista	4
3	Lokeromallit PET-mallintamisessa	6
3.1	Materiaalin siirtymistä kuvaavan differentiaaliyhtälöryhmän johtaminen yhden molekyylin yksinkertaisten reaktioiden avulla	6
3.2	Lokeromallit	7
3.2.1	Yleistietoja lokeromalleista	7
3.2.2	PET-kuvantamiseen liittyvistä lokeromalleista	9
3.2.3	ROI-alueen kokonaismerkkiainepitoisuutta kuvaavan kaavan johtaminen yleistetyille lokeromallille	15
4	Spektraalianalyysin käyttö PET-kuvantamisessa	22
4.1	Spektraalianalyysi: menetelmän esittely	22
4.2	PET-kuvantamiseen sovellettu spektraalianalyysi	23
4.2.1	Lineaarinen ongelma	24
4.2.2	Optimointi	26
4.2.3	Taustalla olevan lokeromallin parametrien määrittäminen spektraalianalyysin tuloksen avulla	30
4.3	Spektraalianalyysin sovelluskohteita PET-kuvantamisessa . . .	30
5	Spektraalianalyysimenetelmän soveltuvuudesta PET-kuvantamiseen	32
5.1	Similaarisista ja itseadjungoiduista matriiseista	32
5.2	Millaisia lineaarisia lokeromalleja on mahdollista tarkastella spektraalianalyysin avulla	36
5.2.1	Vahvasti yhtenäiset lokeromallit, joita voidaan tarkastella spektraalianalyysiä käyttäen	37

5.2.1.1	Diagonalisoituva siirtymämatriisi	40
5.2.1.2	Negatiivisiin reaalityyppisiin reaalilukuihin kuuluvat ominais- arvot	41
5.2.1.3	Positiiviset siirtymämatriisin alkiot	42
5.2.2	Milloin lokeromalli sisältää ansan	46
5.2.3	Ansain vaikutus lokeromallin tarkasteltavuuteen spekt- raalianalyysin avulla	50
5.2.4	Lokeromallin sisältämien syklien vaikutus sen tarkas- teltavuuteen spektraalianalyysin avulla	53
5.2.5	Yhteenveto lokeromalleista, joita voidaan tarkastella spektraalianalyysiä käyttäen	56
5.3	Spektraalianalyysin käytön eduista PET-mallintamisessa . . .	57
5.4	PET-mallintamiseen liittyvän spektraalianalyysin ongelmista ja sen kehittämistä	60

**6 Spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan vertailu merkkiaineen
distribuutiovolyymien määrittämisessä 64**

6.1	Logan-kuvaaja	65
6.2	Spektraalianalyysiohjelmasta	68
6.3	[¹¹ C]flumazeniili-tutkimussarjojen tulosspektreistä	70
6.3.1	[¹¹ C]flumazeniili-tutkimuksen tulosspektrin tulkinta . .	70
6.3.2	[¹¹ C]flumazeniili-tutkimuksen toistettavuutta tarkaste- levan tutkimussarjan tulosspektrien vertailu	72
6.3.3	Hereillä normaalitilassa ja anestesian aikana kuvattu- jen tutkimusten tulosspektrien vertailu	75
6.4	Spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan avulla johdettujen merk- kiaineen distribuutiovolyymien vertailu	79
6.4.1	Spektraalianalyysin tuloksista tutkimusmenetelmän tois- tettavuutta arvioivassa [¹¹ C]flumazeniili-tutkimussarjassa	80
6.4.2	Anestesian vaikutukset spektraalianalyysin tuloksiin [¹¹ C]- flumazeniili-tutkimuksessa	82
6.4.3	Vasenta ja oikeaa aivopuolisko vastavien merkkiaineen distribuutiovolyymien vertailu	86

6.5	Plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksien ekstrapoloinnin vaikutuksesta tulosspektriin	87
7	Vyörytysmenetelmän käyttö spektraalianalyysissä	91
7.1	Vyörytysmenetelmän soveltamisesta spektraalianalyysin tulosvektoriin	91
7.1.1	Mittausvirheiden vyörytys	92
7.1.2	Vyörytys ryhmittäin	93
7.2	Vyörytysmenetelmän soveltaminen spektraalianalyysillä määritettyjen parametrien tilastollisten ominaisuuksien estimointiin	94
7.2.1	Spektraalianalyysin tulosvektorin vinouden estimointi .	94
7.2.2	Spektraalianalyysin tulosvektorin alkion jakauman prosenttipisteiden estimointi	96
7.2.3	Spektraalianalyysin tulosvektorin alkion luottamusvälien määrittäminen	97
7.2.4	Spektraalianalyysin tulosvektorista johdettujen parametrien jakauman prosenttipisteiden ja luottamusvälien estimointi	99
8	Lopuksi	101
	Kirjallisuutta	103

1 Johdanto

Tutkielma käsittelee yleistettyyn lokeromalliin perustuvan spektraalianalyysimenetelmän käyttöä positroniemissiotomografia- eli PET-mallintamisessa ja on tehty valtakunnallisen PET-keskuksen toimeksiannosta. Merkittävimpinä lähteinä mainittakoon seuraavat tieteelliset artikkelit: Cunninghamin ja Jonesin ”Spectral Analysis of Dynamic PET Studies”, Schmidtin ”Which Linear Compartment Systems Can be Analyzed by Spectral Analysis of PET Output Data Summed Over All Compartments” ja Turkheimerin ym. ”Estimation of Component and Parameter Distributions in Spectral Analysis”. Tutkielman teoriaosuuksissa lukijalta oletetaan esitietoina sovelletun matematiikan aineopintoja.

Tutkielma aloitetaan pykälän 2 johdatuksella PET-tutkimukseen ja sen lääketieteellisiin käyttökohteisiin. Pykälän 2 tarkoitus on selkeyttää tutkielman myöhempien vaiheiden yhteyttä käytäntöön ja selittää PET-mallintamisen perusasioita.

Pykälässä 3 keskitytään PET-mallintamisessa käytettäviin lokeromalleihin. Pykälän päämääränä on johtaa kaava PET-kameran mittaamalle mielenkiintoalueen radioaktiivisen merkkiaineen kokonaispitoisuudelle. Tämä on toteutettu ratkaisemalla yhden molekyylin yksinkertaisten reaktioiden avulla muodostettu differentiaaliyhtälöryhmä aluksi plasmalokerosta ja kahdesta kudoslokerosta koostuvalle mallille. Ratkaisun perusteella muodostetaan vastaava kaava plasmalokerosta ja $n + 1$ kudoslokerosta koostuvalle yleistetylle lokeromallille.

Pykälässä 4 esitellään PET-tutkimuksen syötefunktion ja vastaavien aika-aktiivisuuskäyrien analysointiin ja esittämiseen tarkoitettu spektraalianalyysi-

simenetelmä. Pykälässä myös havainnollistetaan, miten kyseisen menetelmän tuloksen perusteella arvioidaan tarkasteltavaa kineettistä järjestelmää vastaavan mallin lokeroiden minimimäärää ja parametreja. Lisäksi kerrotaan kirjallisuudessa mainituista spektraalianalyysin sovelluskohteista.

Pykälän 5 aiheena on spektraalianalyysimenetelmän soveltuvuus PET-kuvantamiseen. Pykälän alussa selvitetään matriisilaskennan yleisiin tuloksiin nojautuen, millaisia lokeromalleja voidaan tarkastella spektraalianalyysin avulla. Pykälän lopussa luetellaan kirjallisuudessa mainittuja spektraalianalyysin etuja, ongelmia ja tapoja, joilla näitä ongelmia on ratkaistu.

Pykälässä 6 tarkastellaan spektraalianalyysin tuloksia kahden erityyppisen [^{11}C]flumazeeniili-tutkimussarjan datalle. Lisäksi verrataan samasta datasta spektraalianalyysin avulla laskettua distribuutiovolyymiä yleistettyyn lokeromalliin perustuvasta Logan-kuvaajasta määritettyyn arvoon.

Pykälä 7 käsittelee vyörytys- eli bootstrap-menetelmän soveltamista spektraalianalyysin tuloksiin. Tavoitteena on estimoida spektraalianalyysin tuloksen ja sen avulla johdettujen funktioiden tilastollisia ominaisuuksia.

Viimeisessä pykälässä on koottu yhteen tutkielman merkittävimmät tulokset.

2 PET-keskus

Pykälässä kerrotaan perustietoja Turun valtakunnallisesta PET-keskuksesta ja siellä tehtävistä positroniemissiotomografia- eli PET-tutkimuksista. Lisäksi mainitaan esimerkkejä PET-kuvantamisen sovelluksista lääketieteeseen.

2.1 PET-keskuksesta ja PET-tutkimuksesta

Turun yliopisto, Åbo Akademi ja Turun yliopistollinen keskussairaala perustivat vuonna 1974 *Turun PET-keskuksen*. Opetusministeriön PET-keskukselle vuonna 1996 myöntämän valtakunnallisen aseman myötä keskuksen nimi muuttui *Turun valtakunnalliseksi PET-keskukseksi*. PET-keskuksen päätehtävät ovat korkealaatuisen tieteellisen tutkimuksen tekeminen ja diagnostiikkapalveluiden järjestäminen koko Suomen tarpeisiin. Tieteellinen tutkimus jakautuu kolmeen pääaiheeseen: solujen energia-aineenvaihduntaan, neurotransmissioon sekä uusien lääkeaineiden kehittämiseen ja vanhojen ominaisuuksien parantamiseen. [[2], [33], [47].]

Positroniemissiotomografia (PET) on lyhytikäisiä radioaktiivisia isotooppeja käyttävä leikekuvausmenetelmä. Sen avulla saadaan tietoa elimistön aineenvaihdunnasta muodostamalla ihmisten tai eläimien kudoksissa tapahtuvien biologisten tai fysiologisten prosessien nopeuksia kuvaavia kvantitatiivisia kuvia [30], [38, s. 70]. PET-tutkimuksessa seurataan *radioaktiivisen merkkiaineen* pitoisuutta ja kulkeutumista elimistössä. Merkkiaineen seuraminen on mahdollista, kun jokaiseen merkkiainemolekyyliin kiinnitetään syklotronilla tuotettu positronisäteilevä isotooppi. Näin merkkiaineen kulku elimistössä vastaa täysin saman leimaamattoman kemikaalin kulkua elimistös-

sä [46, s. 534]. Merkkiaineena käytetään jotakin elimistön aineenvaihduntaan osallistuvaa ainetta, kuten glukoosia, rasvahappoa tai vettä. Merkkiaine kuljettaa radioaktiivisen isotoopin kohteeseen, jonka toiminnasta ollaan kiinnostuneita. Esimerkiksi glukoosiaineenvaihdunnan vilkkautta tutkittaessa käytetään yleensä radioksiivisellä fluorilla (^{18}F) leimattua fluorideoksiglukoosia (FDG) eli [^{18}F]FDG:tä [32]. Ennen PET-tutkimuksen aloittamista potilas saa käytettävän merkkiaineen elimistönsä joko laskimokanyylin tai hengitysilman välityksellä [31]. Kun käytettyjen isotooppien radioaktiivisuuden puoliintumisajat tunnetaan, niin merkkiaineen pitoisuus tietyllä *mielenkiinto-* eli *ROI-alueella* (region of interest) lasketaan mittaamalla radioaktiivisuutta tällä alueella ja tekemällä hajoamiskorjaus tutkimuksen alkuhetkeen. Hajoamiskorjattu radioaktiivisuuden määrä on suoraan verrannollinen merkkiaineen pitoisuuteen. [39, s. 9.] Koska mittauksia ei suoriteta jatkuva-aikaisesti, on laskuissa käytettävä diskreettiä aikaparametria T [45, s. 1212]. [20]

Perinteisiin rakenteita kuvantaviin menetelmiin, eli röntgen-, ultraääni-, tietokonetomografia- (computed tomography, CT) ja magneettikuviin, verrattuna PET:a käyttäen voidaan paitsi tutkia valittujen prosessien dynaamisia muutoksia myös paikantaa ne ja arvioida niiden suuruuksia [31], [38, s. 70]. Muilla menetelmillä aikaansaatuihin tuloksiin verrattuna PET-kuvissa on parempi herkkyys. PET-kuvan paikanerotuskykyä voidaan tarkentaa yhdistämällä se magneettikuvaan. [46, s. 534.] PET-kuvasta nähdään kuvauskohteessa tapahtuneiden merkkiaineen hajoamisten keskittyminen ja paikka, mutta se ei anna välitöntä tietoa kohteen anatomisesta rakenteesta [20]. Tämän vuoksi PET-kamera ja kohteen anatomisen rakenteen selvittävä tietokonetomografiakamera on yhdistetty PET/CT-laitteeksi, joka yhdistää molempien kuvantamistapojen edut [46, s. 541].

2.2 PET-tutkimuksen käyttökohteista

PET on hyödyllinen tutkimusmenetelmä monilla eri lääketieteen osa-alueilla, kuten onkologiassa, neurologiassa, kardiologiassa ja psykiatriassa [32]. PET on avuksi myös lääkkeiden tutkimuksessa ja kehityksessä, sillä sen avulla

voidaan seurata lääkkeen vaikutusta [46, s. 541].

Onkologiassa PET-tutkimusta käytetään usein syövän luokitteluun, sen pahanlaatuisuuden, leikkauskelpoisuuden sekä etäpesäkkeiden arviointiin ja uusiutumisen osoittamiseen. PET on erityisen hyvä menetelmä silloin, kun kasvaimesta on vaikea tai mahdoton saada koepalaa. Kasvaimen glukoosi-aineenvaihdunta on sitä vilkkaampaa, mitä pahanlaatuisemmasta kasvaimesta on kyse. Kasvaimen kiihtynyt aineenvaihdunta aiheuttaa merkkiaineen kertymisen syöpäpesäkkeisiin. PET-tutkimuksen avulla voidaan erottaa syöpäkudos jo hyvin varhaisessa vaiheessa. [[20], [32].]

Neurologisissa sairauksissa on usein aineenvaihdunnan muutoksia jo ennen anatomisia muutoksia. PET-tutkimuksessa voidaan mitata aineenvaihduntaa, hapenkulutusta, verenkiertoa, energia-aineenvaihdunta ja välittäjäaine-reseptori-järjestelmiä. PET-kuvantamisen avulla aivoista voidaan paikantaa eri toimintakeskuksia ja niissä mahdollisesti olevia häiriöitä. PET-tutkimusta käyttäen on mahdollista tutkia myös aivojen toimintaan vaikuttavien aineiden toimivuutta ja vaikutustapaa. PET-kuvantamista käytetään esimerkiksi epilepsian, Parkinsonin taudin, Alzheimerin taudin ja Huntingonin taudin tutkimisessa. PET-tutkimuksen avulla voidaan myös arvioida kasvaimien aggressiivisuutta ja levinneisyyttä tai erottaa etäpesäke säde- ja sytostaattihoidon aiheuttamasta kuolleesta kudoksesta. PET on osoittautunut erityisen hyväksi menetelmäksi gliomien, eli hermotukikudoskasvaimien, pahanlaatuisuuden selvittämisessä. [[20], [32].]

Kardiologian alalla PET-tutkimusta käytetään yleisimmin sydänlihaksen elinkyvyn arviointiin sydänkirurgiaa tai pallolaajennusta harkittaessa erityisesti niillä potilailla, joilla on huomattava vasemman kammion toiminnan vaje. Tällä hetkellä PET-tutkimus on luotettavin veretön menetelmä, jolla voidaan todeta sepelvaltimotauti. [32]

Neuropsykiatrisissa sairauksissa tutkiessa PET-kuvassa voidaan esittää yksityiskohtaisesti paikat, joissa aivojen toiminnassa esiintyy tietty ilmiö tai muutos. PET-tutkimusta käyttämällä voidaan myös seurata ja tehostaa hoidon vaikutusta. [32]

3 Lokeromallit PET-mallintamisessa

Pykälässä esitellään, mitä lokeromallit ovat ja kerrotaan esimerkkejä siitä, miten niitä käytetään apuna PET-kuvantamiseen liittyvässä mallintamisessa. Ennen tätä selitetään, miten materiaalin virtaamista lokeromallissa kuvaava differentiaaliyhtälöryhmä määräytyy yhden molekyylin yksinkertaisten reaktioiden perusteella. Aivan pykälän lopussa johdetaan kaava, joka kuvaa PET-kameran mittaamaa radioaktiivisen merkkiaineen kokonaismäärää tapauksessa, jossa fysiologista tapahtumaa vastaa yleistetty lokeromalli.

3.1 Materiaalin siirtymistä kuvaavan differentiaaliyhtälöryhmän johtaminen yhden molekyylin yksinkertaisten reaktioiden avulla

Määritelmä 3.1. Oletetaan, että molekyyli A muuttuu tuotteeksi nopeudella $k > 0$, eli



Mallin (1) mukaisesta *yhden molekyylin yksinkertaisesta reaktiosta* (elementary unimolecular reaction) käytetään lyhennettä EUR. Symbolia k kutsutaan *reaktiovakioksi* (reaction constant). Symbolilla A voidaan tarkoittaa myös tarkasteltavan nesteen A -molekyyli-pitoisuutta. [12, luento 13.01.2004.]

Huomautus 3.1. Mallinnettaessa ilmiötä yhden molekyylin yksinkertaisia reaktioita käyttäen, oletetaan tarkasteltavan molekyyli-populaation olevan hyvin sekoittunut eli tilaan tasaisesti levinnyt [12, s. 91].

Oletetaan, että molekyyliä A on hetkellä $t = 0$ määrä A_0 . Tällöin

mallista (1) saadaan muodostettua differentiaaliyhtälö

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = -kA \\ A(0) = A_0 \end{cases} . \quad (2)$$

Molekyyylimäärä $A(t)$ hetkellä t ratkaistaan integroimalla separoituva differentiaaliyhtälö (2) ja sijoittamalla alkuoletus $A(0) = A_0$. Ratkaisu on

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

3.2 Lokeromallit

Pykälässä 3.2.1 tarkastellaan, mitä lokeromallilla tarkoitetaan. Lokeromallin määritelmää havainnollistetaan muutaman PET-kuvantamiseen liittyvän esimerkin avulla. Pykälässä esitetään myöhemmin tutkielmassa paljon käytettävä aikainvariantin lineaarisen lokeromallin määritelmä. Pykälässä 3.2.3 selitetään, mitä yleistetyllä lokeromallilla tarkoitetaan. Yleistetyn lokeromallin erillisten lokeroiden merkkiainepitoisuuksia kuvaavan yhtälöryhmän johtamista ja sen ratkaisun määräämistä havainnollistetaan [^{18}F]FDG:n kulkeutumista kuvaavan lokeromallin avulla. Lopuksi johdetaan kaava, joka kuvaa PET-kameran mittaamaa radioaktiivisen merkkiaineen kokonaismäärää tapauksessa, jossa fysiologista tapahtumaa vastaa yleistetty lokeromalli.

3.2.1 Yleistietoja lokeromalleista

Lokeromalli (compartment model) koostuu äärellisestä määrästä erillisiä alueita, joiden välillä tapahtuu liikettä. On syytä painottaa, että lokerot ovat ennemmin toiminnallisia kokonaisuuksia kuin fyysisiä alueita. PET-kuvantamisen yhteydessä alueiden välinen liike voi tarkoittaa vaikkapa veren mukana virtaavan radioaktiivisen merkkiaineen kulkeutumista verisuonesta tarkasteltavaan kudokseen. Lokeromalleja käytettäessä oletetaan, että jokaisen lokeron sisällä olevat aineet ovat hyvin sekoittuneita toisiinsa [12, s. 91]. PET-kuvantamisen yhteydessä pykälässä 3.1 mainittu muutos lähtöaineesta tuotteeksi tarkoittaa merkkiaineen reaktiota, vapaan merkkiaineen sitoutumista reseptoriin tai merkkiaineen siirtymistä yhdestä tilasta toiseen. [26]

Määritelmä 3.2. Lokeromallia kutsutaan *lineaariseksi*, jos siinä tapahtuva materiaalin siirtyminen lokeroista toiseen voidaan kuvata ensimmäisen kertaluvun differentiaaliyhtälöiden avulla [13, s. 636].

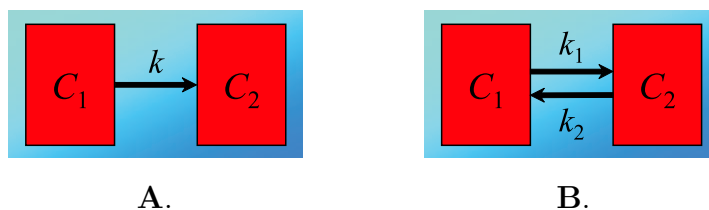
Esimerkki 3.1. Kudoksessa olevan merkkiaineen kinetiikkaa kuvataan usein lineaarisen lokero mallin avulla. Tällaisen mallin lokerot voivat kuvata esimerkiksi fysiologisia kokonaisuuksia tai eri kemikaalien määriä, ominaisaktiivisuuksia tai pitoisuuksia. [37, s. 560.]

Seuraavaksi esitettävä määritelmä 3.3 selvittää sanallisesti, mitä lokero mallin sisältämä ansa tarkoittaa. Matemaattisempi määritelmä esitetään pykälässä 5.2.1.2.

Määritelmä 3.3. Sanotaan, että lokero mallissa on *ansa* (trap), jos siinä on alue, josta materiaalin ei ole mahdollista siirtyä tämän alueen ulkopuolelle.

Esimerkki 3.2. Oletetaan, että merkkiaine siirtyy kuvassa 1.A esitetyllä tavalla lokeroista toiseen. Kyseisessä lokero mallissa on ansa, sillä oikeanpuoleisesta lokeroista ei ole poisvirtauksia. Symboli C_1 tarkoittaa lähtöaineen pitoisuutta (concentration), C_2 tuotteen pitoisuutta ja k ensimmäisen kertaluokan *siirtymänopeusvakiota* (rate constant), jonka yksikkö on 1/s [26]. Merkkiaineen siirtymänopeuteen vaikuttaa tällöin lähtöaineen pitoisuus ja siirtymänopeusvakio k [26]. Reaktion nopeudeksi v saadaan

$$v = \frac{dC_2}{dt} = -\frac{dC_1}{dt} = kC_1.$$



Kuva 1: Kaksi lokeroa, joiden välillä merkkiaine siirtyy: (A) lokeroista toiseen, (B) kumpaankin suuntaan.

Merkkiaineen siirtyessä kuvassa 1.B esitetyllä tavalla lokeroitten välillä molempiin suuntiin, voidaan havaita vain muutoksien summa [26]. Summa-

reaktion nopeudeksi saadaan

$$v = \frac{dC_2}{dt} = k_1C_1 - k_2C_2. \quad (3)$$

Lähtöaineen pitoisuus C_1 tai tuotteen pitoisuus C_2 voidaan laskea mielivaltaisella ajanhetkellä t , jos toinen pitoisuus sekä siirtymänopeusvakiot k_1 ja k_2 ovat tunnettuja. C_2 ratkaistaan integroimalla kaavasta (3) puolenvaihdolla saatava ensimmäisen kertaluvun lineaarinen differentiaaliyhtälö

$$\frac{dC_2}{dt} + k_2C_2 = k_1C_1(t).$$

Ratkaisuksi saadaan yleisen alkuoletuksen $C_2(0) = C_{20}$ sijoittamisen jälkeen

$$C_2(t) = k_1e^{-k_2t} \int_0^t C_1(\tau)e^{k_2\tau} d\tau + C_{20}e^{-k_2t}.$$

Esimerkki 3.3. PET-kuvantamiseen liittyvää fysiologista tapahtumaa voidaan mallintaa lokeromallia käyttäen. Tällöin muun muassa plasmassa olevalle vapaalle merkkiaineelle, plasman proteiineihin sitoutuneelle merkkiaineelle, punasoluissa olevalle merkkiaineelle, plasmassa oleville radioaktiivisille metaboliiteille, soluvälitilassa olevalle merkkiaineelle, soluissa olevalle vapaalle merkkiaineelle, solujen reseptoreihin sitoutuneelle merkkiaineelle ja soluissa oleville radioaktiivisille metaboliiteille voidaan varata kullekin oma lokeronsa. Kunkin lokeroparin välillä on yksi siirtymänopeusvakio kumpaankin suuntaan. Nämä siirtymänopeusvakiot ovat riippumattomia muista lokeroista. PET-tutkimuksessa voidaan mitata vain plasman merkkiainepitoisuus ja kudoksessa olevan merkkiaineen kokonaispitoisuus. Niinpä käytännön syistä lokeroiden määrää on vähennettävä niitä yhdistämällä ja poistamalla. PET-kuvantamiseen liittyvässä mallintamisessa käytetään yleisimmin lokeromalleja, joissa on kahdesta neljään lokeroa [39, s. 11]. Yksilokeromallilla voidaan kuvata radioaktiivista hajoamista tai aineen poistumista verestä [39, s. 11]. [26]

3.2.2 PET-kuvantamiseen liittyvistä lokeromalleista

PET-kuvantamisessa käytettävät lokeromallit voidaan jaotella kahteen ryhmään. *Perusmalleja* käytettäessä on otettava syötefunktioita varten potilaan valtimosta veri- tai plasmanäytteitä ja tunnettava tutkittavan kohteen

fysiologisten, biokemiallisten ja farmakologisten ominaisuuksien perusteella määräytyvä lokeroiden lukumäärä. Verinäytteiden ottamisen välttämiseksi on kehitetty referenssikudosmalleja. *Referenssikudosmallit* mahdollistavat sen, että kohdekudoksen aika-aktiivisuuskäyrä voidaan ilmaista referenssikudoksen vastaavan käyrän funktiona. *Aika-aktiivisuuskäyrä* (time-activity curve) kuvaa käytetyn radioaktiivisen merkkiaineen pitoisuutta kohdekudoksessa ajan funktiona. Jatkossa tarkastellaan vain perusmallien teoriaa, koska referenssikudosmallien teoria eroaa tästä vain aika-aktiivisuuskäyrän osalta. [13, s. 635.]

PET-tutkimuksessa käytettävä merkkiaine ruiskutetaan yleisimmin potilaan käsivarren laskimoon. Merkkiaine sekoittuu tasaisesti vereen kulkiesaan sydämen, keuhkojen ja uudelleen sydämen kautta ennen jakaantumistaan kaikkialle elimistöön johtaviin valtimosuoniin. Valtimoveri, jonka avulla peruslokeromallien syötefunktio muodostetaan, on siis täysin samanlaista kaikissa elimistön valtimoissa. Valtimoverestä kudokseen kulkeutumisessa on osa merkkiaineen siirtymävaiheista paljon toisia hitaampia. Jos toinen tapahtuma on ainakin 5–10 kertaa toista nopeampi, niin PET-kuvantamisessa kytetään mittaamaan ainoastaan kahden tapahtuman yhdistetty nopeus. Tällöin kahden tapahtuman yhdistetty nopeus riippuu vahvimmin hitaamman tapauksen nopeudesta. Niinpä lokeromallin lokerot määritellään siten, että hitaimmat vaiheet kuvaavat lokerosta toiseen siirtymistä. Koska molekyylien diffuusio vedessä on aina paljon nopeampi reaktio kuin entsymaattinen reaktio, reseptoriin sitoutuminen, reseptorista irtoaminen tai kulkeutuminen solukalvon läpi, on luonnollista määritellä lokeromallin lokerot seuraavasti: Solukalvojen sisäpuolinen neste on ensimmäinen kudoslukero ja joko kemiallisen reaktion jälkeen toiseksi aineeksi muuttunut kemikaali tai reseptoreihin sitoutunut aine on toinen kudoslukero. Edellisen pohdinnan nojalla PET-kuvantamisessa käytettävissä lokeromalleissa voidaan olettaa, että lokeroon virtaava materiaali sekoittuu silmänräpäyksessä lokeron muuhun sisältöön. Lisäksi oletetaan merkkiainepitoisuuden olevan niin pieni, että se ei vaikuta tutkimuskohteeseen. Näin varmistetaan, että tutkittavan elimen toimintaa kuvaa joukko ensimmäisen kertaluvun lineaarisia differentiaaliyhtälöitä [13, s. 635].

PET-kuvantamiseen liittyvässä mallintamisessa käytetään usein lokero-
malleja. Tällöin käytettävä lokeromalli on kiinnitettävä ennalta. Jos aluksi
valitun lokeromallin lokeroiden lukumäärä ei vastaa kuvattavan elimen toi-
mintaa, päädytään väärin tuloksiin. [13, s. 635.] Lokeromalleja koskeva teo-
ria voidaan yleistää koskemaan mallia, jossa on n lokeroa. Tällaista mallia
kutsutaan *yleistetyksi lokeromalliksi* ja sitä kuvaa differentiaaliyhtälöryhmä

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{A}^T \mathbf{C}(t) + \mathbf{B}\mathbf{u}(t) \\ \mathbf{C}(0) = \mathbf{C}_0 \end{cases} . \quad (4)$$

Yhtälöryhmässä (4) $\mathbf{C}(t)$ on n -ulotteinen lokeroiden $1, 2, \dots, n$ merkki-
ainepitoisuuksia kuvaava pystyvektori $[C_1(t), C_2(t), \dots, C_n(t)]^T$. Parametri t
kuvaava aikaa. Vektori \mathbf{C}_0 kuvaa mallin alkutilaa $[C_1(0), C_2(0), \dots, C_n(0)]^T$.
Pystyvektori $\mathbf{u}(t)$ on p -ulotteinen ja kuvaa syötefunktioita. Aikainvariantissa
mallissa matriisi $\mathbf{B} = [b_{ij}]$ kuvaa syötettä, eli PET-kuvantamisen yhteydessä
elimistöön annettavan merkkiaineen määrää, ja on $n \times p$ -ulotteinen matrii-
si. Sen alkio b_{ij} on siirtymänopeusvakio syöttestä i lokeroon j . $\mathbf{A} = [a_{ij}]$ on
 $n \times n$ -ulotteinen *siirtymämatriisi*. Aikainvariantissa lokeromallissa sen alkiot
muodostetaan materiaalin kudoslokerosta i kudoslokeroon j virtaamista ku-
vaavista siirtymänopeusvakioista k_{ij} ja materiaalin kudoslokerosta i plas-
malokeroon virtaamista kuvaavista siirtymänopeusvakioista k_{iP} seuraavasti:

$$a_{ij} = \begin{cases} k_{ij}, & \text{kun } i, j \in \{1, 2, \dots, n\} \text{ ja } i \neq j, \\ -k_{iP} - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}, & \text{kun } j = i \text{ ja } i \in \{1, 2, \dots, n\}. \end{cases}$$

Yhtälöryhmässä (4) merkintä \mathbf{A}^T tarkoittaa matriisin \mathbf{A} transpoosia. Mat-
riisien \mathbf{A} ja \mathbf{B} alkioden oletetaan olevan koejakson ajan t suhteen vakioita.
[[13, s. 636], [37, s. 561–562].]

Määritelmä 3.4. PET-kuvantamiseen liittyvää lokeromallia kutsutaan
suljetuksi, jos kudoslokeroiden ja plasmalokeron P välillä ei ole virtauksia,
eli kaikilla $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ $k_{iP} = 0$ ja $k_{Pi} = 0$ [16, s. 39]. Vastaavasti lo-
keromallia kutsutaan *avoimeksi*, jos materiaalin on mahdollista virrata ku-
doslokerosta plasmalokeroon.

Seuraavaksi tutkielmassa ratkaistaan differentiaaliyhtälöryhmä (4). Tätä

ennen kuitenkin tarkastellaan ratkaisussa apuna tarvittavaa funktiomatriisia

$$e^{\mathbf{A}^T t} \equiv \mathbf{I} + t\mathbf{A}^T + \frac{t^2}{2!}(\mathbf{A}^T)^2 + \dots + \frac{t^n}{n!}(\mathbf{A}^T)^n + \dots,$$

missä \mathbf{I} on $n \times n$ -identiteettimatriisi.

Huomautus 3.2. Kaikilla reaaliluvuilla t sarja

$$\mathbf{I} + t\mathbf{A}^T + \frac{t^2}{2!}(\mathbf{A}^T)^2 + \dots + \frac{t^n}{n!}(\mathbf{A}^T)^n + \dots$$

suppenee [18, luento 07.03.2003].

Lemma 3.1.

$$\frac{d}{dt}e^{\mathbf{A}^T t} = \mathbf{A}^T e^{\mathbf{A}^T t}.$$

Todistus.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}e^{\mathbf{A}^T t} &= 0 + \mathbf{A}^T + t(\mathbf{A}^T)^2 + \dots + \frac{t^n}{n!}(\mathbf{A}^T)^{n+1} + \dots \\ &= \mathbf{A}^T \left[\mathbf{I} + t\mathbf{A}^T + \frac{t^2}{2!}(\mathbf{A}^T)^2 + \dots + \frac{t^n}{n!}(\mathbf{A}^T)^n + \dots \right] \\ &= \mathbf{A}^T e^{\mathbf{A}^T t} \end{aligned}$$

[18, luento 07.03.2003]. □

Lause 3.1. Oletetaan, että $\mathbf{C}(t)$ on n -ulotteinen reaaliarvoinen vektori ja \mathbf{A} $n \times n$ -matriisi, jonka alkiot ovat reaalilukuja. Tällöin alkuarvotehtävän

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{A}^T \mathbf{C}(t) \\ \mathbf{C}(0) = \mathbf{C}_0 \end{cases}$$

ratkaisu on

$$\mathbf{C}(t) = e^{\mathbf{A}^T t} \mathbf{C}_0.$$

Todistus. Lemman 3.1 ja yhtälön

$$\mathbf{C}(0) = e^{\mathbf{A}^T 0} \mathbf{C}_0 = \mathbf{I} \mathbf{C}_0 = \mathbf{C}_0$$

nojalla lause 3.1 on tosi [18, luento 07.03.2003]. □

Ensimmäisen kertaluvun lineaarisen differentiaaliyhtälöryhmän (4) ratkaisuksi saadaan lauseen 3.1 nojalla

$$\mathbf{C}(t) = e^{\mathbf{A}^T t} \mathbf{C}_0 + \int_0^t e^{\mathbf{A}^T(t-\tau)} \mathbf{B} \mathbf{u}(\tau) d\tau. \quad (5)$$

Oletetaan, että tarkasteltavasta mallista voidaan havaita m signaalia $S_i(t)$. Näiden havaintojen oletetaan olevan muuttujien \mathbf{C} ja \mathbf{u} lineaarisia yhdistelmiä. Edellisistä oletuksista ja kaavasta (5) seuraa, että

$$\begin{aligned} \mathbf{S}(t) &= \mathbf{D} \mathbf{C}(t) + \mathbf{E} \mathbf{u}(t) \\ &= \mathbf{D} e^{\mathbf{A}^T t} \mathbf{C}_0 + \mathbf{D} \int_0^t e^{\mathbf{A}^T(t-\tau)} \mathbf{B} \mathbf{u}(\tau) d\tau + \mathbf{E} \mathbf{u}(t). \end{aligned} \quad (6)$$

Yhtälössä (6) \mathbf{D} on havainnot sisältävä $m \times n$ -matriisi ja \mathbf{E} $m \times p$ -matriisi, joka kuvaa jokaisen syötteen suoraa osuutta havainnossa. Toisinaan matriisia \mathbf{E} kutsutaan *läpisyöttömatriisiksi* (feedthrough matrix). Kaavassa (6) oletetaan, että matriisien \mathbf{A} , \mathbf{B} , \mathbf{D} ja \mathbf{E} alkioit ovat koejakson aikana vakioita. [[13, s. 636], [37, s.561–562].]

Määritelmä 3.5. Määritelmän 3.2 mukainen lineaarinen lokeromalli on *aikainvariantti*, jos materiaalin siirtymistä kuvaavan differentiaaliyhtälöryhmän kertoimet ovat ajasta riippumattomia vakioita.

Huomautus 3.3. Pykälässä aiemmin esitetty yleistetty lokeromalli on aikainvariantti, sillä kaavan (4) lineaarisen differentiaaliyhtälöryhmän kerroinmatriisit \mathbf{A} ja \mathbf{B} alkioit eivät riipu ajasta t .

Seuraavaksi esitettävässä määritelmässä 3.6 on koottu edellisten kappaleiden tulokset yhteen aikainvariantin lokeromallin määritelmäksi. Määritelmä perustuu lähteeseen [13, s. 636] ja siinä käytetyt symbolit vastaavat kaavojen (4) ja (6) merkintöjä.

Määritelmä 3.6. *Aikainvariantti lineaarinen lokeromalli* (time-invariant linear compartmental system) määritellään yhtälöryhmän

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{A}^T \mathbf{C}(t) + \mathbf{B} \mathbf{u}(t) \\ \mathbf{S}(t) = \mathbf{D} \mathbf{C}(t) + \mathbf{E} \mathbf{u}(t) \\ \mathbf{C}(0) = \mathbf{C}_0 \end{cases} \quad (7)$$

avulla.

PET-kuvantamiseen liittyvää numeerista tietoa eli *dataa* tarkastellessa tiedetään, että lokeromalli ei sisällä alkuhetkellä $t = 0$ radioaktiivista merkkiainetta, joten \mathbf{C}_0 on nollamatriisi $\mathbf{0}$. Potilaan verinäytteistä mitattavista arvoista saadaan määritettyä millä tahansa koejakson hetkellä t plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuudet. Tällöin yhtälöryhmässä (4) dimensio $p = 2$. Kun syötettä merkitään kuten aiemmin kaavoissa (4)–(7) vektorina $\mathbf{u}(t)$, niin edellisen nojalla

$$\mathbf{u}(t) = [C_P(t), C_B(t)]^T. \quad (8)$$

Kaavassa (8) määritellyn vektorin $\mathbf{u}(t)$ alkio C_P tarkoittaa plasman merkkiainepitoisuutta ja alkio C_B kokoveren merkkiainepitoisuutta. Huomioitavaa on, että ainoastaan plasman sisältämä merkkiaine voi vaikuttaa tarkasteltavan kudoksen merkkiainepitoisuuteen. Kokoveri pysyy verisuonistossa ja sen merkkiainepitoisuus huomioidaan ainoastaan PET-kameran mittaamaa kokonaisradioaktiivisuutta laskettaessa. Kun materiaalin virtaamista kuvaavia siirtymänopeusvakioita plasmalokerosta kudoslokeroihin $1, 2, \dots, n$ merkitään kuten edellä symboleilla $k_{P1}, k_{P2}, \dots, k_{Pn}$, niin

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} k_{P1} & 0 \\ k_{P2} & 0 \\ \vdots & \vdots \\ k_{Pn} & 0 \end{bmatrix}.$$

Jokainen mittaus koostuu yhdestä arvosta, jota kutsutaan *alueen* tai *pikselin kokonaisaktiivisuudeksi*. Tällöin kaavan (6) dimensio $m = 1$. Teknisistä syistä johtuen PET-kuvantamisessa on mahdollista mitata vain kudoslokeroissa ja plasmalokerossa yhteensä olevaa radioaktiivisuutta. PET-kameran mittaama kokonaismerkkiainepitoisuus on kaikkien lokeroiden ja veren merkkiainepitoisuuksien summa. Niinpä matriisit \mathbf{D} ja \mathbf{E} kutistuvat vektoreiksi $(1 - V_B)[1, 1, \dots, 1]$ ja $[0, V_B]$, joissa V_B tarkoittaa *verivolyyymia* (blood volume) eli veren tilavuusosuutta kuvattua alueesta. Näin ollen tomografiseksi PET-

signaaliksi saadaan

$$\begin{aligned} \mathbf{S}(t) &= (1 - V_B)[1, 1, \dots, 1][C_1(t), C_2(t), \dots, C_n(t)]^T \\ &\quad + [0, V_B][C_P(t), C_B(t)]^T \\ &= V_B C_B(t) + (1 - V_B) \sum_{i=1}^n C_i(t). \quad [37, \text{s. } 562.] \end{aligned}$$

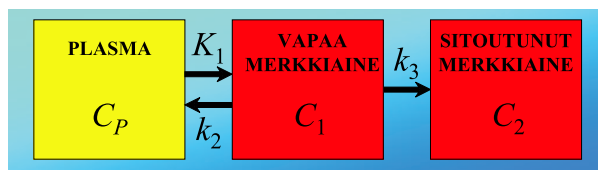
3.2.3 ROI-alueen kokonaismerkkiainepitoisuutta kuvaavan kaavan johtaminen yleistetyille lokeromallille

Glukoosiaineenvaihdunnan vilkkautta tutkittaessa käytetään merkkiaineenä yleensä $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:tä. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:n on kulkeuduttua valtimoverisuonista kudoksen solukalvojen sisäpuolelle tapahtuu sen fosforylaatio $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-fosfaatiksi ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-P) [46, s. 536]. Koska lähes kaikilta soluilta puuttuu sellainen entsyymi, jonka avulla $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-P kulkeutuisi pois solusta, jää radioaktiivinen isotooppi $[^{18}\text{F}]$ kudokseen [46, s. 536]. Näin ollen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:n kulkeutumista kuvaavan lokeromallin kudoslukeroissa on oltava ansa. Kasvaimen kiihtynyt aineenvaihdunta ja kudosaansa aiheuttavat merkkiaineen kertymisen syöpäpesäkkeisiin. Niinpä PET-tutkimuksessa syöpäkudos voidaan erottaa terveestä kudoksesta. Seuravaksi esiteltävä lokeromalli on alunperin suunniteltu käytettäväksi aivotutkimuksiin, kun merkkiaineenä käytetään 2- $[^{14}\text{C}]$ deoksiglukoosia, mutta se sopii kuvaamaan myös $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:n kulkeutumista kudoksissa ja elimissä [5, s. 1432].

Oletetaan, että ROI-alue on homogeeninen veren virtausta kuvaavien siirtymänopeusvakioiden, heksoosien verestä kudokseen siirtymisen, glukoosiaineenvaihdunnan, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:n fosforylaation sekä $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -, glukoosi- ja $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-fosfaatti- eli $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-P -pitoisuuksien suhteen. Tällöin ROI-alueen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ - ja $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-P -pitoisuuksia voidaan mallintaa kuvan 2 mukaista kaksi kudoslukeroa ja plasmalokeron sisältävää lokeromallia käyttäen ja kuvata seuraavan differentiaaliyhtälöryhmän

$$\begin{cases} \frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) \end{cases} \quad (9)$$

avulla.



Kuva 2: $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:n kulkeutumista kuvaava lokeromalli [44, s. 408].

Kuvassa 2 ja differentiaaliyhtälöryhmässä (9) käytettyjen symbolien merkitykset ovat:

- $C_P(t)$: valtimoplasman $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -pitoisuus hetkellä t ,
- $C_1(t)$: homogeenisen ROI-alueen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -pitoisuus hetkellä t ,
- $C_2(t)$: homogeenisen ROI-alueen $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$ -pitoisuus hetkellä t ,
- K_1 : $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -merkkiaineen virtaamista valtimoverisuonten plasmas-ta kudokseen kuvaava siirtymänopeusvakio, $[\frac{\text{ml}}{\text{g min}}]$,
- k_2 : $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -merkkiaineen virtaamista kudoksesta valtimoverisuonten plasmaan kuvaava siirtymänopeusvakio, $[\frac{1}{\text{min}}]$,
- k_3 : $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$:n kudoksessa $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$:ksi muuttumista eli fosforylaatiota kuvaava siirtymänopeusvakio, $[\frac{1}{\text{min}}]$. [44, s. 407–408.]

Homogeenisen ROI-alueen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -pitoisuutta hetkellä T kuvaava yhtälö saadaan ratkaistua integroimalla differentiaaliyhtälöryhmän (9) ylempi yhtälö hetkestä 0 hetkeen T . Koska kyseinen yhtälö on ensimmäisen kertaluvun lineaarinen differentiaaliyhtälö, on ratkaisu

$$C_1(T) = K_1 \int_0^T C_P(t) e^{-(k_2+k_3)(T-t)} dt + C e^{-(k_2+k_3)T}. \quad (10)$$

Kaavassa (10) symboli C tarkoittaa integroimisvakiota. Koska PET-tutkimuksen aluksi, eli hetkellä $T = 0$, potilaan elimistössä ei ole merkkiainetta, saadaan differentiaaliyhtälöryhmälle (9) rajoitukset $C_1(0) = 0$ ja $C_2(0) = 0$. Kun rajoitus $C_1(0) = 0$ sijoitetaan yhtälöön (10), niin integroimisvakiolle C saadaan ratkaisu $C = 0$. Näin ollen ROI-alueen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -pitoisuutta hetkellä T kuvaa yhtälö

$$C_1(T) = K_1 \int_0^T C_P(t) e^{-(k_2+k_3)(T-t)} dt. \quad (11)$$

Sijoitetaan kaava (11) differentiaaliryhmän (9) alempaan yhtälöön ja integroidaan näin saatu yhtälö puolittain hetkestä 0 hetkeen T :

$$C_2(T) - C_2(0) = K_1 k_3 \int_{t=0}^T \int_{\tau=0}^t C_P(\tau) e^{-(k_2+k_3)(t-\tau)} d\tau dt. \quad (12)$$

Kun rajoitus $C_2(0) = 0$ sijoitetaan yhtälöön (12), niin saadaan johdettua homogeenisen ROI-alueen [^{18}F]FDG-6-P -pitoisuutta hetkellä T kuvaava kaava

$$C_2(T) = K_1 k_3 \int_{t=0}^T \int_{\tau=0}^t C_P(\tau) e^{(k_2+k_3)\tau} e^{-(k_2+k_3)t} d\tau dt. \quad (13)$$

Koska yhtälössä (13) integroitava funktio

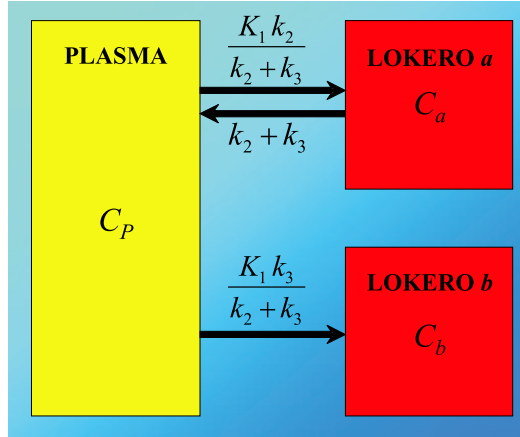
$$C_P(\tau) e^{(k_2+k_3)\tau} e^{-(k_2+k_3)t}$$

on separoituva, voidaan integrointijärjestystä muuttaa. Niinpä kaavasta (13) seuraa yhtälö

$$\begin{aligned} C_2(T) &= K_1 k_3 \int_{\tau=0}^T \int_{t=\tau}^T C_P(\tau) e^{(k_2+k_3)\tau} e^{-(k_2+k_3)t} dt d\tau \\ &= -\frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_{\tau=0}^T C_P(\tau) e^{(k_2+k_3)\tau} [e^{-(k_2+k_3)T} - e^{-(k_2+k_3)\tau}] d\tau \\ &= \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \left[\int_0^T C_P(t) dt - \int_0^T C_P(t) e^{-(k_2+k_3)(T-t)} dt \right]. \end{aligned} \quad (14)$$

Kudoksen kokonaisradioaktiivisuus $C(T)$, eli kudoksen [^{18}F]-pitoisuus, saadaan lähteen [44, s. 408] nojalla laskemalla tutkielmassa äsken johdetut kaavat (11) ja (14) yhteen:

$$\begin{aligned} C(T) &= C_1(T) + C_2(T) \\ &= \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^T C_P(t) dt + \frac{K_1 k_2}{k_2 + k_3} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_2+k_3)(T-t)} dt. \end{aligned} \quad (15)$$



Kuva 3: [^{18}F]FDG:n kulkeutumista kuvaava lokeromalli, jonka molemmat kudoslokerot ovat suoraan yhteydessä valtimoplasmalokeroon [44, s. 408].

Tutkielmassa johdetaan seuraavaksi kuvassa 3 esitettyä [^{18}F]FDG:n kulkeutumista kuvaavaa lokeromallia vastaava kudoksen kokonaisradioaktiivisuus. Kuvien 2 ja 3 lokeromallit poikkeavat toisistaan siten, että kuvassa 3 molemmat kudoslokerot ovat suoraan yhteydessä valtimoplasmalokeroon. Kuvan 3 lokeromallia vastaa differentiaaliyhtälöryhmä

$$\begin{cases} \frac{dC_a(t)}{dt} = \frac{K_1 k_2}{k_2 + k_3} C_P(t) - (k_2 + k_3) C_a(t), & C_a(0) = 0 \\ \frac{dC_b(t)}{dt} = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} C_P(t), & C_b(0) = 0 \end{cases} \quad (16)$$

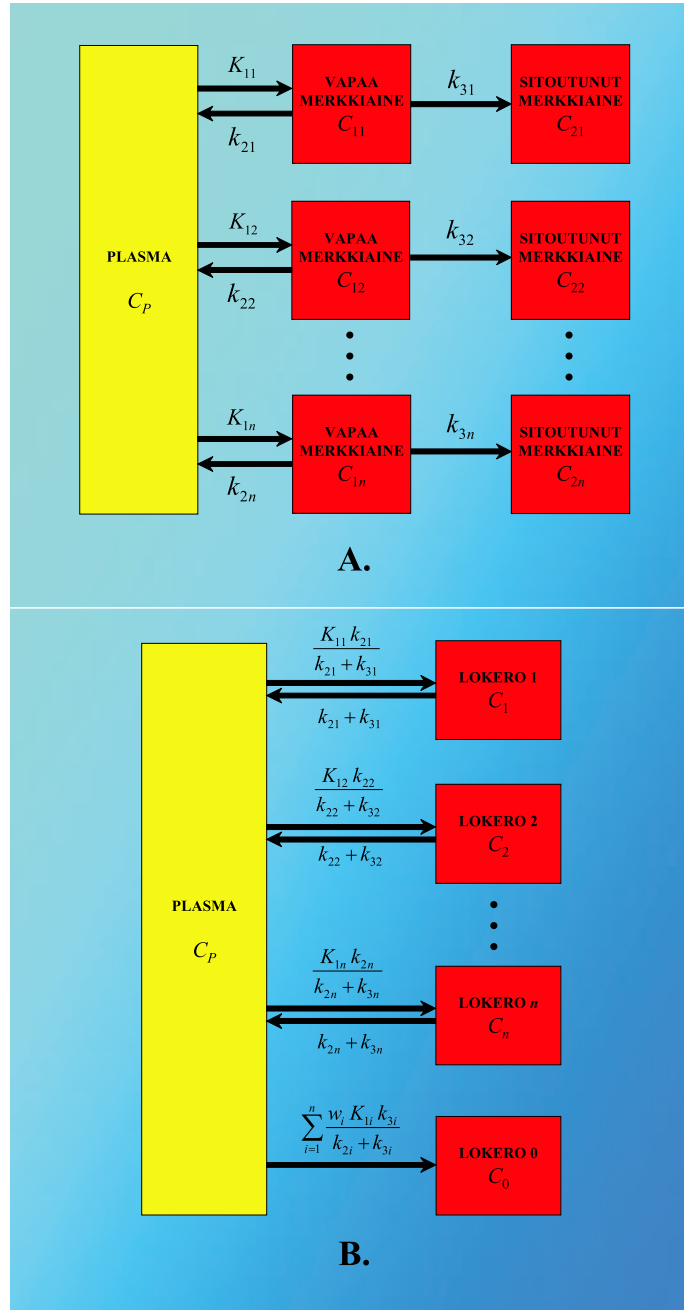
Differentiaaliyhtälöryhmän (16) ylemmän yhtälön saa ratkaistua vastaavalla menetelmällä kuin differentiaaliyhtälöryhmän (9) ylemmän yhtälön. Differentiaaliyhtälöryhmän (16) alempi yhtälö ratkeaa integroimalla puolittain hetkestä 0 hetkeen T ja käyttämällä alkuehtoa $C_b(0) = 0$. Ratkaisu on

$$\begin{cases} C_a(t) = \frac{K_1 k_2}{k_2 + k_3} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_2 + k_3)(T-t)} dt \\ C_b(t) = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^T C_P(t) dt \end{cases},$$

ja kudoksen kokonaisradioaktiivisuudeksi $C(T)$ saadaan

$$\begin{aligned} C(T) &= C_a(t) + C_b(t) \\ &= \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^T C_P(t) dt + \frac{K_1 k_2}{k_2 + k_3} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_2 + k_3)(T-t)} dt. \end{aligned} \quad (17)$$

Koska yhtälöt (15) ja (17) ovat samat, on tutkielmassa saatu todistettua, että kuvien 2 ja 3 lokeromallit ovat matemaattisesti yhtäpitäviä.



Kuva 4: Yhtäpitävät yleistetyt lokeromallit [44, s. 408].

PET-kameran erotuskyvyn riittämättömyyden vuoksi on mahdoton rajata ROI-aluetta niin tarkasti, että alue koostuisi vain homogeenisestä kudoksesta [42]. ROI-alue koostuu siis lähes aina kuvan 4.A mukaisesta heterogeenisestä kuduskokoelmasta. Yhtälöä (15) voidaan soveltaa kullekin kuduskokoelman homogeeniselle osalle erikseen. Jos kuduskokoelmasta voidaan erottaa n erillistä homogeenista osaa, niin kunkin osan ^{18}F -pitoisuudeksi saadaan

$$\begin{cases} C_1(t) = \frac{K_{11}k_{31}}{k_{21}+k_{31}} \int_0^T C_P(t) dt + \frac{K_{11}k_{21}}{k_{21}+k_{31}} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_{21}+k_{31})(T-t)} dt \\ C_2(t) = \frac{K_{12}k_{32}}{k_{22}+k_{32}} \int_0^T C_P(t) dt + \frac{K_{12}k_{22}}{k_{22}+k_{32}} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_{22}+k_{32})(T-t)} dt \\ \vdots \\ C_n(t) = \frac{K_{1n}k_{3n}}{k_{2n}+k_{3n}} \int_0^T C_P(t) dt + \frac{K_{1n}k_{2n}}{k_{2n}+k_{3n}} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_{2n}+k_{3n})(T-t)} dt \end{cases} \quad (18)$$

Kudoksen aika-aktiivisuusfunktio $\bar{C}(T)$ tarkoittaa PET-kameran mittaamaa ROI-alueen kudoksissa olevan merkkiaineen kokonaispitoisuusfunktiota. Se on massan suhteen painotettu radioktiivisuuden keskipitoisuus kaikista alueen homogeenisista kudoksista. Oletetaan, että w_i , $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, tarkoittavat homogeenisten osakudosten massan suhteen laskettuja suhteellisia painokertoimia, jotka toteuttavat rajoituksen $\sum_{i=1}^n w_i = 1$. ROI-alueen kudoksien ^{18}F -pitoisuus $\bar{C}(T)$ saadaan laskemalla homogeenisen osakudoksen suhteellisella kudossmassalla painotetut osakudoksien ^{18}F -pitoisuudet yhteen, eli

$$\begin{aligned} \bar{C}(T) &= w_1 C_1(T) + w_2 C_2(T) + \dots + w_n C_n(T) \\ &= \left(\sum_{i=1}^n \frac{w_i K_{1i} k_{3i}}{k_{2i} + k_{3i}} \right) \int_0^T C_P(t) dt \\ &\quad + \sum_{i=1}^n \left(\frac{w_i K_{1i} k_{2i}}{k_{2i} + k_{3i}} \int_0^T C_P(t) e^{-(k_{2i}+k_{3i})(T-t)} dt \right). \end{aligned} \quad (19)$$

[44, s. 409.]

Edellä todistettiin, että kuvien 2 ja 3 lokeromallit ovat matemaattisesti yhtäpitäviä. Vastaavaan tapaan kaavasta (19) voidaan päätellä, että kuvan 4.A $2n$ kudoslukeroa sisältävä lokeromalli ja kuvan 4.B $n + 1$ kudoslukeroa sisältävä lokeromalli ovat matemaattisesti yhtäpitäviä.

Merkitään *ROI-alueen radioaktiivisen merkkiaineen kokonaispitoisuutta* (total radioactivity) hetkellä T symbolilla $\bar{C}_{tot}(T)$. PET-kameran mittaamaan ROI-alueen $[^{18}\text{F}]$ -pitoisuuteen sisältyy kaavassa (19) lasketun kudosten radioaktiivisuuden lisäksi aivoissa olevan veren radioaktiivisuus. Siispä ROI-alueen radioaktiivisen merkkiaineen kokonaispitoisuutta hetkellä T kuvaa yhtälö

$$\bar{C}_{tot}(T) = \frac{w_B}{w_{tot}} C_B(T) + \frac{w_{tiss}}{w_{tot}} \bar{C}(T), \quad (20)$$

missä $\bar{C}_{tot}(T)$ on PET-kameran mittaama kokonaisradioaktiivisuus hetkellä T , $C_B(T)$ aivoissa olevan veren radioaktiivisuus hetkellä T , $\bar{C}(T)$ kuten kaavassa (19), w_B verimassan painokerroin, w_{tiss} yhteenlasketun kudoksen (kudos = tissue) painokerroin ja $w_{tot} = w_B + w_{tiss}$ ROI-alueen kokonaismassan painokerroin. Jos ROI-alue koostuu ainoastaan verestä ja kudoksista, niin painokertoimien osamäärille saadaan seuraavat kaavat:

$$\frac{w_B}{w_{tot}} = V_{rCB} \quad (21)$$

ja

$$\frac{w_{tiss}}{w_{tot}} = 1 - V_{rCB}, \quad (22)$$

missä V_{rCB} tarkoittaa *ROI-alueen aivoverivolyymia* (regional cerebral blood volume). Kun kaavat (19), (21) ja (22) sijoitetaan yhtälöön (20), niin PET-kameran mittaamalle kokonaisradioaktiivisuudelle hetkellä T saadaan lauseke

$$\bar{C}_{tot}(T) = \alpha_0 \int_0^T C_P(t) dt + \sum_{i=1}^n \alpha_i \int_0^T C_P(t) e^{-\beta_i(T-t)} dt + V_{rCB} C_B(T), \quad (23)$$

missä on käytetty seuraavia lyhennysmerkintöjä:

$$\begin{aligned} \alpha_0 &\equiv (1 - V_{rCB}) \sum_{i=1}^n \frac{w_i K_{1i} k_{3i}}{k_{2i} + k_{3i}}, \quad [1/\text{s}], \\ \alpha_i &\equiv (1 - V_{rCB}) \frac{w_i K_{1i} k_{2i}}{k_{2i} + k_{3i}}, \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad [1/\text{s}], \\ \beta_i &\equiv k_{2i} + k_{3i}, \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad [1/\text{s}]. \end{aligned}$$

[44, s. 409.]

4 Spektraalianalyysin käyttö PET-kuvantamisessa

Pykälässä 4.1 esitellään spektraalianalyysi yleisesti ja kerrotaan siinä käytettävistä matemaattisista menetelmistä. Koska monet näistä menetelmistä muodostavat kokonaisen matematiikan tutkimushaaran, niin tässä tutkielmassa tyydytään ainoastaan niiden nimeämiseen. Pykälä 4.2 kertoo vuonna 1993 esittelystä PET-tutkimuksen syötefunktion ja vastaavien aika-aktiivisuuskäyrien analysointiin ja esittämiseen tarkoitetusta tekniikasta, jota kutsutaan spektraalianalyysiksi. Pykälässä 4.3 luetellaan PET-kuvantamiseen liittyvässä kirjallisuudessa mainittuja spektraalianalyysin sovelluskohteita ja käytettyjä merkkiaineita.

4.1 Spektraalianalyysi: menetelmän esittely

Lähes kaikilla tieteen aloilla tarkastellaan *aikasarjoihin* perustuvaa numeerista tietoa [19, s. 1]. Sovelletussa matematiikassa oletetaan usein, että tarkasteltavaa ilmiötä voidaan kuvata ajan funktiona. Esimerkiksi pykälä 3 perustuu kokonaan oletukseen, että radioaktiivisen merkkiaineen kulkeutumisesta elimistössä voidaan kuvata ajan funktiona lokeromalleihin pohjautuvilla differentiaaliyhtälöillä. Kuitenkin vain harvoin ilmiötä kuvaavat todelliset arvot ja sitä mallintavan funktion saamat arvot vastaavat toisiaan täysin. Näin ollen oletus, että tarkasteltava ilmiö voidaan kuvata ajan funktiona, on usein virheellinen. Verratessa samalla aikavälillä ilmiön todellisista arvoista muodostettua käyrää ja sitä mallintavan funktion kuvaajaa toisiinsa todetaan, että niiden keskimääräisessä käyttäytymisessä on yhteneväisyyk-

siä. Tämä havainto johtaa todennäköisyyslaskentaan kuuluvien *satunnais-*
ten eli *stokastisten prosessien* käyttöön ilmiön mallintamisessa. Tällöin oletetaan, että tarkasteltavaa ilmiötä kuvaavat todelliset arvot ovat satunnaisia ja peräisin tietystä satunnaismuuttujien joukosta. [[19, s. 1], [29, s. 3].]

Spektri tarkoittaa esitystä, jossa jokin suure tai muuttuja on kuvattu toisesta suureesta riippuvana jatkuvana tai epäjatkovana funktiona. Vastattaessa kysymykseen, millaista tietoa spektri voi sisältää, on käytettävä *Fourier-analyysiksi* kutsuttua tekniikkaa. Fourier-analyysin tuloksena saadun funktiojoukon $\{f_i\}$ perusteella voidaan määritellä mielivaltainen funktio

$$S = \sum_i a_i f_i, \quad (24)$$

missä S on (mielivaltainen) spektri. Kaavan (24) kertoimet a_i määritellään käytettävästä spektristä S . [6, s. 36–39.]

Spektraalianalyysiä käytetään aikasarjojen analysointiin. Siinä aikasarja jaetaan eri esiintymistajuuksien mukaan osiin. Spektraalianalyysin toteuttamisen kannalta olennainen kysymys on, miten tietyssä sovelluksessa tarvittava spektri voidaan arvioida äärellisen mittaisesta testiaineistosta. Useimmiten spektraalianalyysin käytön tarkoituksena on lisätä tietämystä tarkasteltavasta stokastisesta prosessista. Aikasarjan analysoinnin jälkeen saatetaan todeta, että aikasarja on mallinnettu väärin. Tällöin analysoinnin tulosta ja mallista samalla löydettyjä epätasämsällisyyksiä voidaan käyttää apuna muodostettaessa mallia, joka kuvaa tarkasteltavaa ilmiötä sen alkuperäistä mallinnusta paremmin. Tarkasteltavan ilmiön käyttäytymistä erittäin hyvin kuvaava malli voidaan aikaansaada toistamalla prosessia, jossa malli analysoidaan ja sitten korjataan paremmin todellisuutta vastaavaksi. [[6, s. 13], [19, s. v, 11].]

4.2 PET-kuvantamiseen sovellettu spektraalianalyysi

Cunningham ja Jones esittelivät vuonna 1993 artikkelissa [10] uuden tekniikan PET-tutkimuksen veri- tai plasmanäytteistä saatavan syötefunktion ja vastaavien aika-aktiivisuuskäyrien analysointiin ja esittämiseen. Tekniikka perustuu lineaarisen optimointitehtävän formulointiin. Sen tavoitteena on

yleistetyn kineettisen mallin parametrien arvoja ja mitattua dataa vertaamalla määritellä toisistaan erotettavissa olevat merkkiaineen fysiologisia tai biokemiallisia tapahtumia vastaavan lokeromallin parametrit. Toisin sanoen tavoitteena on muodostaa merkkiaineen kulkeutumista kuvaava lokeromalli jättämällä pois yleistetystä lokeromallista ylimääräiset virtaukset. Spektraalianalyysin tuottaman tuloksen perusteella voidaan arvioida tarkasteltavan kineettisen järjestelmän kuvaamiseen tarvittavien lokeroiden minimimäärää [37, s. 560] ja pohtia mitä fysiologisia tai biokemiallisia tapahtumia saadut lokerot vastaavat. Koska menetelmä antaa tuloksena niiden kineettisten osien spektrin, jotka ovat mukana merkkiaineen kulkeutumisessa verestä ROI-alueen kudoksiin, kutsutaan sitä spektraalianalyysiksi.

Pykälissä 4.2.1 ja 4.2.2 esitellään Cunnighamin ja Jonesin kuvaama tekniikka. Lisäksi pykälässä 4.2.2 kerrotaan, miten spektraalianalyysin tulos tulkitaan siten, että se on avuksi PET-mallintamisessa. Lähdemateriaalina on käytetty pääosin tämän edellä mainitun artikkelin sivuja 15–17. Lähteeseen [45, s. 1214] perustuvassa pykälässä 4.2.3 tarkastellaan, miten spektraalianalyysin tuloksen avulla voidaan määrittää taustalla olevan lokeromallin parametrien arvoja.

4.2.1 Lineaarinen ongelma

Edellä todettiin, että PET-tutkimuksessa kamera mittaa kuvattavan alueen plasman ja kudoksien sisältämän merkkiaineen kokonaispitoisuutta. PET-tutkimuksessa ei ole siis mahdollista mitata merkkiainepitoisuutta lokeroittain tai erotella eri kemikaalien tuottamaa radioaktiivista säteilyä [37, s. 560].

Olipa merkkiaine mikä tahansa, voidaan sen kulkeutumista ROI-alueella tarkastella kuvassa 4.B esitetyn yleistetyn kineettisen mallin avulla [42]. Mallissa ei oleteta lokeroiden määrää tunnetuksi, vaan mallissa oletetaan olevan yksi plasmalokero ja $n + 1$ kudoslukeroa. Kaikkiin mallin kudoslukeroihin oletetaan olevan virtaus plasmalokerosta ja ainoastaan yhdestä lokeroista ei ole virtausta plasmalokeroon. Plasmasta tai verestä mittaamalla saatavan syötefunktion $C_P(T)$ ja kuvausalueella olevan veren sisältämän veren merkkiainepitoisuusfunktion $C_B(T)$ oletetaan olevan merkkiaineen hajoamisen suhteen

korjattuja [38, s. 71]. Yhtälön (23) nojalla tällaista merkkiaineen kineettistä mallia vastaava kudoksen aika-aktiivisuusfunktio $\overline{C}(T)$ voidaan mallintaa kaavan

$$\overline{C}(T) = \sum_{i=0}^n \alpha_i \int_0^T C_P(t) e^{-\beta_i(T-t)} dt = \sum_{i=0}^n \alpha_i C_P(T) \otimes e^{-\beta_i T} \quad (25)$$

avulla. Siinä symboli \otimes tarkoittaa konvoluutiota. Kaava (25) voidaan kirjoittaa lineaarisessa muodossa

$$\overline{C}(T) = \sum_{i=0}^n \alpha_i C_i(T), \quad (26)$$

kun merkitään $C_i(T) = C_P(T) \otimes e^{-\beta_i T}$. Usein parametrin n arvoksi valitaan kokonaisluku väliltä [100, 1000]. Ensimmäisen kertaluvun merkkiaineekinetiikasta seuraa, että kaavan (25) parametrit α_i ja β_i ovat arvoltaan positiivisia reaalilukuja tai nollia. Parametrin β_i arvot määrätään ennalta siten, että ne peittävät tarkoituksenmukaisen spektrialueen [38, s. 80]. Indeksia $i = 0$ vastaavan kudoslokeron oletetaan olevan lokero, josta ei ole virtausta plasmalokeroon, eli $\beta_0 = 0$. Parametrien β_i , $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, tilannekohtaisen määräämisen jälkeen niitä kohdellaan kiinteinä vakioina. Lyhytikäisiä PET-tutkimuksiin soveltuvia radioaktiivisia isotooppeja käytettäessä parametrin β_i saamien arvojen alue tulee valita siten, että se kattaa arvot mahdollisimman hitaasta radioaktiivisuuden häviämisestä siihen, että radioaktiivinen merkkiaine kulkeutuu verisuonistossa suoraan kudoksen läpi. Usein parametrit β_i , $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, määrätään kaavan

$$\begin{cases} \beta_i &= \frac{1}{\tau_i} \\ \tau_i &= \tau_{i-1} \left(\frac{\tau_n}{\tau_1} \right)^{\frac{1}{n-1}} \end{cases} \quad (27)$$

avulla [44, s. 411]. Kaavassa (27) τ_1 ja τ_n tarkoittavat jakautuman nopeinta ja hitainta aikavakiota.

Tarkastellaan seuraavaksi, mitä parametrin β_i arvot kertovat lokeromallista. Aluksi oletetaan, että $\beta_i \approx \infty$ jollakin indeksin arvolla i . Tällöin integraalilaskennan teorian nojalla kaavassa (25) kyseistä indeksin arvoa vastaa termi $\alpha_i C_P(T)$. Näin ollen voidaan päätellä, että erittäin suuret parametrin

β_i arvot tarkoittavat sitä, että merkkiaine kulkee todella nopeasti ROI-alueen verisuoniston läpi. Oletetaan seuraavaksi, että $\beta_i \approx 0$ jollakin indeksin arvolla i . Tällöin kyseistä indeksiä vastaava kaavan (25) termi on noin $\alpha_i \int_0^T C_P(t) dt$. Tämä merkitsee sitä, että lokeromallissa on ansa. Lopuksi tarkastellaan sellaisia parametrin β_i arvoja, jotka eivät ole todella suuria tai pieniä. Tällaisten parametrin arvojen lukumäärä vastaa plasmalokeroon yhteydessä olevien erillisten kudoslokeroiden lukumäärää ROI-alueella. [[3, s. 11–12], [5, s. 1439–1440].]

Kaavan (23) tapaan PET-kameran mittaama kokonaisradioaktiivisuus $\overline{C}_{tot}(T)$ saadaan lisäämällä kudoksen aika-aktiivisuusfunktioon (25) kuvausalueella olevan veren radioaktiivisuus:

$$\overline{C}_{tot}(T) = \sum_{i=0}^n \alpha_i \int_0^T C_P(t) e^{-\beta_i(T-t)} dt + V_B C_B(T). \quad (28)$$

Tämä olisi voitu todeta toisin lisäämällä suoraan kaavaan (28) plasmalokeroa vastaava indeksi -1 . Tällöin edellisen kappaleen nojalla $\beta_{-1} \rightarrow \infty$. Edelleen $\alpha_{-1} = V_B$. Plasman merkkiainepitoisuus $C_P(T)$ voidaan kyseisen indeksin kohdalla korvata kokoveren merkkiainepitoisuudella $C_B(T)$.

4.2.2 Optimointi

Mittaamalla kerättävän tiedon voi olettaa koostuvan varsinaisesta tiedosta ja ylimääräisestä häiriöstä, eli *kohinasta* (noise). PET-tutkimuksessa *havaitut* (observation = havainto) *kudosaktiivisuuden arvot* C_{obs} sisältävät muun muassa kohinasta aiheutuvia mittausvirheitä [45, s. 1212]. Merkitään mittausvirhettä hetkellä T_j symbolilla ε_j . Tällöin kaavan (26) poikkeama havaituista kudosaaktiivisuuden arvosta $C_{obs}(T_j) = \overline{C}(T_j) + \varepsilon_j$ saadaan laskemalla erotus

$$\varepsilon_j = C_{obs}(T_j) - \overline{C}(T_j). \quad (29)$$

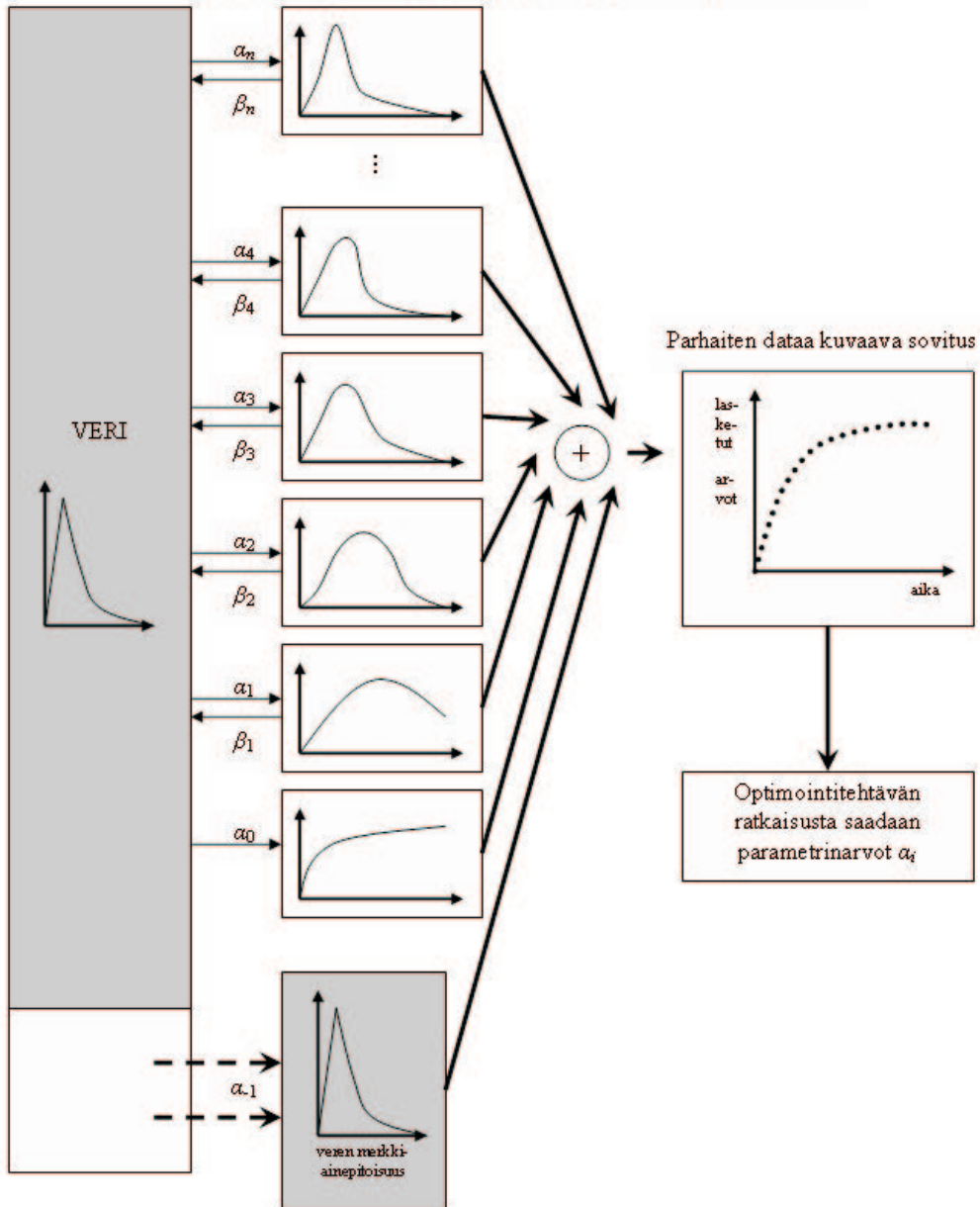
Jos kudosaaktiivisuus mitataan l kertaa, niin kaavan (29) avulla saadaan laskettua virheet $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_l$. Mittausvirheiden odotusarvon oletetaan olevan nolla [45, s. 1212].

Kaavan (26) parametrien $\alpha = [\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_n]^T$ arvot ratkaistaan sovittamalla malli kudoksiin kiintoalueen mitattuihin aika-aktiivisuustietoihin.

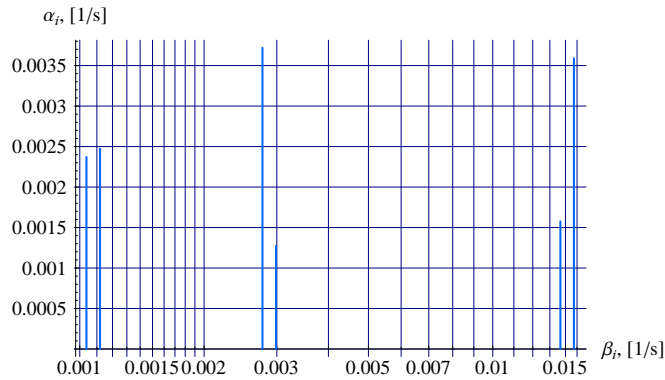
Koska kaava (26) on lineaarinen parametrin α_i suhteen, niin sovitus voidaan toteuttaa lineaarista optimointialgoritmia käyttäen. Yleisimmin käytetään pienimmän neliösumman menetelmään perustuvaa *nnls-menetelmää* (non-negative least squares). Merkitään optimointitehtävän yhteenlaskettavien termien painoja symboleilla w_j , kun $j \in \{1, 2, \dots, l\}$. Tällöin nnls-menetelmässä minimoidaan kohdefunktion $\sum_{j=1}^l \left(\frac{\varepsilon_j}{w_j}\right)^2$ arvoa, kun optimointitehtävän rajoituksena on, että $\alpha_i \geq 0$ kaikilla $i \in \{0, 1, \dots, n\}$ [45, s. 1212]. Yleensä painoina käytetään mittauksien keskihajontaa [45, s. 1212]. Jos mittauksien varianssi on tuntematon ja sen oletetaan olevan sama kaikkina hetkinä T_j , niin painona w_j voidaan käyttää arvoa 1 kaikilla j [45, s. 1212]. Jos mittauksien varianssi on tuntematon ja mittausvirheen ε_j oletetaan olevan kaikilla j sama vakio, niin painoina w_j voidaan käyttää havaittuja kudosaktiivisuuden arvoja $C_{obs}(T_j)$ [45, s. 1212]. Optimointitehtävän ratkaisussa useimpien parametrin α_i , $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, arvo on nolla. Vastausta tulkittaessa parametrin α_i arvo 0 tarkoittaa, että kaavan (26) termi $C_i(T)$ ei sisälly malliin [45, s. 1212]. Kuvassa 5 on havainnollistettu spektraalianalyysin vaiheita.

Lineaarinen optimointitehtävä:

Tunnetaan kiinnitetty joukko parametrin $\beta_i, i \in \{1, n\}$, arvoja ja verikomponentti



Kuva 5: Spektraalianalyysin vaiheet [42].



Kuva 6: Optimointitehtävän ratkaisu esitettynä spektrimuodossa.

Optimointitehtävän avulla ratkaistu parametrin α_i arvojoukko kuvataan kaksiulotteisena spektrinä seuraavasti: Vaaka-akselille merkitään parametrin β_i arvot käyttäen logaritmiasteikkoa. Pystysuora akseli kuvaa parametrin α_i saamia nolasta eroavia arvoja. Jokaisen parametrin β_i kohdalle piirretään pylväs kuvaamaan parametria β_i vastaavaa parametrin α_i arvoa. Optimointitehtävän ratkaisun spektrimuotoista esitystä on havainnollistettu kuvassa 6.

Spektraalianalyysin tulos tulkitaan arvoltaan nolasta eroavia parametreja α_i vastaavien parametrien β_i avulla. Pykälän 4.2.1 nojalla suurinta parametrin β_i arvoa vastaava $\alpha_i = V_B$. Jos pienin parametri $\beta_i \approx 0$, on lokeromallissa ansa. Tämä kertoo, että ROI-alueella merkkiaine muuttuu joksikin toiseksi yhdisteeksi, joka ei voi muuttua takaisin alkuperäiseksi merkkiaineeksi. Muiden parametrin β_i arvojen lukumäärä vastaa plasmalokeroon yhteydessä olevien erillisten kudoslokeroiden lukumäärää ROI-alueella. Taustalla olevan lokeromallin tarkka rakenne ei selviä spektraalianalyysin avulla, koska pykälän 3.2.3 nojalla kuvan 4 lokeromallit ovat yhtäpitävät. Toisin sanoen tuloksen kudoslokerot voivat olla yhtä hyvin peräkkäisiä kuin rinnakkaisia. [3, s. 12–13.]

Esimerkki 4.1. Oletetaan, että PET-mallinnus kokemuksen ja spektraalianalyysin tuloksen perusteella kyetään päättämään lokeromallin rakenne. Tällöin spektraalianalyysin tuloksen voidaan arvioida kaavan (23) termejä K_{1i} , k_{2i} ja k_{3i} [44, s. 407].

4.2.3 Taustalla olevan lokeromallin parametrien määrittäminen spektraalianalyysin tuloksen avulla

Spektraalianalyysin tuloksen avulla voidaan laskea taustalla olevan lokeromallin ja samalla siis tarkasteltavan fysiologisen prosessin parametreja. Esimerkiksi *kudosvastefunktio* (impulse response function of the tissue) f_{IRF} hetkellä T voidaan muodostaa spektraalianalyysin tuloksesta $\hat{\alpha} = [\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \dots, \hat{\alpha}_n]^T$ seuraavasti:

$$f_{IRF}(T) = \sum_{i=0}^n \hat{\alpha}_i e^{-\beta_i T}. \quad (30)$$

Kaavan (30) avulla voidaan määrätä pykälän 3.2.3 tapaan määritelty siirtymänopeusvakio K_1 plasmasta kudokseen

$$K_1 = f_{IRF}(0) = \sum_{i=0}^n \hat{\alpha}_i. \quad (31)$$

Plasmanäytteistä määritettävissä oleva *merkkiaineen distribuutiovolyyymi* V_D kuvaa lineaarisesti vapaiden reseptorien pitoisuutta [25]. Kaavan (30) avulla lausuttuna

$$V_D = \int_0^{\infty} f_{IRF}(t) dt = \int_0^{\infty} \sum_{i=0}^n \hat{\alpha}_i e^{-\beta_i t} dt = \sum_{i=0}^n \frac{\hat{\alpha}_i}{\beta_i}. \quad (32)$$

4.3 Spektraalianalyysin sovelluskohteita PET-kuvantamisessa

Spektraalianalyysin PET-mallintamismenetelmänä esittelevässä artikkelissa tarkastellaan spektraalianalyysin soveltamista kolmeen eri ongelmaan:

1. veren virtaamistutkimuksiin pikkuaivoissa käyttäen merkkiaineena [^{15}O]-leimattua hiilidioksidia (C^{15}O_2) tai vettä (H_2^{15}O),
2. pikkuaivojen glukoosiaineenvaihduntatutkimuksiin käyttäen merkkiaineena fluorideoksiglukoosia ($[\text{F}^{18}\text{F}]\text{FDG}$) ja
3. ligandin sitoutumistutkimuksiin käyttäen merkkiaineena [^{11}C]-diprenorphinia [10, s. 15, 17].

Vastaavat tutkimukset on tehty myöhemmin käyttäen merkkiaineena [^{11}C]flumazeniliä [7, s. 101, 104].

Spektraalianalyysin avulla on arvioitu yksittäisestä datajoukosta komponenttien ja parametrien jakautumat. Normaaliin miesten pikkuaivojen glukoosiaineenvaihduntaa on tutkittu käyttäen merkkiaineena [^{18}F]FDG:tä ja aivojen aika-aktiivisuuskäyrä on analysoitu käyttäen merkkiaineena H_2^{15}O :ta [45, s. 1211, 1216, 1222]. Lisäksi spektraalianalyysiä käyttäen on tutkittu normaaliin miesten pikkuaivojen kinetiikkaa käyttäen merkkiaineena [^{11}C]diprenorfinia [9, s. 331]. Spektraalianalyysin avulla on myös johdettu [^{18}F]FDG:n tai [^{11}C]L-deprenylin kulkeutumista kuvaava lokromalli, jossa on kolme lokeroa ja yksisuuntainen virtaus kudoslokeroon [34, s. 335].

Spektraalianalyysiä on sovellettu sydän- ja aivotutkimuksissa käyttäen merkkiaineena [^{18}F]FDG:tä. Tällöin on tutkittu potilaita, joilla on ollut myokardinen infarkti, tai verrattu epilepsiaa sairastavan potilaan aivojen PET-kuvia terveiden henkilöiden vastaaviin kuviin [5, s. 1429, 1431]. Pikkuaivojen glukoosiaineenvaihdunnan alueellisten nopeuksien määrittämisessä käytetään merkkiaineena [^{18}F]FDG:tä. Spektraalianalyysin avulla on yritetty määrätä niiden komponenttien lukumäärä, jotka tarvitaan kuvaamaan eri aivoalueiden mitatun radioaktiivisuuden kokonaismäärää [44, s. 417]. Lisäksi spektraalianalyysiä on käytetty apuna lokeroiden lukumäärän arvioinnissa määrittäessä tarkimmin ihmisen luurankolihasen [^{18}F]FDG-kinetiikkaa kuvaava lokromalli [4, s. E524, E527].

5-fluoriuracil (5-FU^3) on maksan ja muiden ruoansulatuselinten syöpien täsmähoidossa useimmin käytetty kemoterapeuttinen aine. PET-kuvantamisen avulla voidaan tutkia radioaktiivisesti leimatun $5\text{-}[^{18}\text{F}]\text{FU}$ -lääkkeen virtaamista ja poistumista elimistöstä. PET-kamera ei kykene erottamaan radioaktiivisen lääkkeen eri muotoja: emäkemikaalia, kataboliitteja ja anaboliitteja. Spektraalianalyysiä on sovellettu juuri tähän kemikaalien eri muotojen erotteluongelmaan. Sen avulla on arvioitu myös lääkkeen oikeaa annostusta. Samalla tavalla on arvioitu kehitteillä olevien [^{11}C]-leimattujen kemoterapeuttisten lääkkeiden vaikutuksia. [[1, s. 4937], [23, s. 183].]

5 Spektraalianalyysimenetelmän soveltuvuudesta PET-kuvantamiseen

Pykälä aloitetaan esittelemällä myöhemmin tarvittavia matriisilaskennan yleisiä tuloksia keskittyen matriisiin similaarisuuteen, diagonalisoituvuuteen, symmetrisyyteen ja itseadjungoituvuuteen. Pykälässä 5.2 tarkastellaan määritelmän 3.6 aikainvariantista lokeromallista johdettavissa olevia lokeromalleja. Tavoitteena on selvittää millaisia lokeromalleja voidaan tutkia spektraalianalyysiä käyttäen. Pykälässä 5.2.5 on koottu yhteen pykälissä 5.2.1–5.2.4 johdetut tulokset. Pykälissä 5.3 ja 5.4 käsitellään spektraalianalyysin etuja ja ongelmia, sekä menetelmiä, joilla näitä ongelmia on ratkaistu.

5.1 Similaarisista ja itseadjungoiduista matriiseista

Aloitetaan tarkastelemalla similaarisia matriiseja koskevia tuloksia.

Määritelmä 5.1. Neliömatriisit $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ ja $\mathbf{M}' = [m'_{ij}]_{n \times n}$ ovat *similaariset*, jos on olemassa sellainen *muunnosmatriisi* $\mathbf{P} = [p_{ij}]_{n \times n}$, että $\mathbf{M} = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{M}'\mathbf{P}$ [24, s. 17].

Määritelmä 5.2. Matriisi \mathbf{M} on *diagonaalisesti symmetrisoituva* (diagonally symmetrizable), jos on olemassa sellainen lävistäjämatriisi \mathbf{D} ja symmetrinen matriisi \mathbf{M}' , että matriisit \mathbf{M} ja \mathbf{M}' ovat similaariset muunnosmatriisiin \mathbf{D} välityksellä [37, s. 562–563].

Lause 5.1. Similaarisilla matriiseilla on samat karakteristiset polynomit ja siis samat ominaisarvot.

Todistus. Todistus perustuu lähteeseen [24, s. 18]. Oletetaan, että mat-

riisit \mathbf{M} ja \mathbf{M}' ovat similaariset. Matriisin \mathbf{M} ominaisarvoyhtälöstä saadaan määritelmän 5.1 nojalla, että

$$\begin{aligned} \det(\mathbf{M} - \lambda\mathbf{I}) &= \det(\mathbf{P}^{-1}\mathbf{M}'\mathbf{P} - \lambda\mathbf{P}^{-1}\mathbf{P}) = \det[\mathbf{P}^{-1}(\mathbf{M}' - \lambda\mathbf{I})\mathbf{P}] \\ &= \frac{1}{\det(\mathbf{P})} \det(\mathbf{M}' - \lambda\mathbf{I}) \det(\mathbf{P}) = \det(\mathbf{M}' - \lambda\mathbf{I}). \end{aligned}$$

□

Määritelmä 5.3. Neliömatriisia $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ sanotaan *diagonalisoituvaaksi*, jos se on similaarinen jonkin lävistäjämatriisiin $\text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$ kanssa [24, s. 18].

Seuraus 5.1. Jos matriisit $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ ja $\text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$ ovat similaariset, niin lauseen 5.1 nojalla diagonalisoituvan matriisin \mathbf{M} ominaisarvot ovat lävistäjämatriisin alkiot $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ [24, s. 18].

Lauseessa 5.2 esitetään yksi pykälän merkittävimmistä tuloksista. Sen todistus perustuu lähteeseen [24, s. 18–19].

Lause 5.2. Olkoon \mathbf{M} kompleksinen $n \times n$ -matriisi. Tällöin seuraavat ehdot ovat yhtäpitävät:

- (A) Matriisin \mathbf{M} jokaisen ominaisarvon algebrallinen kertaluku on yhtäsuuri kuin sen geometrinen kertaluku.
- (B) Matriisilla \mathbf{M} on n lineaarisesti riippumatonta ominaisvektoria.
- (C) Matriisi \mathbf{M} on diagonalisoituva.

Todistus. ”A \Rightarrow B”: Olkoot $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_s$ matriisin \mathbf{M} ominaisarvot sekä k_1, k_2, \dots, k_s vastaavasti näiden algebralliset kertaluvut. Silloin polynomin $c_{\mathbf{M}(\lambda)}$ aste on $k_1 + k_2 + \dots + k_s = n$. Oletuksen mukaan myös ominaisarvon λ_i geometrinen kertaluku on k_i , kun $i \in \{1, 2, \dots, s\}$. Toisin sanoen ominaisarvoon λ_i kuuluu k_i lineaarisesti riippumatonta matriisin \mathbf{M} ominaisvektoria $\mathbf{x}_{i_1}, \mathbf{x}_{i_2}, \dots, \mathbf{x}_{i_{k_i}}$. Koska erisuuriin ominaisarvoihin kuuluvat ominaisvektorit ovat lineaarisesti riippumattomia, ovat kaikki näin saadut $\sum_{i=1}^s k_i = n$ ominaisvektoria lineaarisesti riippumattomia.

”B \Rightarrow A”: Koska kuhunkin ominaisarvoon λ_i kuuluu lähteen [24, s. 16] nojalla enintään k_i lineaarisesti riippumatonta ominaisvektoria ja $\sum_{i=1}^s k_i = n$, niin oletuksen mukaan kyseinen lukumäärä on tarkalleen k_i .

”B \Rightarrow C”: Oletuksen mukaan matriisilla \mathbf{M} on lineaarisesti riippumattomat ominaisvektorit $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n$. Olkoot $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ vastaavat ominaisarvot, siis

$$\mathbf{M}\mathbf{x}_i = \lambda_i\mathbf{x}_i, \quad (33)$$

kun $i \in \{1, 2, \dots, n\}$. Kun merkitään, että $\mathbf{P} = (\mathbf{x}_1 \ \mathbf{x}_2 \ \cdots \ \mathbf{x}_n)$ ja $\mathbf{D} = \text{diag}(\lambda_1 \ \lambda_2 \ \cdots \ \lambda_n)$, niin kaava (33) saadaan muutettua matriisiyhtälöksi $\mathbf{M}\mathbf{P} = \mathbf{P}\mathbf{D}$. Koska matriisin \mathbf{P} pysty rivit ovat lineaarisesti riippumattomia, on \mathbf{P} säännöllinen. Tällöin on olemassa käänteismatriisi \mathbf{P}^{-1} ja

$$\mathbf{M} = \mathbf{P}\mathbf{D}\mathbf{P}^{-1}. \quad (34)$$

”C \Rightarrow B”: Kaavasta (34) seuraa kääntäen yhtälö (33). Koska \mathbf{P} on säännöllinen, ovat $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n$ lineaarisesti riippumattomia. \square

Seuraavaksi tarkastellaan adjungoidun, symmetrisen ja itseadjungoidun matriisin määritelmiä. Niiden jälkeen esitettävän lauseen mukaan itseadjungoidun matriisin ominaisarvot ovat reaaliset.

Määritelmä 5.4. Olkoon \bar{z} luvun z kompleksikonjugaatti. Kompleksisen matriisin $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{m \times n}$ *adjungoitu matriisi* (adjoint) on matriisi $\mathbf{M}^* = \overline{\mathbf{M}}^T = [\bar{m}_{ji}]_{n \times m}$. Jos \mathbf{M} on reaalinen, niin $\mathbf{M}^* = \mathbf{M}^T$. [24, s. 4.]

Määritelmä 5.5. Kompleksista neliömatriisia \mathbf{M} sanotaan

(a) *symmetriseksi*, jos $\mathbf{M}^T = \mathbf{M}$;

(b) *itseadjungoiduksi* eli *Hermiten matriisiksi*, jos $\mathbf{M}^* = \mathbf{M}$ [24, s. 27].

Huomautus 5.1. Reaalisilla matriiseilla symmetrisyys ja itseadjungoituvuus tarkoittavat samaa asiaa [24, s. 27].

Lause 5.3. Itseadjungoidun matriisin ominaisarvot ovat reaaliset.

Todistus. Todistus perustuu lähteeseen [24, s. 27]. Olkoon \mathbf{x} itseadjungoidun matriisin \mathbf{M} ominaisarvoon λ kuuluva ominaisvektori ja

$$\mathbf{M}\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}, \quad \mathbf{x} \neq \mathbf{0}. \quad (35)$$

Yhtälö (35) adjungoimalla saadaan, että $\mathbf{x}^* \mathbf{M}^* = \bar{\lambda} \mathbf{x}^*$. Määritelmän 5.5 mukaan $\mathbf{M}^* = \mathbf{M}$, joten

$$\mathbf{x}^* \mathbf{M} = \bar{\lambda} \mathbf{x}^*. \quad (36)$$

Kerrotaan yhtälö (35) vasemmalta adjungoidulla vektorilla \mathbf{x}^* ja yhtälö (36) oikealta vektorilla \mathbf{x} . Vähentämällä näin saadut yhtälöt toisistaan puolittain saadaan

$$0 = (\lambda - \bar{\lambda})\mathbf{x}^* \mathbf{x}. \quad (37)$$

Koska $\mathbf{x}^* \mathbf{x} > 0$, seuraa yhtälöstä (37), että $\lambda = \bar{\lambda}$. Siis λ on reaalinen. \square

Seuraus 5.2. Symmetrisen reaalimatriisin ominaisarvot ovat reaaliset.

Seuraavaksi esitettävien määritelmien jälkeen tarkastellaan matriisin normaaliuden ja unitaarisen diagonalisoituvuuden käsitteet yhdistävää lausetta. Tämän jälkeen tutkielmassa todistetaan lähteessä [24, s. 28] esitetty lause, joka yhdistää matriisin itseadjungoituvuuden ja diagonalisoituvuuden.

Määritelmä 5.6. Kompleksista neliömatriisia $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ sanotaan *unitaariseksi*, jos $\mathbf{M}^* \mathbf{M} = \mathbf{I}$ [24, s. 26].

Huomautus 5.2. Määritelmän 5.4 nojalla reaalimatriisi on unitaarinen silloin ja vain silloin, kun se on ortogonaalinen.

Määritelmä 5.7. Similaarisia matriiseja \mathbf{M} ja \mathbf{M}' kutsutaan *unitaarisesti similaarisiksi*, jos similaarisuusmuunnoksen välittävä matriisi \mathbf{P} voidaan valita määritelmässä 5.1 unitaariseksi [24, s. 28].

Määritelmä 5.8. Sanotaan, että matriisi $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ on *unitaarisesti diagonalisoituva*, jos matriisi \mathbf{M} on unitaarisesti similaarinen lävistäjämatriisin $\text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$ kanssa, missä $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ ovat matriisin \mathbf{M} ominaisarvot [24, s. 28].

Määritelmä 5.9. Kompleksista neliömatriisia $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ sanotaan *normaaliksi*, jos $\mathbf{M}\mathbf{M}^* = \mathbf{M}^* \mathbf{M}$ [24, s. 30].

Huomautus 5.3. Jos matriisi \mathbf{M} on unitaarinen, niin se on normaali, koska $\mathbf{M}\mathbf{M}^* = \mathbf{M}^* \mathbf{M} = \mathbf{I}$. Samoin jokainen itseadjungoitu matriisi \mathbf{M}' on normaali, sillä $\mathbf{M}' \mathbf{M}'^* = \mathbf{M}' \mathbf{M}' = \mathbf{M}'^* \mathbf{M}'$ [24, s. 30].

Lause 5.4. Kompleksinen neliömatriisi $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ on normaali silloin ja vain silloin, kun se on unitaarisesti diagonalisoituva.

Todistus. ” \Leftarrow ”: Olkoon \mathbf{M} unitaarisesti diagonalisoituva. Tällöin määritelmän 5.8 nojalla $\mathbf{M} = \mathbf{U}\mathbf{D}\mathbf{U}^*$, missä \mathbf{D} on matriisin \mathbf{M} ominaisarvot sisältävä lävistäjämatriisi ja $\mathbf{U} = [u_{ij}]_{n \times n}$ unitaarinen. Huomautuksen

5.3 sekä määritelmien 5.5 ja 5.6 nojalla $\mathbf{M}^* = \mathbf{U}\mathbf{D}^*\mathbf{U}^*$. Edelleen $\mathbf{M}\mathbf{M}^* = \mathbf{U}\mathbf{D}\mathbf{D}^*\mathbf{U}^*$ ja $\mathbf{M}^*\mathbf{M} = \mathbf{U}\mathbf{D}^*\mathbf{D}\mathbf{U}$. Koska lävistäjämatriiseilla $\mathbf{D}\mathbf{D}^* = \mathbf{D}^*\mathbf{D}$, niin $\mathbf{M}\mathbf{M}^* = \mathbf{M}^*\mathbf{M}$.

” \Rightarrow ”: Olkoon $\mathbf{M}\mathbf{M}^* = \mathbf{M}^*\mathbf{M}$. Lähteessä [24, s. 29–30] on todistettu, että jokainen kompleksinen neliömatriisi $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ on unitaarisesti similaarinen yläkolmiomatriisin kanssa. Tämän tuloksen nojalla voidaan kirjoittaa matriisi \mathbf{M} muodossa $\mathbf{M} = \mathbf{U}\mathbf{T}\mathbf{U}^*$, missä $\mathbf{U} = [u_{ij}]_{n \times n}$ on unitaarinen matriisi ja $\mathbf{T} = [t_{ij}]_{n \times n}$ yläkolmiomatriisi. Koska $\mathbf{M}\mathbf{M}^* = \mathbf{M}^*\mathbf{M}$, niin $\mathbf{U}\mathbf{T}\mathbf{U}^*\mathbf{U}\mathbf{T}^*\mathbf{U} = \mathbf{U}\mathbf{T}^*\mathbf{U}^*\mathbf{U}\mathbf{T}\mathbf{U}^*$ ja edelleen $\mathbf{T}\mathbf{T}^* = \mathbf{T}^*\mathbf{T}$. Yhtälön $\mathbf{T}\mathbf{T}^* = \mathbf{T}^*\mathbf{T}$ matriisitulot auki kirjoittaen saadaan, että

$$|t_{j1}|^2 + |t_{j2}|^2 + \cdots + |t_{jn}|^2 = |t_{1j}|^2 + |t_{2j}|^2 + \cdots + |t_{nj}|^2. \quad (38)$$

Koska $t_{lk} = 0$ kaikilla $l > k$, sievenee yhtälö (38) muotoon

$$|t_{jj}|^2 + |t_{j,j+1}|^2 + \cdots + |t_{jn}|^2 = |t_{1j}|^2 + |t_{2j}|^2 + \cdots + |t_{jj}|^2, \quad (39)$$

kun $j \in \{1, 2, \dots, n\}$. Yhtälöryhmän (39) termejä vertaa seuraa, että kaikilla $k > 1$ $t_{1k} = 0$, kaikilla $k > 2$ $t_{2k} = 0, \dots$. Siis $t_{jk} = 0$ aina, kun $j \neq k$. Toisin sanoen \mathbf{T} on lävistäjämatriisi. [24, s. 30–31.] \square

Lause 5.5. Itseadjungoitu matriisi on diagonalisoituva.

Todistus. Lauseen 5.4 nojalla normaali matriisi on diagonalisoituva. Tästä seuraa huomautuksen 5.3 nojalla, että itseadjungoitu matriisi on diagonalisoituva. \square

5.2 Millaisia lineaarisia lokeromalleja on mahdollista tarkastella spektraalianalyysin avulla

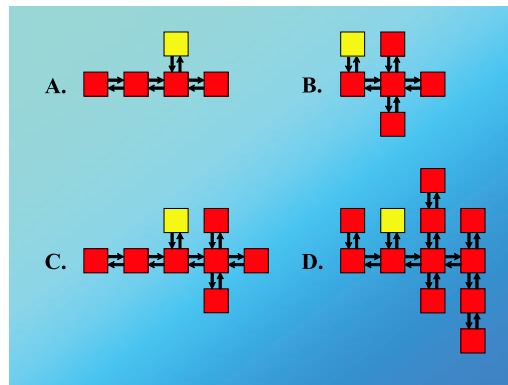
Pykälässä tarkastellaan määritelmän 3.6 aikainvarianttia lokeromallia yleisessä tapauksessa. Tarkoituksena on luokitella sellaiset lokeromallit, joita vastaavat kudoksessa olevan merkkiaineen kokonaismerkkiaineepitoisuudet voidaan laskea kaavan (25) tapaan kaikkien lokeroiden merkkiaineepitoisuuksien summana. Pykälät 5.2.3–5.2.5 perustuvat lähteeseen [37, s. 564–565].

5.2.1 Vahvasti yhtenäiset lokeromallit, joita voidaan tarkastella spektraalianalyysii käyttäen

Määritelmä 5.10. Lokeromallia kutsutaan *vahvasti yhtenäiseksi*, jos materiaalin on mahdollista siirtyä jokaisesta mallin lokerosta jokaiseen muihunkin mallin lokeroon [37, s. 562].

Määritelmä 5.11. Oletetaan, että lokeromalli sisältää plasmalokeron P ja kudoslokerot $1, 2, \dots, n$. Tarkastellaan tapausta, jossa valitaan aloituslokeroksi mikä tahansa mallin kudoslokerosta $i \in \{1, 2, \dots, n\}$. Yritetään nyt muodostaa materiaalin virtausreitti aloituslokerosta i kahden tai useamman kudoslokeron $j \in \{1, 2, \dots, n\} \setminus \{i\}$ kautta takaisin aluksi tarkasteltuun lokeroon i . Lokeromalli on *syklittön*, jos materiaalin ei ole mahdollista siirtyä mistään mallin kudoslokerosta i kahden tai useamman kudoslokeron j kautta takaisin lokeroon i kulkematta useammin kuin kerran virtausreitille valittujen kudoslokeroiden tai plasmalokeron kautta.

Esimerkki 5.1. Kuvan 7 *peräkkäiset* (catenary), *rinnakkaiset* (mammillary) ja *peräkkäis-rinnakkaiset* (catenary-mammillary) lokeromallit sekä näiden vahvasti yhtenäiset syklittömät yhdistelmät ovat vahvasti yhtenäisiä ja syklittömiä [41].



Kuva 7: Vahvasti yhtenäisiä syklittömiä lokeromalleja ovat esimerkiksi: (A) peräkkäiset, (B) rinnakkaiset ja (C) peräkkäis-rinnakkaiset lokeromallit sekä (D) näiden vahvasti yhtenäiset syklittömät yhdistelmät [37, s. 562]. Plasmalokero on erotettu punaisista kudoslokerosta keltaisella värillä.

Seuraavan lauseen todistus perustuu lähteeseen [16, s. 37–40].

Lause 5.6. Vahvasti yhtenäisen syklettömän lokeromallin siirtymämatriisi \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva.

Todistus. Oletetaan, että lokeromalli sisältää kudoslokerot $1, 2, \dots, n$ ja plasmalokeron P . Olkoon $a_i(t)$ tarkasteltavan kemikaalin määrä (amount) lokerossa i hetkellä t ja $C_i(t)$ leimatun kemikaalin eli merkkiaineen määrä lokerossa i hetkellä t . Leimatut ja leimaamattomat molekyylit käyttäytyvät samoin. Merkitään leimatun kemikaalin osuutta tarkasteltavan kemikaalin kokonaismäärästä lokerossa i hetkellä t symbolilla $v_i(t)$. Siis $v_i(t) = \frac{C_i(t)}{a_i(t)}$. Olkoon k_{ij} materiaalin siirtymänopeusvakio lokerosta i lokeroon j . Oletetaan, että plasmalokerosta kudoslokeroihin virtaava materiaali on leimaamattonta. Jos aikayksikössä virtaa k_{ji} molekyylia lokerosta j lokeroon i , on näistä molekyyleistä leimattujen osuus v_j . Täten merkkiaineen määrä lokerossa i lisääntyy määrällä $k_{ji}v_j$. Vastaavasti voidaan päätellä lokerosta i poisvirtaavan merkkiaineen määrä $(k_{iP} + \sum_{j \neq i}^n k_{ij})v_i$. Lokeron i sisältämän merkkiaineen määrän muuttumista ajan suhteen kuvaa siis differentiaaliyhtälö

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \left(\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji}v_j(t) \right) - \left(k_{iP} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} \right) v_i(t). \quad (40)$$

Samalla tavalla saadaan johdettua myös lokeron i sisältämän kemikaalin määrän muuttumista ajan suhteen kuvaava differentiaaliyhtälö

$$\frac{da_i(t)}{dt} = k_{Pi} + \left(\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} \right) - k_{iP} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}. \quad (41)$$

Kemikaalin ominaisaktiivisuuden määrittelevästä kaavasta saadaan kertolaskun derivoimissääntöä käyttäen yhtälö

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = a_i(t) \frac{dv_i(t)}{dt} + v_i(t) \frac{da_i(t)}{dt}. \quad (42)$$

Yhdistämällä kaavat (40) ja (42) ja sijoittamalla näin saatuun yhtälöön kaava (41), saadaan differentiaaliyhtälö

$$\frac{dv_i(t)}{dt} = \left(\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} \frac{v_j(t)}{a_i(t)} \right) - \left(k_{Pi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} \right) \frac{v_i(t)}{a_i(t)}. \quad (43)$$

Differentiaaliyhtälö (40) voidaan kirjoittaa muodossa

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n \lambda_{ji}(t)C_j(t), \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad (44)$$

missä

$$\lambda_{ji} = \begin{cases} k_{ji}/a_j(t), & \text{kun } i \neq j, \\ -\left(k_{iP} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}\right)/a_i(t), & \text{kun } i = j. \end{cases} \quad (45)$$

Vastaavasti differentiaaliyhtälö (43) voidaan kirjoittaa muodossa

$$\frac{dv_i(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n \mu_{ji}(t)v_j(t), \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad (46)$$

missä

$$\mu_{ji} = \begin{cases} k_{ji}/a_i(t), & \text{kun } i \neq j, \\ -\left(k_{Pi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji}\right)/a_i(t), & \text{kun } i = j. \end{cases} \quad (47)$$

Tarkastellaan vielä tilannetta, jossa plasmalokerosta P on virtaus kudoslokeroon i siirtymänopeusvakion ollessa k_{Pi} . Tällöin on lisättävä yhtälön (44) oikealle puolelle termi $k_{Pi}v_{iP}(t)$ ja yhtälön (46) oikealle puolelle termi $k_{Pi}v_{iP}(t)/a_i(t)$.

Oletetaan, että parametrit k_{ij} ja $a_i(t) = a_i$ ovat ajan suhteen vakioita kaikilla $i, j \in \{P, 1, 2, \dots, n\}$. Tästä seuraa, että myös kaavojen (44) ja (46) kertoimien λ_{ji} ja μ_{ji} on oltava kaikilla indeksien $i, j \in \{P, 1, 2, \dots, n\}$ arvoilla ajan suhteen vakioita. Differentiaaliyhtälöryhmät (44) ja (46) voidaan kirjoittaa kaavan (4) tapaan matriisimuodossa seuraavasti:

$$\frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{\Lambda}\mathbf{C}(t) \quad \text{ja} \quad \frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} = \mathbf{M}\mathbf{v}(t).$$

Olkoon \mathbf{D} lävistäjämatriisi $\text{diag}(a_1 \ a_2 \ \dots \ a_n)$. Tällöin kaavoista (45) ja (47) saadaan, että

$$\mathbf{D}^{-1}\mathbf{\Lambda}\mathbf{D} = \mathbf{M}. \quad (48)$$

Määritelmän 5.1 nojalla kaavasta (48) seuraa, että matriisit $\mathbf{\Lambda}$ ja \mathbf{M} ovat similaariset lävistäjämatriisiin \mathbf{D} välityksellä. Jos lokeromalli on määritelmän 3.4 mielessä suljettu, on $k_{iP} = k_{Pi} = 0$. Koska parametrien k_{ij} ja a_i oletettiin

olevan ajan suhteen vakioita, niin suljetun lokeromallin määritelmästä 3.4 ja kaavasta (41) seuraa, että

$$\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n (k_{ji} - k_{ij}) = 0 \quad (49)$$

kaikilla $i \in \{1, 2, \dots, n\}$. Jos oletetaan, että $k_{ij} = k_{ji}$ kaikilla $i, j \in \{P, 1, 2, \dots, n\}$, niin $\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n (k_{ji} - k_{ij}) = 0$. Oletetaan nyt puolestaan, että lokeromalli on sykliiton ja $\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n (k_{ji} - k_{ij}) = 0$. Tällöin kaava (49) auki kirjoittamalla havaitaan, että se toteutuu vain, kun $k_{ij} = k_{ji}$ tai kun lokeromalli sisältää ainakin yhden syklin. Näin ollen sykliiton lokeromalli toteuttaa kaavan (49) jos ja vain, jos siirtymämatriisi \mathbf{A} on symmetrinen. Symmetrinen siirtymämatriisi toteuttaa yhtäsuuruudet $\mu_{ij} = \frac{k_{ij}}{a_i} = \frac{k_{ji}}{a_j} = \lambda_{ji}$. Suoraan matriisitulo laskemalla nähdään, että $\mathbf{D}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{D} = \mathbf{A}^T = \mathbf{M}$. \square

Tutkielman edetessä osoitetaan, että riittävä edellytys lokeromallin tarkasteltavuudelle spektraalianalyysin avulla on seuraavien ehtojen yhtäaikainen toteutuus:

- (A) Lokeromallin siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva.
- (B) Virtaukset plasmalokerosta kudoslokeroihin ja kudoslokeroista plasmalokeroon tapahtuvat vain yhdestä ja samasta kudoslokerosta.

5.2.1.1 Diagonaloituva siirtymämatriisi

Lauseen 5.2 nojalla matriisi, jolla on erisuuret ominaisarvot, on aina diagonalisoituva. Koska satunnaisen siirtymämatriisin ominaisarvot ovat todennäköisemmin erisuuria kuin yhtäsuuria, voidaan olettaa useimpien siirtymämatriisit ja samalla niiden transpoosien olevan diagonalisoituvia [37, s. 563]. Lauseessa 5.6 todettiin, että vahvasti yhtenäisen sykliittömän lokeromallin siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva. Seuraavaksi tutkielmassa todistetaan, että lauseesta 5.6 seuraa matriisin \mathbf{A}^T diagonalisoituus.

Lause 5.7. Vahvasti yhtenäisen sykliittömän lokeromallin siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on diagonalisoituva.

Todistus. Lauseen 5.6 todistuksessa ilmeni, että \mathbf{A} on symmetrinen reaalmatriisi. Näin ollen se on huomautuksen 5.1 nojalla itseadjungoitu. Niinpä lauseen 5.5 nojalla vahvasti yhtenäisen syklittömän lokeromallin siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on diagonalisoituva. \square

Seuraus 5.3. Vahvasti yhtenäiset syklittömät lokeromallit voidaan kuvata yhtälön (28) muodossa olivatpa ominaisarvot yhtä- tai erisuuria [37, s. 563].

5.2.1.2 Negatiivisiin reaalityyppisiin kuuluvat ominaisarvot

Yleisesti lokeromallin siirtymämatriisin transpoosin \mathbf{A}^T ominaisarvot voivat olla joko reaalisia tai kompleksisia. Koska reaalityypit ovat kompleksityyppien osajoukko, pätee seuraava lähteessä [16, s. 41–43] todistettu lause sekä reaaliluvuille että kompleksiluvuille lokeromallin ominaisarvoille. Todistus perustuu kompleksityyppien ominaisuuksiin.

Lause 5.8. Jokaisen lokeromallin siirtymämatriisin transpoosin \mathbf{A}^T kompleksisen ominaisarvon reaaliosa on negatiivinen tai nolla.

Lauseen 5.6 nojalla vahvasti yhtenäisen syklittömän lokeromallin siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva. Seurauksen 5.2 nojalla siirtymämatriisin transpoosin \mathbf{A}^T ominaisarvot ovat reaalisia. Yhdistämällä edellinen ja lauseen 5.8 tulos, seuraa, että siirtymämatriisin transpoosin \mathbf{A}^T ominaisarvot ovat negatiivisia reaalityyppejä tai nollia.

Määritelmä 5.12. Lokeromallin L lokeroista muodostettua kokonaisuutta kutsutaan *alilokeromalliksi*. Tällöin lokeromallin L alilokeromalliin L' kuuluu vähintään yksi ja enimmillään n lokeroa kudoslokeroista $1, 2, \dots, n$. Jos alilokeromalli muodostuu lokeroista $m, m + 1, \dots, n$, missä $m \in \{1, 2, \dots, n\}$, niin siihen sisältyy myös kaikki lokeroista $m, m + 1, \dots, n$ lähtevät ja lokeroihin $m, m + 1, \dots, n$ tulevat virtaukset [37, s. 564].

Määritelmä 5.13. Oletetaan, että L' on lokeromallin L alilokeromalli, joka sisältää lokeromallin L kudoslokeroista $1, 2, \dots, n$ lokerot $m, m + 1, \dots, n$. Tällöin siis $L' \subseteq L$ ja $m \leq n$. L' on ansa silloin ja vain silloin, kun kaikilla mahdollisilla arvoilla i ja j siirtymänopeusvakio $k_{ij} = 0$, kun $i \geq m$ ja

$j \in \{P, 1, 2, \dots, m-1\}$. Toisin sanoen lokeromallissa L on ansa, jos sen sisällä on sellainen alilokeromalli L' , josta materiaalin ei ole mahdollista virrata tämän alilokeromallin ulkopuolelle. [37, s. 564.]

Tutkielmassa myöhemmin esitettävä lause 5.11 kertoo, että lokeromallissa on ansa silloin ja vain silloin, kun mallia kuvaavan siirtymämatriisin transpoosilla \mathbf{A}^T on 0 ominaisarvona. Avoimen ansaa sisältämättömän lokeromallin siirtymämatriisin transpoosin \mathbf{A}^T ominaisarvo ei tämän lauseen nojalla voi olla nolla. Niinpä saadaan tulos, että avointa vahvasti yhtenäistä sykliä sisältävää ansaa sisältämättömää lokeromallia kuvaavan spektraalianalyysiesityksen (28) eksponentit β_i ovat aidosti positiivisia reaalilukuja [37, s. 563].

5.2.1.3 Positiiviset siirtymämatriisin alkiot

Oletetaan, että lokeromalli sisältää plasmalokeron P ja kudoslokerot $1, 2, \dots, n$. Lisäksi oletetaan, että lokeromalli on vahvasti yhtenäinen ja sykliä. Seuraavaksi tarkastellaan todistusta lauseelle 5.9, jonka mukaan edelliset oletukset toteuttavan lokeromallin yksittäistä kudoslokerota $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, vastaavat siirtymämatriisin \mathbf{A} alkiot ovat positiivisia, jos i on lokeromallin ainoa alkuhetkellä materiaalia sisältävä kudoslokerota. Tämä lause on yhtäpitävä seuraavan lähteeseen [37, s. 563] perustuvan väitteen kanssa: Oletetaan, että alkuhetkellä lokeromallin kudoslokerossa ei ole materiaalia ja yksittäinen kudoslokerota vastaanottaa plasmalokerosta syötteen $u(t)$. Tällöin syötteen vastaanottanutta kudoslokerota vastaavat siirtymämatriisin alkiot ovat positiivisia. Lauseen 5.9 todistus perustuu lähteeseen [17, s. 295].

Lause 5.9. Merkitään symbolilla \mathbf{e}_i vektoria

$$[0, 0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0, 0]^T,$$

missä nolasta poikkeava alkio on i . alkio. Olkoon siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T diagonaalisesti symmetrisoituva. Oletetaan lisäksi, että $\mathbf{C}(t)$ on differentiaaliyhtälön

$$\frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{A}^T \mathbf{C}(t) + \mathbf{B}u(t), \quad \mathbf{C}(0) = 0 \quad (50)$$

sellainen ratkaisu, joka toteuttaa alkuehdon $\mathbf{C}(0) = 0$. Yhtälössä (50) $\mathbf{B} = c\mathbf{e}_i$, kun i on mielivaltainen positiivinen kokonaisluku väliltä $[1, n]$ ja $c > 0$. Tällöin

$$C_i(T) = \sum_{j=1}^n \alpha_j \int_0^T u(t) e^{-\beta_j(T-t)} dt, \quad (51)$$

missä kaikilla $j \in [1, n]$ on $\alpha_j \geq 0$ ja $\beta_j > 0$. [37, s. 563.]

Todistus. Tunnetusti epähomogeenisen differentiaaliyhtälöryhmän (50) ratkaisun luonne määräytyy homogeenisesta differentiaaliyhtälöryhmästä

$$\frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{A}^T \mathbf{C}(t). \quad (52)$$

Näin ollen tässä lauseen 5.9 todistuksessa riittää tarkastella differentiaaliyhtälöryhmää (52). Olkoon $\mathbf{C}(t)$ sellainen differentiaaliyhtälöryhmän (52) ratkaisu, joka toteuttaa ehdon $\mathbf{C}(0) = c\mathbf{e}_i$, missä i ja $c > 0$ ovat mielivaltaisia. Oletuksesta, että matriisi \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva seuraa, että $\mathbf{M} = \mathbf{D}^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{D}$, missä \mathbf{D} on jokin positiividefiniitti diagonaalimatriisi ja \mathbf{M} jokin symmetrinen matriisi. Olkoon vektori $\mathbf{S} = \mathbf{D}^{-1} \mathbf{C}$. Tällöin $\frac{d\mathbf{S}(t)}{dt} = \mathbf{M} \mathbf{S}$, $\mathbf{S}(0) = \mathbf{D}^{-1} \mathbf{C}(0) = c\mathbf{D}^{-1} \mathbf{e}_i$ ja kaavan (51) nojalla

$$\mathbf{S}(t) = \sum_{j=1}^n \alpha_j \mathbf{m}_j e^{-\beta_j t}. \quad (53)$$

Kaavassa (53) matriisin \mathbf{M} ortonormaalisia ominaisvektoreita on merkitty symboleilla \mathbf{m}_j , $j \in \{1, 2, \dots, n\}$. Kertoimien α_j oletetaan toteuttavan ehdon

$$\mathbf{S}(0) = \sum_{j=1}^n \alpha_j \mathbf{m}_j. \quad (54)$$

Koska

$$\mathbf{S}(0) = c\mathbf{D}^{-1} \mathbf{e}_i = \left[0, 0, \dots, 0, \frac{c}{d_i}, 0, \dots, 0, 0 \right]^T,$$

missä $\mathbf{D} = \text{diag}(d_1, d_2, \dots, d_n)$, on $\mathbf{S}^*(0) = \left[0, 0, \dots, 0, \frac{c}{d_i}, 0, \dots, 0, 0 \right]$ ja $\mathbf{S}^*(0)\mathbf{S}(t) = \frac{cS_i(t)}{d_i}$. Toisaalta kaavoista (53) ja (54) seuraa vektorien ortonormalisuuden nojalla, että

$$\mathbf{S}^*(0)\mathbf{S}(t) = \frac{cS_i(t)}{d_i} = \sum_{j=1}^n |\alpha_j|^2 e^{-\beta_j t}.$$

Edellisestä kaavasta ja määritelmästä $\mathbf{S} = \mathbf{D}^{-1}\mathbf{C}$ seuraa, että

$$C_i(t) = \frac{d_i^2}{c} \sum_{j=1}^n |\alpha_j|^2 e^{-\beta_j t}.$$

□

Oletetaan, että:

- (A) lokeromalli on vahvasti yhtenäinen ja
- (B) virtaukset kudoslukeroista plasmalokeroon sekä plasmalokerosta kudoslukeroihin on rajoitettu yhteen ja samaan mallin kudoslukeroon.

Nämä oletukset helpottavat kaikkien lokeromallin kudoslukeroiden yhteenlasketun merkkiainepitoisuuden laskemista. Olkoon lokero i mallin ainoa kudoslukero, joka on suorassa yhteydessä plasmalokeroon. Edellisten oletuksien mukaisen lokeromallin lukeroiden yhteenlasketun merkkiainepitoisuuden muutos on plasmalukeron P ja kudoslukeron i välisten siirtymänopeusvakioiden k_{Pi} ja k_{iP} erotus:

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = k_{Pi}u(t) - k_{iP}C_i(t) \quad (55)$$

[37, s. 563].

Suljetun lokeromallin tapauksessa virtaus lokeromallista ympäristöön, k_{iP} , on nolla. Tällöin kaavasta (55) jää jäljelle

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = k_{Pi}u(t) = k_{Pi} \int_0^t u(\tau) d\tau. \quad (56)$$

Kaavassa (56) on selvästi vain positiivisia kertoimia. Toisaalta, jos lokeromalli on avoin, on $k_{iP} > 0$ ja pykälän 5.2.1.2 nojalla β_j on positiivinen reaalityyppi. Lausetta 5.9 käyttäen saadaan, että

$$C_i(T) = \sum_{j=1}^n \alpha_j \int_0^T u(t) e^{-\beta_j(T-t)} dt, \quad (57)$$

missä kaikilla $j \in \{1, 2, \dots, n\}$ on $\alpha_j \geq 0$. [37, s. 563.] Sijoittamalla kaava (57) yhtälöön (55), saadaan

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = k_{Pi}u(t) - k_{iP} \sum_{j=1}^n \alpha_j \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_j(t-\tau)} d\tau. \quad (58)$$

Tutkielmassa ratkaistaan seuraavaksi differentiaaliyhtälö (58) integroimalla se puolittain hetkestä 0 hetkeen T .

$$S_i(T) - S_i(0) = k_{Pi} \int_0^T u(t) dt - k_{iP} \int_0^T \sum_{j=1}^n \alpha_j \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_j(t-\tau)} d\tau dt. \quad (59)$$

Merkitään yhtälön (59) osaa

$$\int_0^T \sum_{j=1}^n \alpha_j \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_j(t-\tau)} d\tau dt \quad (60)$$

symbolilla I ja sievennetään se erikseen. Kirjoittamalla kaavan (60) summa auki ja käyttämällä summalausekkeen integrointisääntöä saadaan lauseke

$$\begin{aligned} I &= \alpha_1 \int_0^T \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_1(t-\tau)} d\tau dt + \alpha_2 \int_0^T \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_2(t-\tau)} d\tau dt + \dots \\ &\quad + \alpha_n \int_0^T \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_n(t-\tau)} d\tau dt. \end{aligned} \quad (61)$$

Vaihdetaan kaavassa (61) integrointijärjestystä.

$$\begin{aligned} I &= \alpha_1 \int_0^T \int_\tau^T u(\tau) e^{-\beta_1(t-\tau)} dt d\tau + \alpha_2 \int_0^T \int_\tau^T u(\tau) e^{-\beta_2(t-\tau)} dt d\tau + \dots \\ &\quad + \alpha_n \int_0^T \int_\tau^T u(\tau) e^{-\beta_n(t-\tau)} dt d\tau \\ &= -\frac{\alpha_1}{\beta_1} \int_0^T [u(\tau) e^{-\beta_1(T-\tau)} - u(\tau)] d\tau - \frac{\alpha_2}{\beta_2} \int_0^T [u(\tau) e^{-\beta_2(T-\tau)} - u(\tau)] d\tau \\ &\quad - \dots - \frac{\alpha_n}{\beta_n} \int_0^T [u(\tau) e^{-\beta_n(T-\tau)} - u(\tau)] d\tau \\ &= -\sum_{j=1}^n \frac{\alpha_j}{\beta_j} \int_0^T u(\tau) e^{-\beta_j(T-\tau)} d\tau + \sum_{j=1}^n \frac{\alpha_j}{\beta_j} \int_0^T u(\tau) d\tau. \end{aligned} \quad (62)$$

Sijoittamalla kaava (62) yhtälöön (59) ja käyttämällä oletusta $\mathbf{S}(0) = \mathbf{0}$, saadaan lopulta tulos

$$\begin{aligned} S_i(T) &= \sum_{j=1}^n \frac{k_{iP}\alpha_j}{\beta_j} \int_0^T u(\tau) e^{-\beta_j(T-\tau)} d\tau - \sum_{j=1}^n \frac{k_{iP}\alpha_j}{\beta_j} \int_0^T u(\tau) d\tau \\ &\quad + k_{Pi} \int_0^T u(t) dt. \end{aligned} \quad (63)$$

Olkoon $\gamma_j \equiv \frac{k_{iP}\alpha_j}{\beta_j}$ ja $K \equiv k_{iP} - \sum_{j=1}^n \gamma_j$. Sijoittamalla uudet muuttujat γ_j ja K yhtälöön (63) saadaan, että

$$S_i(T) = \sum_{j=1}^n \gamma_j \int_0^T u(\tau) e^{-\beta_j(T-\tau)} d\tau + K \int_0^T u(\tau) d\tau. \quad (64)$$

Oletuksista $\beta_j > 0$, $k_{iP} > 0$ ja $\alpha_j \geq 0$ seuraa, että $\gamma_j \geq 0$. Muuttuja K on yksikkövastesyötteen (unit impulse input) jälkeinen radioaktiivisen merkkiaineen kokonaispitoisuus vakaassa tilassa olevassa lokeromallissa. Lisäksi, jos tarkasteltava lokeromalli on vahvasti yhtenäinen, avoin, eikä sisällä ansoja, niin $K = 0$. [37, s. 563–564.]

5.2.2 Milloin lokeromalli sisältää ansan

Pykälässä tarkastellaan artikkelin [11, s. 311–313] todistusta tulokselle: Lineaarinen lokeromalli sisältää ansan silloin ja vain silloin, kun sitä kuvaavalla differentiaaliyhtälöryhmällä on nolla ominaisarvonaan.

Oletetaan koko pykälässä, että plasmalokero P , kudoslokerot $1, 2, \dots, n$ ja niitä yhdistävät virtaukset muodostavat lineaarisen lokeromallin L . Merkitään symbolilla a_i kudoslokerossa i olevan materiaalin määrää. Olkoon k_{ij} materiaalin lokerosta i lokeroon j virtaamista kuvaava siirtymänopeusvakio. Tällöin lokerosta i lokeroon j siirtyvän materiaalin määrä on $k_{ij}a_i$. Lokerosta i poisvirtaavan materiaalin kokonaismäärä saadaan laskemalla summa

$$(k_{iP} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij})a_i, \quad (65)$$

josta käytetään lyhennysmerkintää $k_{ii}a_i$. Materiaalimäärät a_1, a_2, \dots, a_n hetkellä t saadaan ratkaisemalla differentiaaliyhtälö

$$\frac{da_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}a_j - k_{ii}a_i.$$

kaikilla $i \in \{1, 2, \dots, n\}$. Sama asia voidaan kirjoittaa lyhyemmin käyttäen matriisimerkintöjä:

$$\frac{d\mathbf{a}}{dt} = \mathbf{K}\mathbf{a},$$

missä \mathbf{a} on alkioista a_1, a_2, \dots, a_n koostuva pystyvektori ja \mathbf{K} $n \times n$ -matriisi, jonka alkiot määritellään yhtälön

$$K_{ij} = \begin{cases} k_{ij}, & \text{jos } i \neq j, \\ -k_{ii}, & \text{jos } i = j. \end{cases} \quad (66)$$

avulla.

Huomautus 5.4. Merkitään yhtälössä (66) esiintyneen matriisin \mathbf{K} ominaisarvoa symbolilla λ . Ominaisarvot ratkaistaan yhtälöstä $\det(\mathbf{K} - \lambda\mathbf{I}) = 0$. Näin ollen voidaan todeta, että $\lambda = 0$ on matriisin \mathbf{K} ominaisarvo silloin ja vain silloin, kun $\det(\mathbf{K}) = 0$.

Huomautus 5.5. Määritelmässä 5.13 numeroitiin lokeromallin L kudoslokerot $1, 2, \dots, n$ uudelleen siten, että symboleilla $m, m+1, \dots, n$, missä $m \in \{1, 2, \dots, n\}$, viitataan ansan muodostavan alilokeromallin L' lokeroihin. Mutta miten tämä lokeroiden uudelleennumerointi vaikuttaa kaavan (66) matriisiin \mathbf{K} ? Voidaan todeta, että lokeroiden $1, 2, \dots, n$ uudelleennumerointi vastaa indeksien $1, 2, \dots, n$ jonkin permutaation P laskemista. Permutaatio P muuttaa vain lokeroiden indeksointia ja se voidaan lausua sarjana pareittaisia vaihtoja. Niinpä uudelleennumeroitua lokeromallia vastaava matriisi \mathbf{K}' saadaan laskemalla permutaatio P sekä matriisin \mathbf{K} riveille että sarakkeille.

Lause 5.10. Lokeromallissa L on ansa silloin ja vain silloin, kun joko

- (A) $L' = L$ ja jokainen matriisin \mathbf{K} sarakesumma on 0 tai
- (B) $L' \subset L$ ja on olemassa sellainen matriisin \mathbf{K} riveille ja sarakkeille käytettävä permutaatio P , että lopputuloksena saatava matriisi \mathbf{K}' on muotoa

$$\begin{pmatrix} U & 0 \\ Q & R \end{pmatrix}. \quad (67)$$

Matriisissa (67) merkinnällä 0 tarkoitetaan ainoastaan alkioista 0 koostuvaa matriisin osaa, merkinnät U ja R viittaavat neliön muotoisiin matriisin osiin. Lisäksi vaaditaan, että osan R jokainen sarakesumma on 0.

Todistus. Seuraavat kohdat a–d ovat keskenään yhtäpitäviä:

- (a) Lokeroista $m, m + 1, \dots, n$, missä $m \in \{1, 2, \dots, n\}$, koostuva lokero-
mallin L alilokeromalli L' on ansa.
- (b) Siirtymänopeusvakio $k_{ij} = 0$ kaikilla $i \in \{m, m + 1, \dots, n\}$ ja $j \in$
 $\{1, 2, \dots, m - 1\}$.
- (c) $K_{ij} = 0$ kaikilla $i \in \{m, m + 1, \dots, n\}$ ja $j \in \{1, 2, \dots, m - 1\}$ ja
 $K_{ii} = -\sum_j K_{ij}$, missä $i \in \{m, m + 1, \dots, n\}$.
- (d) Lauseen B-kohta on tosi, jos $m > 1$, ja A-kohta on tosi, jos $m = 1$. \square

Lause 5.11. Lokeromallissa L on ansa silloin ja vain silloin, kun mallia
vastaavalla matriisilla \mathbf{K} on 0 ominaisarvona.

Todistus. ” \Rightarrow ”: Huomautuksessa 5.4 todettiin, että kaavan (66) matrii-
silla \mathbf{K} on ominaisarvo 0 silloin ja vain silloin, kun $\det(\mathbf{K}) = 0$. Oletetaan,
että lokero- L alilokeromalli L' on ansa. Lauseesta 5.10 seuraa, että jos
 $L' = L$, on jokainen matriisin \mathbf{K} sarakesumma 0 ja $\det(\mathbf{K}) = 0$. Jos taas $L' \subset$
 L pitää matriisille \mathbf{K} laskea permutaatiota käyttäen lauseen 5.10 B-kohdan
mukaista esitysmuotoa \mathbf{K}' . Koska matriisin \mathbf{K}' osan R jokainen sarakesumma
on 0, on $\det(R) = 0$. Näin ollen osan R sarakkeet eivät ole lineaarisesti
riippumattomia. Edelleen voidaan todeta, että myöskään matriisin \mathbf{K}' ne
sarakkeet, jotka osa R määrittää, eivät ole lineaarisesti riippumattomia ja
 $\det(\mathbf{K}') = 0$. Näin on, koska kaikki matriisin \mathbf{K}' osan R yläpuoliset alkio-
t ovat nollija ja osan R jokainen sarakesumma on 0. Koska matriisin \mathbf{K}' sarakkeet,
jotka sen osa R määrittää, eivät ole lineaarisesti riippumattomia ja $\det(\mathbf{K}') =$
0, on myös $\det(\mathbf{K}) = 0$.

” \Leftarrow ”: Oletetaan, että $\det(\mathbf{K}) = 0$. Kaavasta (66) ja siirtymänopeusvakion
 k_{ij} määritelmästä seuraa, että

$$\sum_j K_{ij} = 0 \text{ vain, jos } |K_{ii}| = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |K_{ji}|.$$

Koska $k_{ij} \geq 0$, on

$$|K_{ii}| = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |K_{ji}|.$$

Seuraavaksi esitettävän lemmän 5.1 nojalla matriisiin \mathbf{K} on toteutettava lauseen 5.10 kohta A tai B. \square

Lemma 5.1. Olkoon $\mathbf{M} = [m_{ij}]_{n \times n}$ reaalinen tai kompleksinen, $\mathbf{M}_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |m_{ji}|$ ja $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$. Oletetaan, että $\det(\mathbf{M}) = 0$ ja kaikilla arvoilla i on $|m_{ii}| \geq \mathbf{M}_i$. Tällöin joko

(A) kaikilla arvoilla i on $|m_{ii}| = \mathbf{M}_i$ tai

(B) matriisi \mathbf{M} voidaan muuttaa samalla rivien ja sarakkeiden permutaatiolla muotoon

$$\begin{pmatrix} U & 0 \\ Q & R \end{pmatrix}. \quad (68)$$

Tässä merkinnällä 0 tarkoitetaan ainoastaan alkiosta 0 koostuvaa matriisin osaa, merkinnät U ja R viittaavat neliön muotoisiin matriisin osiin. Lisäksi vaaditaan, että osan R jokainen sarakesumma on 0 .

Todistus. Koska $\det(\mathbf{M}) = 0$, on olemassa vektori $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$, joka toteuttaa yhtälön $\mathbf{xM} = \mathbf{0}$. Matriisin \mathbf{M} riveistä ja sarakkeista voidaan laskea sellainen permutaatio, että ehto $|x_1| \leq |x_2| \leq \dots \leq |x_n|$ pätee.

Oletetaan aluksi, että kaikki vektorin \mathbf{x} alkioiden x_i , $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, itseisarvot $|x_i|$ ovat maksimaalisia, eli kaikilla i ja $j \neq i$ on $|x_i| \geq |x_j|$. Toisin sanoen $|x_1| = |x_2| = \dots = |x_n|$. Tällöin yhtälön $\mathbf{xM} = \mathbf{0}$ aukikirjoitetun muodon i :nnestä rivistä seuraa, että kaikilla $i \in \{1, 2, \dots, n\}$

$$\begin{aligned} -x_i m_{ii} &= \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |x_j| |m_{ji}| \\ |x_i| |m_{ii}| &\leq \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |x_j| |m_{ji}| \end{aligned}$$

Koska $|x_1| = |x_2| = \dots = |x_n|$, niin kaikilla $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ pätee kaava

$$|m_{ii}| \leq \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |m_{ji}| = \mathbf{M}_i.$$

Yhdistämällä tämä oletukseen $|m_{ii}| \geq \mathbf{M}_i$ nähdään, että $|m_{ii}| = \mathbf{M}_i$.

Oletetaan nyt, että ainakin arvo $|x_1|$ on pienempi kuin $|x_n|$. Olkoon m pienin indeksi, jolla yhtälö $|x_m| = |x_n|$ on tosi. Jos $p \geq m$, niin aivan kuten edellä saadaan tulos

$$|x_p| |m_{pp}| \leq \sum_{j=1}^n |x_j| |m_{jp}|. \quad (69)$$

Epäyhtälön (69) avulla nähdään, että elleivät kaikki m_{ip} , joilla $|x_i| < |x_p|$ ole nollia, on

$$|m_{pp}| < \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |m_{jp}|.$$

Tämä on ristiriidassa oletuksen $|m_{ii}| \geq \mathbf{M}_i$ kaikilla i kanssa. Näin ollen $m_{ip} = 0$ kaikilla $i \in \{1, 2, \dots, m-1\}$ ja $p \in \{m, m+1, \dots, n\}$. Nyt on saatu todistettua, että matriisin (68) oikea yläkulma koostuu nolista. Jos sarake p ulottuu matriisin (68) osaan R saakka, eli toisin sanoen $p \geq m$, pätee kaava (69). Summan $n-1$ ensimmäistä termiä ovat nollia. Lopuilla yhteenlaskettavilla termeillä $|x_j| = |x_p|$, joten

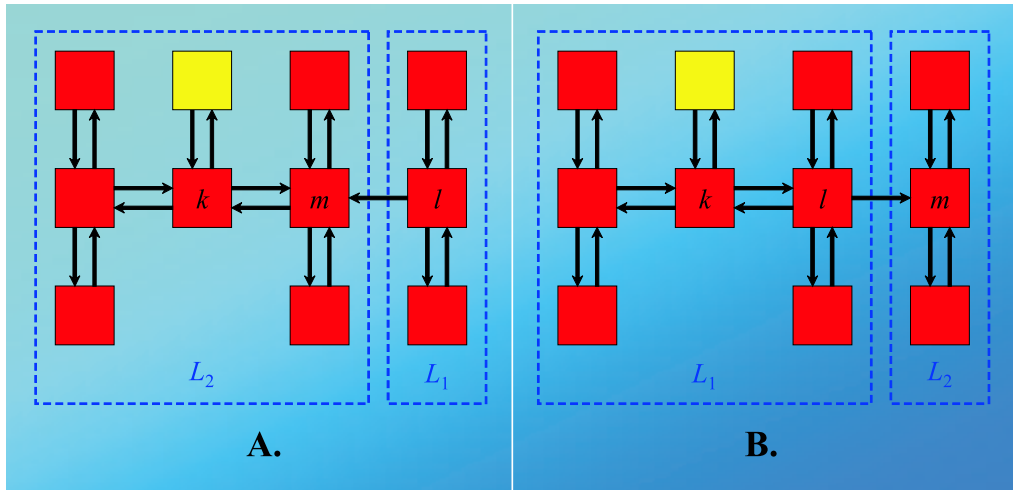
$$\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |m_{jp}| \geq |m_{pp}|.$$

Samoin kuin edellä voidaan todeta, että $\mathbf{M}_p = |m_{pp}|$. □

5.2.3 Ansan vaikutus lokeromallin tarkasteltavuuteen spektraali-analyysin avulla

Onko lokeromallin tarkastelu spektraalianalyysin avulla edelleen mahdollista, jos ei enää vaaditakaan, että lokeromallin on oltava vahvasti yhtenäinen, kuten pykälässä 5.2.1? Oletetaan, että relaxoitua lokeromallia kuvaa siirtymämatriisi $\bar{\mathbf{A}}$, joka on muodostettu kaavan (7) matriisista \mathbf{A} poistamalla virtaus kudoslokerosta m kudoslokeroon l . Matriisi $\bar{\mathbf{A}}$ on siis muuten kuin matriisi \mathbf{A} paitsi, että alkio $k_{ml} = 0$. Koska lokeromallin oletus tarkasteltavan lokeromallin syklittömyydestä on edelleen voimassa, voidaan lokeromallin ajatella jakautuvan kuvassa 8 esitettävillä tavoilla kahteen osaan. Oletetaan, että alilokeromalliin L_1 kuuluu kudoslokeron l ja kaikki kudoslokeron l kanssa kaksisuuntaisessa yhteydessä olevat lokerot. Tällöin toiseen alilokeromalliin L_2 jää kuuluvaksi kudoslokeron m sekä kaikki kudoslokeron m kaksisuuntaisessa

yhteydessä olevat lokerot. Merkitään symbolilla n_1 alilokeromalliin L_1 kuuluvien kudoslokeroiden lukumäärää ja symbolilla n_2 alilokeromalliin L_2 kuuluvien kudoslokeroiden lukumäärää. Tällöin $n_1 > 0$, $n_2 > 0$ ja lokeromallin sisältämien kudoslokeroiden lukumäärä $n = n_1 + n_2$.



Kuva 8: Lokeromallit, jotka saadaan poistamalla vahvasti yhtenäisestä sykklittömästä lokeromallista kudoslokeroiden m ja l välinen virtaus: (A) Materiaalin ei ole mahdollista virrata plasmalokeroon yhteydessä olevasta kudoslokerosta k alilokeromalliin L_1 . (B) Kudoslokeron m sisältävä alilokeromalli L_2 on ansa. [37, s. 564.] Plasmalokero on erotettu punaisista kudoslokerosta keltaisella värillä.

Oletetaan aluksi, että lokeromallin plasmalokeroon yhteydessä oleva kudoslokero k on yksi alilokeromallin L_2 n_2 kudoslokerosta. Tällöin materiaalin ei ole koskaan mahdollista virrata alilokeromalliin L_1 (kuva 8.A). Vaikka alilokeromalli L_1 on vahvasti yhtenäinen ja sykkliton, on sen merkkiainepitoisuus koko ajan nolla. Niinpä alilokeromallin L_1 merkkiainepitoisuus ei vaikuta mitattuun radioaktiivisuuden kokonaismäärään. Alilokeromalli L_2 on vahvasti yhtenäinen ja sykkliton. Virtaukset alilokeromallista L_2 plasmalokeroon ja plasmalokeroista alilokeromalliin L_2 tapahtuvat yhdestä ja samasta kudoslokerosta k . Alilokeromalli L_2 siis täyttää pykälässä 5.2 määritellyt spektraalianalyysin käytön vaatimat ehdot. Sijoittamalla tarkasteltavaa lokeromal-

lia vastaavat arvot kaavaan (64), saadaan

$$S_i(T) = \sum_{j=1}^{n_1} 0 \int_0^T u(\tau) e^{-\beta_j(T-\tau)} d\tau + \sum_{j=n_1+1}^n \gamma_j \int_0^T u(\tau) e^{-\beta_j(T-\tau)} d\tau,$$

missä kaikilla indeksin j arvoilla $\gamma_j \geq 0$ ja $\beta_j > 0$.

Tarkastellaan seuraavaksi tapausta, jossa ympäristöön yhteydessä oleva lokero k on osa alilokeromallia L_1 (kuva 8.B). L_1 on tällöin vahvasti yhtenäisen syklitön lokeromalli, joka ei sisällä yhtään ansaa. Lauseen 5.9 nojalla lokeron i sisältämä merkkiainepitoisuus on

$$C_i(t) = \sum_{j=1}^{n_1} \alpha_j \int_0^t u(\tau) e^{-\beta_j(t-\tau)} d\tau.$$

Yhdistetyn lokeromallin $L_1 + L_2$ kokonaismerkkiainepitoisuuden muutos on vahvasti yhtenäisten lokeromallien tapaan laskettavissa kaavasta (55). Myös kaavat (58) ja (63) pätevät yhdistetylle lokeromallille $L_1 + L_2$, kun indeksi n korvataan indeksillä n_1 . Näin ollen tarkasteltavalle lokeromallille pätee

$$S_i(T) = \sum_{j=1}^{n_1} \gamma_j \int_0^T u(\tau) e^{-\beta_j(T-\tau)} d\tau + K \int_0^T u(\tau) d\tau,$$

missä $\gamma_j = \frac{k_{iP}\alpha_j}{\beta_j}$ ja $K = k_{Pi} - \sum_{j=1}^{n_1} \gamma_j$. Koska $\beta_j > 0$, $k_{Pi} > 0$ ja $\alpha_j \geq 0$, on $\gamma_j \geq 0$. Vakaassa tilassa olevan lokeromallin yksikkövastesyötteen jälkeistä kokonaismerkkiainepitoisuutta kuvaava kerroin K on aidosti positiivinen, jos lokeromalliin sisältyvässä alilokeromallissa L_2 on ansa. Muulloin $K = 0$.

Aiemmin tässä pykälässä todistettiin, ettei kuvan 8.A kaltainen yhden virtauksen poistaminen vaikuta lokeromallin sisältämän radioaktiivisen merkkiaineen kokonaispitoisuuteen. Tämä yleistäen: Virtauksien poistaminen ei vaikuta lokeromallin merkkiainepitoisuuteen, jos virtausten poisto tapahtuu alilokeromallista, jonne materiaalin on mahdoton virrata. Lisäksi voidaan päätellä, että lokeromallin merkkiainepitoisuus ei muutu edellä lasketusta silloinkaan, jos poistetaan virtauksia kuvan 8.B lokeromallin osasta, jossa on ansa. Sen sijaan virtauksen poistaminen osasta, joka on yhteydessä plasmalokeroon, johtaa kyseisen alilokeromallin kahtia jakautumiseen. Ensin on tutkittava, onko materiaalin mahdollista virrata kahtiajaon tuloksena

syntyneeseen uuteen alilokeromalliin. Kummassakin tapauksessa kokonaismerkkiainepitoisuuden laskukaavassa olleet ehdot kertoimien ja ominaisarvojen positiivisuudesta ja reaalisuudesta säilyvät.

Oletetaan, että mielivaltainen lokeromalli on konstruoitu virtauksia poistamalla vahvasti yhtenäisestä syklittömästä lokeromallista, jossa virtaukset plasmalokerosta kudoslokeroihin ja päinvastoin tapahtuvat yhdestä ja samasta kudoslokerosta. Edellisen kappaleen pohdinnan nojalla tällaista lokeromallia voidaan tarkastella spektraalianalyysiä käyttäen.

5.2.4 Lokeromallin sisältämien syklien vaikutus sen tarkasteltavuuteen spektraalianalyysin avulla

Määritelmä 5.14. Lokeromallissa on sykli, jos materiaalin virtaus yhden tai useamman kudoslokeron kautta takaisin lähtökudoslokeroon on mahdollista. Toisin sanoen on olemassa ainakin kolmesta indeksin arvosta koostuva joukko $\{i_1, i_2, \dots, i_n | n \geq 3\}$, joilla yksikään siirtymänopeusvakioista $k_{i_1 i_2}, k_{i_2 i_3}, \dots, k_{i_n i_1}$ ei ole nolla.

Huomautus 5.6. Määritelmät 5.11 ja 5.14 ovat toistensa vastakohtia, sillä lokeromalli voi joko sisältää syklin tai olla syklitön.

Huomautus 5.7. Lauseen 5.9 toteutumiseen vaaditaan, että siirtymämatriisin transpoosin \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva. Lauseen 5.9 toteutuminen ei kuitenkaan vaadi, että lokeromallin olisi oltava syklitön.

Määritelmä 5.15. Sanotaan, että lokeromalli toteuttaa *silmukkaehdon*, jos jokaisen lokeromallin sisältämän syklin siirtymänopeusvakioiden tulo pysyy samana virtasipa materiaali tarkasteltavassa silmukassa mihin suuntaan tahansa. Toisin sanoen jokaiselle lokeromallin sisältämälle syklille erikseen pätee kaava

$$k_{i_1 i_2} k_{i_2 i_3} \cdots k_{i_n i_1} = k_{i_1 i_n} \cdots k_{i_3 i_2} k_{i_2 i_1}. \quad (70)$$

Huomautus 5.8. Lokeromallin ollessa syklitön, on ainakin yksi siirtymänopeusvakioista $k_{i_1 i_2}, k_{i_2 i_3}, \dots, k_{i_n i_1}$ ja siirtymänopeusvakioista $k_{i_1 i_n}, \dots, k_{i_3 i_2}, k_{i_2 i_1}$ nolla, joten yhtälö (70) toteutuu triviaalisti.

Seuraavaksi todistetaan, että syklittömän lokeromallin siirtymämatriisi on merkkisymmetrinen. Esitetty todistus perustuu lähteeseen [16, s. 47–48]. Tulosta tarvitaan apuna myöhemmin esitettävän lauseen 5.13 todistuksessa.

Lause 5.12. Vahvasti yhtenäisen syklittömän lokeromallin siirtymämatriisiin transpoosi \mathbf{A}^T on merkkisymmetrinen.

Todistus. Olkoon $\mathbf{C}(t) = [C_1, C_2, \dots, C_n]^T$ alkuehdolla rajoitetun differentiaaliyhtälöryhmän

$$\frac{d\mathbf{C}}{dt} = \mathbf{M}\mathbf{C}, \quad \mathbf{C}(0) = \mathbf{C}_0 > \mathbf{0} \quad (71)$$

aidosti positiivinen ratkaisu. Seuraavaksi todistetaan, että riittävä ehto sille, että $\mathbf{C}(t)$ on kaavan (71) ratkaisu on, että $m_{ij} \geq 0$, kun $i \neq j$. Lisäksi todistetaan, että jotta ratkaisu $\mathbf{C}(t)$ on rajoitettu, on alkioden m_{ii} oltava negatiivisia.

Olkoon C_i mielivaltainen vektorin $\mathbf{C}(t)$ alkio. Jos tätä indeksin arvoa i vastaavat matriisin \mathbf{M} alkiot $m_{ij} = 0$ kaikilla indeksin j arvoilla, on triviaalisti $C_i(t) \geq 0$, kun $\mathbf{C}(0) = \mathbf{C}_0 > \mathbf{0}$. Oletetaan jatkossa, että mielivaltaisella indeksin i arvolla on olemassa ainakin yksi $m_{ij} \neq 0$. Lisäksi oletetaan, että $C_j(0) = 0$, kun $j \neq p$, ja $C_p(0) = C_p^0 > 0$. Nyt siis $\frac{dC_i(0)}{dt} = m_{ip}C_p^0$. Jos nyt $m_{ip} < 0$, niin jollakin arvolla $t > 0$ on $C_i(t) < 0$. Tämä ristiriita osoittaa, että ehdosta $\mathbf{C}(t) \geq 0$ seuraa, että $m_{ij} > 0$, kun $i \neq j$.

Kaavan (71) ratkaisu voidaan esittää muodossa

$$C_i(t) = C_i^0 e^{m_{ii}t} + \sum_{j \neq i} m_{ij} \int_0^t C_j(t - \tau) e^{m_{ii}\tau} d\tau, \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}. \quad (72)$$

Kaavan (72) eksponentit $m_{ii}\tau$ ovat positiivisia. Myös kertoimet C_i^0 ja m_{ij} ovat positiivisia, kun $i \neq j$. Niinpä jollakin äärellisellä ajanhetkellä t termi $C_i = 0$ vain, jos ainakin yksi integraaleista

$$\int_0^t C_j(t - \tau) e^{m_{ii}\tau} d\tau$$

on aidosti negatiivinen, kun $j \neq i$. Jotta näin olisi, on jollakin indeksin $j \neq i$ arvolla oltava $C_j(\theta) < 0$, kun θ kuuluu jollekin suljetulle välille $[\theta_1, \theta_2]$. Jos $C_i(t) = 0$, on jonkin $C_j(t)$, $j \neq i$, oltava ollut aidosti negatiivinen. Jotta

näin olisi, on termin C_j , $j \neq i$ oltava ollut nolla jollakin aikaisemmalla ajan hetkellä $t' < t$. Tämän vuoksi ei ole olemassa sellaista indeksin i arvoa, että $C_i(t)$ olisi ensimmäinen vektorin $\mathbf{C}(t)$ nolla-alkio. Ehdoista $m_{ij} \geq 0$, $j \neq i$, ja $C_i^0 \geq 0$ seuraa, että $\mathbf{C}(t) \geq 0$. Lisäksi kaavasta (72) seuraa, että jotta mielivaltainen $C_i(t) \geq 0$ on rajoitettu kaikilla indeksin i arvoilla, on alkiodien m_{ii} oltava negatiivisia.

Oletetaan, että \mathbf{N} on positiivinen vektori. Tällöin edellinen todistus pätee vähäisin muutoksin muotoa

$$\frac{d\mathbf{C}}{dt} = \mathbf{M}\mathbf{C} + \mathbf{N}, \quad \mathbf{C}(0) = \mathbf{C}_0 > \mathbf{0}$$

oleville differentiaaliyhtälöryhmille. □

Seuraavaksi esitettävän lauseen 5.13 ensimmäisen kohtien A ja B todistukset perustuvat lähteisiin [16, s. 51–54] ja [17, s. 295]. A-kohdan täydellinen todistus on sivuutettu pituutensa vuoksi. Sen sijaan tarkastellaan silmukkaehdosta seuraavaa ominaisuutta, johon kohdan täydellinen todistus perustuu.

Lause 5.13. Oletetaan, että lokeromallin siirtymämatriisiin transpoosi \mathbf{A}^T on merkkisymmetrinen ja jokaisen mallin sisältämän syklin alkiot toteuttavat yhtälön (70). Tällöin

(A) \mathbf{A}^T on diagonaalisesti symmetrisoituva.

(B) lause 5.9 pätee.

Todistus. Olkoon \mathbf{M} kaavan (71) määrittelyt toteuttava merkkisymmetrinen matriisi ja \mathbf{N} sellainen säännöllinen symmetrinen reaalmatriisi, että $\mathbf{M}\mathbf{N} = \mathbf{S}$ on symmetrinen. Oletetaan, että on olemassa joukko positiivisia lukuja a_1, a_2, \dots, a_n siten, että kaikilla indeksien i ja j arvoilla

$$m_{ij}a_j = m_{ji}a_i. \tag{73}$$

Jos matriisin \mathbf{M} avulla kuvataan syklejä sisältävän lokeromallin siirtymänopeusvakioita, niin kaavasta (73) seuraa, että

$$m_{ir}m_{rs}m_{si} = m_{ri}m_{sr}m_{is}. \tag{74}$$

Yhtälö (74) toteutuu triviaalisti, jos yksikin alkioista m_{ir}, m_{rs}, m_{si} on nolla. Jos yhtälö (74) toteutuu epätriviaalisti erisuurilla indeksin arvoilla i, r ja s , seuraa relaatio alkioiden m_{ij} välille. Olkoon i_1, i_2, \dots, i_k erisuuria lukuja joukosta $\{1, 2, \dots, n\}$. Tällöin vaatimuksena kaavan (73) toteutumiseen on, että jokaiselle joukolle $\{i_1, i_2, \dots, i_k\}$

$$m_{i_1 i_2} m_{i_2 i_3} \cdots m_{i_k i_1} = m_{i_2 i_1} m_{i_3 i_2} \cdots m_{i_1 i_k}. \quad (75)$$

Yhtälö (75) on epätriviaalisti tosi, kun vastaavassa lokerossa on sykli, jonka muodostavien lokeroiden lukumäärä on k . Yhtälö (75) pätee triviaalisti, kun indeksijoukko $\{i_1, i_2, \dots, i_k\}$ vastaa lokeroita, jotka eivät kuulu sykliin.

Lauseen 5.9 todistus on riittävä peruste tämän lauseen B-kohdan toteutuvuudelle. \square

Oletetaan, että lokeromallin siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on merkkisymmetrinen ja jokaisen mallin sisältämän syklin alkiot toteuttavat yhtälön (70). Oletetaan lisäksi, että virtaukset kudoslokeroista plasmalokeroon ja plasmalokerosta kudoslokeroihin tapahtuvat yhdestä ja samasta lokerosta. Edellisten oletuksien ja lauseen 5.13 nojalla tällaisen lokeromallin tarkasteleminen spektraalianalyysiä käyttäen on mahdollista.

5.2.5 Yhteenveto lokeromalleista, joita voidaan tarkastella spektraalianalyysiä käyttäen

Tarkastellaan tapausta, jossa veren sisältämä radioaktiivisen merkkiaineen vaikutus on lisätty radioaktiivisen merkkiaineen kokonaispitoisuuteen. Seuraavaksi esitettävässä seurauksessa on yhdistetty pykälissä 5.2.1–5.2.4 saadut ehdot PET-kuvantamiseen liittyville lokeromalleille, joita voidaan tarkastella spektraalianalyysiä käyttäen.

Seuraus 5.4. Oletetaan, että lokeromallissa on plasmalokero ja n kudoslokeroa. Olkoon \mathbf{A} lokeromallin siirtymämatriisi. Oletetaan, että joko

- (a) siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T on merkkisymmetrinen ja toteuttaa kaavassa (70) esitetyn silmukkaehdon tai
- (b) siirtymämatriisin transpoosi \mathbf{A}^T ei ole merkkisymmetrinen, mutta jokainen siitä johdettava merkkisymmetrinen alimatriisi toteuttaa

kaavassa (70) esitetyn silmukkaehdon.

Lisäksi oletetaan, että kudoslokerossa ei aluksi ole lainkaan radioaktiivista merkkiainetta. Tehdään vielä seuraava oletus: Plasmalokerosta kudoslokeroihin virtaa kaksi syötettä $\mathbf{u}(t) = [u_1(t), u_2(t)]^T$, mutta virtaus tapahtuu ainoastaan kudoslokeroon k . Tämä tarkoittaa määritelmän 3.6 ja lauseen 5.9 merkintöjä käyttäen, että jollain mielivaltaisella indeksin k arvolla syötematriisin $\mathbf{B}_{n \times 2}$ ensimmäinen sarake koostuu vektorista $k_{Pk}\mathbf{e}_k$ ja toinen sarake nolla-alkioista. Oletetaan vielä, että virtaus kudoslokerosta plasmalokeroon tapahtuu vain edellä mainitusta kudoslokerosta k . Toisin sanoen siirtymänopeusvakiot k_{iP} ja k_{jP} , $j \neq k$, toteuttavat ehdot $k_{kP} > 0$ ja $k_{jP} = 0$, kun $j \neq i$. Olkoon $\mathbf{C}(t)$ sellainen differentiaaliyhtälöryhmän $\frac{d\mathbf{C}(t)}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{C}(t) + \mathbf{B}\mathbf{u}(t)$ ratkaisu, joka toteuttaa ehdon $\mathbf{C}(0) = \mathbf{0}$. Olkoon $\mathbf{S}(t) = \mathbf{D}\mathbf{C}(t) + \mathbf{E}\mathbf{u}(t)$, missä $\mathbf{D} = (1 - V_B)[1, 1, \dots, 1]$ ja $\mathbf{E} = [0, V_B]$. Tällöin

$$\mathbf{S}(T) = \sum_{j=1}^{n_1} \gamma_j' \int_0^T e^{-\beta_j(T-\tau)} u_1(\tau) d\tau + V_B u_2(t), \quad (76)$$

missä kaikilla indeksien i ja j arvoilla $n_1 \leq n$, $\beta_j \geq 0$ ja reaalinen sekä

$$\gamma_j' = (1 - V_B)\gamma_j = (1 - V_B) \frac{k_{iP}\alpha_j}{\beta_j} \geq 0.$$

Huomautus 5.9. Seuraus 5.4 tarkoittaa, että spektraalianalyysi sopii käytettäväksi seuraaviin tapauksiin:

- (A) Vahvasti yhtenäisiin syklittömiin lokeromalleihin, joissa virtaukset kudoslokerosta plasmalokeroon ja plasmalokerosta kudoslokeroihin tapahtuvat yhdestä ja samasta lokerosta.
- (B) Eräisiin syklittömiin silmukkaehdon toteuttaviin lokeromalleihin, joissa on yksi tai useampi ansa.

5.3 Spektraalianalyysin käytön eduista PET-mallintamisessa

Spektraalianalyysi on joustava apuneuvo monimutkaisen lokeromallin kuvaamiseen, sillä se sopii käytettäväksi monenlaisille malleille [44, s. 406–407].

Spektraalianalyysin peruseriaate on, että PET-tutkimuksessa numeerisesti tunnistettavien merkkiaineen kulkeutumista kuvaavien kudoslokeroiden määrää ei tarvitse ennalta rajoittaa [8, s. 101]. Ainoa spektraalianalyysin vaatimus on, että yleistä lokeromallin ratkaisua vastaava konvoluutiointegraali (25) kyetään ratkaisemaan [44, s. 415]. Spektraalianalyysi tuottaa niiden kudoslokeroiden minimimäärän, jotka tarvitaan tarkasteltavan järjestelmän kinetiikan kuvaamiseen [37, s. 560]. Spektraalianalyysiä voidaan käyttää apuna uusia lokeromalleja suunniteltaessa ja arvioidessa havaintojen pohjalta lokeromallin käyttökelpoisuutta sen taustalla olevan ilmiön mallinnukseen [44, s. 415]. Se sopii käytettäväksi sekä erillisten lokeroiden erotteluun että ennalta tunnetun lokeromallin parametrien arviointiin [42]. Koska spektraalianalyysissä on vähän alkuoletuksia, helpottuu jatkossa sen tuottamien tuloksien tulkinta ja eri ROI-alueiden tai eri koehenkilöiden tulosten vertailu [10, s. 15], [45, s. 1211]. Spektraalianalyysiä suositellaan käytettäväksi etenkin silloin, kun potilaskohtaisten siirtymänopeusvakioiden odotetaan poikkeavan merkittävästi vastaavista keskimääräisistä arvoista, koska sen toteuttamiseen ei tarvita siirtymänopeusvakioiden määrittämistä [44, s. 420].

Spektraalianalyysissä eksponenttifunktioiden epälineaarinen arviointi korvataan kertoimien lineaarisella estimoinnilla ennalta määrätystä parametrijoukosta. Tämä takaa globaalin optimin saavuttamisen [43, s. 3819]. Lineaarinen nnls-menetelmä, jolla spektraalianalyysin voi toteuttaa, on yleinen ja arvostettu datan analysointimetodi [42]. Lisäksi lineaarinen nnls-menetelmä on laskennallisesti sekä tehokkaampi että nopeampi kuin kineettisten parametrien arviointiin yleensä käytettävät epälineaariseen pienimmän neliösumman menetelmään perustuvat tietokonealgoritmit [9, s. 329], [34, s. 335]. 1990-luvun lopulla on kehitetty tilastollisia menetelmiä esimerkiksi spektraalianalyysillä tuotettujen parametrien estimaattien varianssin ja vinouden arviointiin [37, s. 561]. Niiden avulla on todettu, että spektraalianalyysin avulla voidaan tuottaa ajan suhteen stabiileja fysiologisten parametrien estimaatteja, joiden varianssi on pieni [45, s. 1211, 1216].

PET-mallintamisessa yleensä käytettävien lokeromallien ongelmana on, että lokeroiden lukumäärä on tunnettava ennalta. Lokeromalleissa myös oletetaan, että kuvattava kudosalue on homogeeninen muun muassa veren vir-

tausnopeuden, solujen aineenvaihdunnan, reseptorien sitoutumisen suhteen [44, s. 406]. Kameran erotuskyvyn heikkouden vuoksi edelliset oletukset ovat lähes aina virheellisiä [44, s. 406]. PET-tutkimukseen sopivassa mallissa on kuvattavan kudoksen heterogeenisuudesta johtuen yleensä monia lokeroita. Jos homogeeniselle kudokselle suunniteltua lokeromallia käytetään heterogeenisen kudoksen kuvaamiseen, on seurauksena virheitä mallin parametrien estimaateissa [38, s. 77]. Lisäksi tarkasteltavan ilmiön ja lokeromallin sovituksessa käytettävät numeeriset menetelmät vaativat, että lokeroitten välistä materiaalin virtaamista kuvaavien siirtymänopeusvakioiden alkuarvot on kiinnitettävä. Lokeromallien tietokonetoteutuksessa käytettävät numeeriset menetelmät ovat laskennallisesti kalliita ja pysähtyvät helposti lokaaliin minimiin, jolloin globaali minimi jää saavuttamatta. Nämä lokeromallien heikkoudet aiheuttavat ongelmia etenkin, kun kohinaa ja arvioitavia parametreja on paljon. Tällöin lokeromallien heikkoudet korostuvat. Kun data sisältää paljon kohinaa, niin yleensä lokeromalleja käyttäen kyetään tunnistamaan vain harvoja kuvan 2 vapaalle merkkiaineelle varatun kaltaisia välilokeroita [10, s. 22]. Spektraalianalyysi sopii käytettäväksi sekä homogeenisille että heterogeenisille kudoksille [37, s. 560–561, 565–566]. [42]

Pykälässä 5.2 tutkittiin millaisia lineaarisia lokeromalleja on mahdollista tarkastella spektraalianalyysin avulla. Pykälässä luetellut ehdot ovat kuitenkin vain osa totuutta: ne ovat riittävät, mutta eivät välttämättömät ehdot lokeromallin tarkasteltavuudelle spektraalianalyysiä käyttäen. On mahdollista, että on olemassa muitakin olosuhteita, jolloin lokeromallin analysointi spektraalianalyysiä käyttäen on mahdollista. Lisäksi voidaan todeta, että spektraalianalyysi sopii käytettäväksi mihin tahansa järjestelmään, jossa merkkiaine kulkee tarkasteltaviin kudoslukeroihin vain yhden kudoslukeron kautta ja tämän jälkeen käy kudoksessa läpi vähintään yhden metabolisen tai sitoutuvan muutoksen. [37, s. 565–566.]

5.4 PET-mallintamiseen liittyvän spektraalianalyysin ongelmista ja sen kehittämistä

Spektraalianalyysissä numeerinen ongelma on löytää kudosdataa parhaiten vastaava syötefunktion ja sen integraalin lineaarinen yhdistelmä [42]. Tämä ongelma on vaikea ratkaista, koska eksponentiaalifunktioiden muodostama kanta ei ole ortogonaalinen, eli kantaan kuuluvat funktiot korreloivat keskenään [42]. Lähteiden [38, s. 80] ja [43, s. 3821] mukaan epäortogonaalisesta funktionaalikannasta aiheutuu kaksi pääongelmaa:

1. Spektraalianalyysillä laskettujen estimaattien virheellisyyttä on vaikea arvioida ja hallita.
2. Kaavan (25) parametrien α_i , $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, on oltava positiivisia, jotta kaavan (26) termit eivät kumoja toisiaan.

Pykälän 5.2 nojalla kaavan (25) parametrien α_i positiivisuusehto on voimassa vain, kun virtaukset plasmalokerosta kudoslokeroihin ja päinvastoin tapahtuvat yhdestä ja samasta lokerosta [5, s. 1443]. Parametrien α_i positiivisuusehto estää spektraalianalyysin käytön referenssikudosmalleille [43, s. 3819].

Spektraalianalyysin parametrien α_i positiivisuusehdon poistaminen on ratkaistu kehittämällä *RS-menetelmä* (rank-shaping). RS-menetelmän ensimmäisessä vaiheessa käytetään eksponentiaalikkannan singulaariarvohajotelmaa pienimmän neliösumman menetelmällä ratkaistavan optimointitehtävän ratkaisun määrittämisessä [43, s. 3819]. Menetelmän jälkimmäisessä vaiheessa optimointitehtävän ratkaisusta valitaan signaalin sisältämän kohinan määrän odotusarvosta riippuen sopivat kaavan (25) $\{\alpha_i, \beta_i\}$ -parametriparit alkuperäisen ongelman vastaukseksi [43, s. 3837].

Spektraalianalyysin parametrien α_i positiivisuusehto on poistettu myös toisella tavalla. Tällöin on oletettu, että spektraalianalyysin tavoitteena on selvittää kaavan (28) nolasta eroavien kertoimien α_i lukumäärä ilman tarkasteltavan lokeromallin rakenteen määrittämistä etukäteen. Yleisyyden vuoksi ansaa kuvavaa lokeroa vastaava indeksi $i = 0$ on jätetty kaavan (28) summasta pois, sillä ansan tapauksessa kyseistä indeksiä vastaavan parametrin β_i arvoksi mitataan pykälän 4.2.1 nojalla noin 0. Menetelmässä määrittel-

lään aluksi perinteisen spektraalianalyysin tapaan parametrien β_i saama arvoalue. Tämän jälkeen tarkasteltava tutkimusaineisto sovitetaan pienimmän neliösumman menetelmän avulla kahdesta nollasta eroavasta α_i -kertoimesta koostuvaan malliin

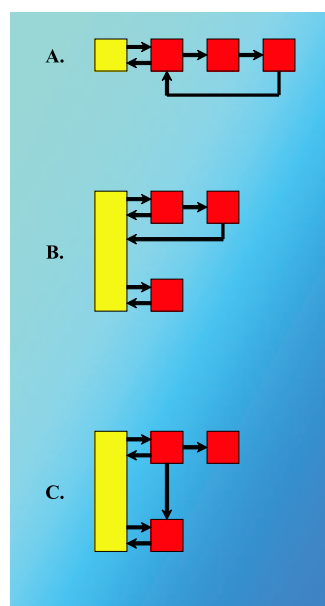
$$\overline{C}_{tot}(T) = \alpha_1 \int_0^T C_P(t) e^{-\beta_1(T-t)} dt + \alpha_2 \int_0^T C_P(t) e^{-\beta_2(T-t)} dt + V_B C_B.$$

Sovitus saadaan laskettua esimerkiksi kaupallisen SAAM II -ohjelman avulla. Seuraavaksi tutkimusaineisto sovitetaan malliin, jossa on kolme nollasta eroavaa termiä α_i . Tätä tutkimusaineistonsovitusprosessia, jossa kaavan (28) summan ylärajaa n kasvatetaan aina yhdellä, kunnes on aikaansaatu riittävän tarkka sovitus. [[3, s. 15], [5, s. 1443].]

Spektraalianalyysin perusoletus on, että tarkasteltavan järjestelmän kiineettinen käyttäytyminen voidaan kuvata kaavassa (28) esitetyllä tavalla valittujen perusfunktioiden epälineaarisen yhdistelmänä [45, s. 1211, 1216]. Ellei tämä oletus toteudu, on käytettävä jotakin muuta menetelmää. Vaikka spektraalianalyysin avulla löydettävät kaavan (25) $\{\alpha_i, \beta_i\}$ -parametriparit eivät riipu tietystä lokeromallista, voidaan sen tuottamaa tulosta vastaava fysiologinen tulkinta muodostaa vain lokeromallien avulla [44, s. 415]. Esimerkiksi spektraalianalyysin tulokseen perustuvassa siirtymänopeusvakioiden määrittämisessä tarvitaan tietoa tietystä lokeromallista [5, s. 1443].

Spektraalianalyysiä ei voida soveltaa kaikissa tapauksissa, joissa lokeromallien käyttö on mahdollista. Kuten pykälässä 5.2 todettiin, on olemassa ehtojoukko, jonka toteuttavaa lokeromallia vastaava fysiologista prosessia voidaan tarkastella spektraalianalyysiä käyttäen. Spektraalianalyysi ei sovi tapauksiin, joissa ilmiöön sopivassa lokeromallissa on sykli tai virtaus useammasta kuin yhdestä kudoslokerosta plasmalokeroon. Spektraalianalyysi ei ole myöskään käyttökelpoinen menetelmä, kun lokeromalli koostuu joukosta kudoslokeroista muodostuvia toisiinsa yhteydessä olevia alilokeromalleja. Tämä tulos on voimassa, vaikka kukin alilokeromallin tarkastelu spektraalianalyysillä olisi mahdollista. Kuvassa 9 on havainnollistettu PET-mallintamisessa käytettävissä olevia lokeromalleja, joiden tarkastelu ei ole mahdollista spektraalianalyysin avulla, kun kaikkien kuvan virtauksiin liittyvien siirtymänopeusvakioiden oletetaan olevan nollasta poikkeavia.

Kuvan 9.A deoksiglukoosin kulkeutumista homogeenisessa aivokudoksessa kuvaavan lokeromallin tarkastelu spektraalianalyysin avulla estää mallin sisältämä sykli. Kuvan 9.B $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$:n ja $[^{18}\text{F}]\text{3-OMFD}$:n kulkeutumista aivojen striatum-alueella kuvaavan lokeromallin tarkastelu spektraalianalyysiä käyttäen on mahdotonta, sillä kahdesta kudoslokerosta on virtaus plasmalokeroon. Kuvan 9.C lokeromallin tarkastelu spektraalianalyysin avulla estyy, koska kahden kudoslokerosta muodostuvan alilokeromallin välillä on virtaus. [37, s. 561, 567–568.]



Kuva 9: PET-mallintamisessa käytettäviä lokeromalleja, joiden tarkastelu ei ole mahdollista spektraalianalyysin avulla: (A) deoksiglukoosin homogeenisessa aivokudoksessa kulkeutumista kuvaava lokeromalli, (B) $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$:n ja $[^{18}\text{F}]\text{3-OMFD}$:n kulkeutumista aivojen striatum-alueella kuvaava lokeromalli ja (C) $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$:n kulkeutumista aivoissa kuvaava lokeromalli [37, s. 568]. Plasmalokero on erotettu punaisista kudoslokerosta keltaisella värillä.

Spektraalianalyysin avulla on mahdollista erotella potentiaalisten lokeromallien joukosta ne mallit, joita analysoitava data voi vastata [5, s. 1446]. Spektraalianalyysin tulos ei kuitenkaan ole yksikäsitteinen [5, s. 1446]. Tämä tarkoittaa sitä, että useat lokeromallit ovat yhteensopivia saman spektraali-

analyysin tuloksen kanssa [5, s. 1446]. Eräs spektraalianalyysin kehittämissuuntaus on menetelmän muokkaaminen huomioimaan jokin tietty lokeromalli tai jotkin tietyt fysiologiset rajoitukset [34, s. 335].

Pykälässä 5.2 ei oteta kantaa siihen, ovatko kaikki kaavan (25) parametrin β_i , $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, $n + 1$ arvoa näkyvissä spektraalianalyysin tuottamassa tuloksessa. On havaittu, että taustalla olevasta lokeromallista riippumatta osa parametrin β_i saamista arvoista saattaa jäädä spektraalianalyysissä huomaamatta. Kun tutkittavan ilmiön selittävä lokeromalli sisältää useasta kudoslokerosta koostuvan ansan tai kudoslokeron, jonne materiaalin virtaus plasmalokerosta syötteen vastaanottavasta kudoslokerosta ei ole mahdollista, niin osa parametrin β_i todellisuudessa saamista arvoista ei tule valituksi pykälän 4.2.2 optimointitehtävässä yhtälön (25) ratkaisuksi. Äärimmäinen esimerkki tästä kaavan (25) yhteenlaskettavien termien puuttumisesta on tapaus, jossa kudoslokerosta ei ole lainkaan virtausta plasmalokeroon ja mitataan ainoastaan kudoslokeroiden yhteensä sisältämän merkkiaineen määrää. Tällöin ainoa pykälän 4.2.2 optimointitehtävässä valituksi tuleva parametrin β_i arvo on 0. [37, s. 565.]

Datan sisältämä kohina vaikuttaa paljon spektraalianalyysin tulokseen [9, s. 329]. Kohina aiheuttaa spektraalianalyysin tulokseen kokonaan valheellisia parametripareja ja parametriparien arvojen poikkeamista todellisista arvoista [45, s. 1219–1220]. Tämä ongelma korostuu, jos parametrien arviointiin on käytettävä datan ekstrapolointia tai, kun spektraalianalyysin tuloksia jatkokäytetään [9, s. 329, 333]. Kun datan sisältämän kohinan määrä on suuri, niin lähteiden [3, s. 15], [5, s. 1443], [9, s. 333] ja [44, s. 412] mukaan spektraalianalyysin tuloksessa on kasautuneita pylväitä. Ongelmien vähentämiseksi spektraalianalyysiä on yritetty kehittää monin tavoin. Esimerkiksi kohinan rajoittamiseksi nnls-algoritmiin on lisätty rangaistusfunktioita [9, s. 329–330], [8, s. 101], spektrin vierekkäisten parametriparien yhdistämiseen on kehitetty menetelmiä [10] ja korkeataajuuksisen kohinan poistamiseen on toteutettu suodattimia [44]. Kun samasta tutkimuksesta on saatavilla useita eri mittaustuloksia, voidaan ROI-alueelta havaittujen parametrien jakautumat selvittää toistamalla spektraalianalyysi kullekin mittaukselle erikseen [45, s. 1219–1220].

6 Spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan vertailu merkkiaineen distribuutiovolyymien määrittämisessä

Pykälässä 6.1 esitellään spektraalianalyysin rinnalle toinen yleistettyyn lokeromalliin perustuva PET-datan analysointimenetelmä, Logan-kuvaaja, ja tarkastellaan merkkiaineen distribuutiovolyymien johtamista tämän menetelmän avulla. Pykälässä 6.2 kerrotaan spektraalianalyysiohjelmapaketista, jonka avulla tämän tutkielman tulokset on laskettu. Pykälässä 6.3 havainnollistetaan tulosspektrin tulkintaa esimerkkitapauksen avulla ja vertailaan tulosspektrejä kahdessa tutkimussarjassa. Pykälässä 6.4 tarkastellaan spektraalianalyysin sopivuutta merkkiaineen distribuutiovolyymien johtamiseen vertaamalla saatuja tuloksia Logan-kuvaajan avulla määritettyihin. Pykälässä 6.5 käsitellään plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksien ekstrapoloinnin vaikutusta spektraalianalyysin tulokseen ja siitä edelleen johdettavaan merkkiaineen distribuutiovolyymiin.

Pykälässä tarkasteltava data on peräisin kahdesta [^{11}C]flumazeniili-tutkimussarjasta. [^{11}C]flumazeniili on neurologisissa ja psykiatrissa tutkimuksissa käytettävä merkkiaine. Sen avulla on tutkittu epilepsian ja Huntingtonin taudin lisäksi esimerkiksi erilaisten nukutusaineiden vaikutuksia [14, s. 1300], [15, s. 1961], [35, s. 2257].

Tutkimussarjassa 1 kahdeksalle terveelle miehelle on tehty kullekin kaksi tutkimusta mahdollisimman samanlaisissa olosuhteissa. Kussakin tutkimuksessa kuvattuja ROI-alueita on 34: caudatus dx, caudatus sn, caudatus KA, cerebellum dx, cerebellum sn, cerebellum KA, anteriorinen cingulus dx,

anteriorinen cingulus sn, anteriorinen cingulus KA, posteriorinen cingulus dx, posteriorinen cingulus sn, posteriorinen cingulus KA, frontaalilohko dx, frontaalilohko sn, frontaalilohko KA, okkipitaalilohko dx, okkipitaalilohko sn, okkipitaalilohko KA, parietaalilohko dx, parietaalilohko sn, parietaalilohko KA, pons, putamen dx, putamen sn, putamen KA, temporaalilohko dx, temporaalilohko sn, temporaalilohko KA, talamus dx, talamus sn, talamus KA, white matter dx, white matter sn ja white matter KA. Edellä lyhenne dx viittaa aivojen oikeaan puoleen (dexter) ja lyhenne sn viittaa aivojen vasempaan puoleen (sinister). Lyhenne KA viittaa oikean ja vasemman puolen keskiarvoon. Koska pons (aivosilta) sijaitsee fyysisesti aivojen keskiviivassa, on alueelta mitattavissa vain oikean ja vasemman puolen keskiarvo. ROI-alueista on käytetty lääketieteessä yleisesti käytettäviä nimiä. Tutkimussarjan tarkastelun tarkoituksena on verrata spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan luotettavuutta merkkiaineen distribuution määrittämisessä.

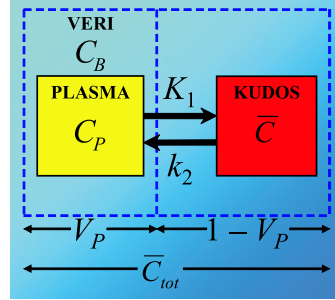
Tutkimussarjassa 2 on kuvattu 16 tervettä koehenkilöä ensin hereillä normaalitilassa ja sitten anestesian aikana. Tarkoituksena on tarkastella anestesian vaikutusta spektraalianalyysin tulokseen. PET-keskuksen dftlist-ohjelman avulla on selvitetty, että kullekin 32 tarkasteltavalle [¹¹C]flumazeniili-tutkimukselle yhteisiä ROI-alueita on kaksikymmentä: caudatus dx, caudatus sn, cerebellum dx, cerebellum sn, frontaalilohkon etuosa dx, frontaalilohkon etuosa sn, frontaalilohkon sisempi osa dx, frontaalilohkon sisempi osa sn, okkipitaalilohko dx, okkipitaalilohko sn, parietaalilohko dx, parietaalilohko sn, pons, ponsa, temporaalilohkon etuosa dx, temporaalilohkon etuosa sn, temporaalilohkon takaosa dx, temporaalilohkon takaosa sn, white matter dx ja white matter sn. Näitä alueita vastaavat tulokset on poimittu tutkimuksittain.

6.1 Logan-kuvaaja

Logan-kuvaaja (Logan plot) on yleistettyyn lokeromalliin perustuva graafinen analysointimenetelmä [25]. Se on kehitetty käytettäväksi kuvan 10 kaltaisiin lokeromalleihin, joissa plasmalokero on kaksisuuntaisessa yhteydessä mieli-

valtaiseen kudoslokeromalliin [38, s. 79]. Käytetään seuraavia merkintöjä:

- $C_B(t)$: kokoveren merkkiainepitoisuus hetkellä t ,
- $C_P(t)$: valtimoplasman merkkiainepitoisuus hetkellä t ,
- $\bar{C}(t)$: plasmalokeron kanssa kaksisuuntaisessa yhteydessä olevan kudoslokeron merkkiainepitoisuus hetkellä t ,
- $\bar{C}_{tot}(t)$: ROI-alueen kokonaismerkkiainepitoisuus hetkellä t ,
- K_1 : siirtymänopeusvakio valtimoverisuonten plasmasta kudokseen,
- k_2 : siirtymänopeusvakio kudoksesta valtimoverisuonten plasmaan ja
- V_P : plasmavolyymi.



Kuva 10: Lokeromalli, joka voidaan analysoida Logan-kuvaajaa käyttäen. $C_B(t)$ tarkoittaa kokoveren merkkiainepitoisuutta, $C_P(t)$ valtimoplasman merkkiainepitoisuutta, $\bar{C}(t)$ plasmalokeron kanssa kaksisuuntaisessa yhteydessä kudoslokeromallin merkkiainepitoisuutta ja \bar{C}_{tot} PET-kameran mittaama ROI-alueen kokonaismerkkiainepitoisuutta hetkellä t . K_1 ja k_2 kuvaavat siirtymänopeusvakioita lokeroista toisiin ja V_P on plasmavolyymi. [38, s. 80.]

Kuvan 10 lokeromallin kudoslokeron merkkiainepitoisuus hetkellä $t \geq 0$ saadaan ratkaistua differentiaaliyhtälöstä

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 \bar{C}(t). \quad (77)$$

Kun yhtälöstä (77) termien paikkoja vaihtamalla saatava yhtälö integroidaan puolittain hetkestä 0 hetkeen t , saadaan kaava

$$\int_0^t \bar{C}(\tau) d\tau = \frac{K_1}{k_2} \int_0^t C_P(\tau) d\tau - \frac{1}{k_2} \bar{C}(t).$$

ROI-alueen kokonaismerkkiainepitoisuus hetkellä t saadaan lisäämällä kudoksen aika-aktiivisuusfunktioon plasman radioaktiivisuus:

$$\bar{C}_{tot}(t) = \bar{C}(t) + V_P C_P(t).$$

Näin ollen

$$\int_0^t \bar{C}_{tot}(\tau) d\tau = \left(\frac{K_1}{k_2} + V_P \right) \int_0^t C_P(\tau) d\tau - \frac{1}{k_2} \bar{C}(t). \quad (78)$$

Normalisoidaan yhtälö (78) jakamalla se puolittain ROI-alueen kokonaismerkkiainepitoisuudella. Tällöin

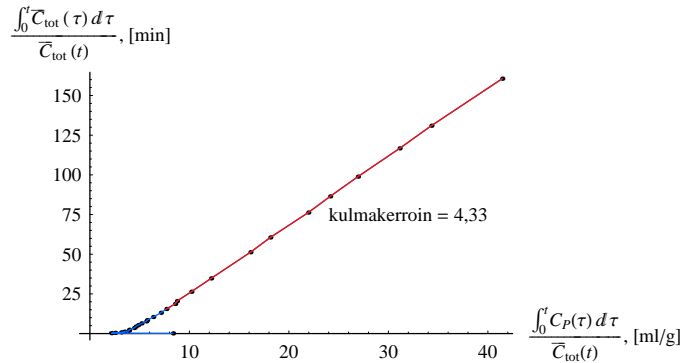
$$\frac{\int_0^t \bar{C}_{tot}(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)} = \left(\frac{K_1}{k_2} + V_P \right) \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)} - \frac{\bar{C}(t)}{k_2 \bar{C}_{tot}(t)}. \quad (79)$$

Differentiaaliyhtälön (77) tasapainoratkaisu on $\bar{C}(t) = \frac{K_1}{k_2} C_P(t)$. Kun merkkiaineen antamisesta on kulunut tarpeeksi aikaa, eli t on riittävän suuri, on tasapainoratkaisu saavutettu. Tällöin kaavasta 79 seuraa, että

$$\begin{aligned} \frac{\int_0^t \bar{C}_{tot}(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)} &= \left(\frac{K_1}{k_2} + V_P \right) \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)} - \frac{1}{k_2} \frac{\frac{K_1}{k_2} C_P(t)}{\frac{K_1}{k_2} C_P(t) + V_P C_P(t)} \\ &= \left(\frac{K_1}{k_2} + V_P \right) \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)} - \frac{1}{k_2} \frac{\frac{K_1}{k_2}}{\frac{K_1}{k_2} + V_P}. \end{aligned} \quad (80)$$

Logan-kuvaajassa piirretään kaava (80) kaksiulotteiseen koordinaatistoon siten, että arvot $\frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)}$ tulevat x -akselille ja $\frac{\int_0^t \bar{C}_{tot}(\tau) d\tau}{\bar{C}_{tot}(t)}$ y -akselille [38, s. 79–80]. Kuvaaja muuttuu lineaariseksi kun tasapainoratkaisu $\bar{C}(t) = \frac{K_1}{k_2} C_P(t)$ on saavutettu, eli kun vapaan merkkiaineen pitoisuus plasmassa ja kudoksessa tasapainottuu. Kuvaajan lineaarisen osan kulmakerroin, eli kaavan (80) termi $\frac{K_1}{k_2} + V_P$, vastaa merkkiaineen distribuutiovolyymia V_D [38, s. 79].

Esimerkki 6.1. Kuvassa 11 on havainnollistettu merkkiaineen distribuutiovolyymin V_D määrittämistä Logan-kuvaajan avulla. Käytetty data on [^{11}C]flumazeeniili-tutkimussarjasta 2. Logan-kuvaaja on laskettu PET-keskuksen logan-ohjelman avulla koehenkilön numero 1 hereillä normaalitilassa kuvatusta pikkuaivojen (cerebellum) vasemman puolen datasta. Kuvan 11 perusteella $V_D = 4,33$.



Kuva 11: Esimerkki merkkiaineen distribuutiovolyymien V_D määrittämisestä Logan-kuvaajan avulla. Kuvaajan osa, jonka perusteella V_D on määrätty, on erotettu punaisella värillä.

Logan-kuvaajan ongelmana on se, että kohta, jossa käyrä muuttuu lineaariseksi on määrättävä silmämääräisesti ja tapauskohtaisesti. Niinpä saadut arvot riippuvat tekijästään, ja jos kuvaajia on paljon, on arviointi hidasta. Lisäksi kokonaismerkkiainepitoisuus \bar{C}_{tot} sisältää kohinaa, joka ei ole lineaarisesti jakautunut kaavaan (80) [38, s. 80]. Näin ollen kohina aiheuttaa virheitä merkkiaineen distribuutiovolyymien estimaatteihin.

6.2 Spektraalianalyysiohjelmasta

Tutkielmassa käytetty spektraalianalyysimenetelmää on kuvattu pykälässä 4.2. Käytännön toteutukseen tarvittava algoritmi kostuu useasta C-kielisestä ohjelmasta. Ohjelma satest laskee spektraalianalyysin tuloksen käyttäen apunaan seuraavaksi lueteltavia ohjelmia. Ohjelmat pixfit.h ja rh_pfaux sisältävät muuttuja- ja funktiomääritteitä. Pykälässä 4.2.2 kuvattu optimointitehtävä ratkaistaan ohjelmassa nnls. Lisäksi tarvitaan kolme satest-ohjelman syötetiedostojen lukemisen suorittavaa ohjelmaa ja tiedostojen kääntämiseen sekä yhdistämiseen Makefile-ohjelma. Tutkielmassa esitetyt tulokset on laskettu käyttäen Vincent Cunninghamin, Rainer Hinzin ja Federico Turkheimerin Hammersmith Imanetille ja MRC Cyclotron Unitil-

le tekemiä ohjelmia. Fortran-kielinen nnls.f-ohjelma on korvattu vastaavalla C-kielisellä nnls.c-ohjelmalla, jonka Vesa Oikonen ja Kaisa Sederholm ovat tehneet Turun PET-keskukselle. Ohjelma rh_pfaux on korjattu yhteensopivaksi nnls.c-ohjelman kanssa. Koska Turun PET-keskuksen datatiedostot ovat valmiiksi radioaktiivisen merkkiaineen hajoamisen suhteen korjattuja, on satest-ohjelmaa muokattu poistamalla siitä radioaktiivisen merkkiaineen hajoamisen huomiointi. Lisäksi on toteutettu ohjelmapaketti, jonka funktiot muuttavat Turun PET-keskuksen datatiedostot käytetyn satest-ohjelman vaatimaan muotoon. Parametrin β_i , $i \in \{1, 2, \dots, 100\}$, arvot on laskettu kaavan (27) avulla. Kunkin ohjelman toiminta on testattu erikseen. Muokatun spektraalianalyysiohjelma testattiin myös tarkistamalla, että sen ja alkuperäisen ohjelman tuottamat tulosspektrit ovat samat (kuva 6).

Syötteekseen satest-ohjelma saa sif-, if- ja idwc-tyyppiset tiedostot. Tutkimuksen perustietojen, kuten päiväyksen, kellonajan ja käytetyn merkkiaineen nimen, lisäksi sif-tiedosto (scan information) sisältää freimien alku- ja loppuajat sekä havaittujen tapahtumien lukumäärätiedot. Plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuudet on taulukoitu ajan suhteen syötefunktion kuvauksen sisältävään if-tiedostoon (input function). Freimin keskikohta, kudsarvo, painokerroin ja tutkimussarjan koodi (independent variable, dependent variable, weight, code) muodostavat idwc-tiedoston sarakkeet.

Tutkielmassa painokertoimet w_j , $j \in \{1, 2, \dots, l\}$, on määrätty artikkeleissa [22] esitetyllä tavalla mittauksen keston t_{freimi_j} neliön ja mittauksen aikana havaittujen tapahtumien n_{obs_j} osamääränä

$$\frac{(t_{freimi_j})^2}{n_{obs_j}}. \quad (81)$$

PET-kuvantamisessa mitataan tietyllä aikavälillä (time frame) tapahtuneitten radioaktiivisten hajoamisten määrää. Mitä kauemmin mittausta on jatkettu, sitä luotettavampi tulos on. Tämän vuoksi mittauksen kesto t_{freimi_j} on kaavan (81) osoittajassa. Koska mittauksen aikana havaittujen tapahtumien määrä on sitä suurempi mitä enemmän radioaktiivisuutta on ollut, on n_{obs_j} kaavan (81) nimittäjässä. Painokertoimet ovat radioaktiivisen merkkiaineen hajoamisen suhteen korjattuja, koska PET-keskuksen datatiedostotkin ovat.

6.3 [¹¹C]flumazeniili-tutkimussarjojen tulosspektreistä

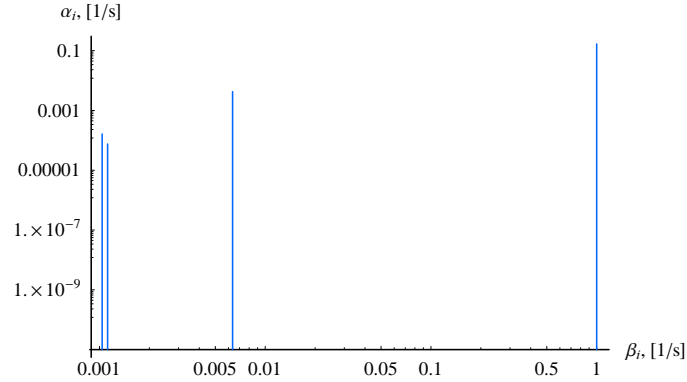
Pykälässä 6.3.1 havainnollistetaan spektraalianalyysin tuloksen tulkintaa ja siitä edelleen johdettavia parametreja esimerkkitapauksen avulla. Pykälissä 6.3.2 ja 6.3.3 tarkastellaan tutkimussarjojen datasta laskettuja tulosspektrejä muun muassa laskemalla keskiarvospektrit samojen koehenkilöiden hereillä normaalitilassa ja anestesian vaikutuksessa mitatuista tutkimustuloksista.

6.3.1 [¹¹C]flumazeniili-tutkimuksen tulosspektrin tulkinta

Aivosilta (pons) on mielenkiintoinen ROI-alue, sillä sitä käytetään usein referenssialueena referenssikudosmalleissa. Taulukossa 1 ja kuvassa 12 on esitetty koehenkilön numero 15 hereillä normaalitilassa ollessa kuvatun [¹¹C]flumazeniili-tutkimuksen pons-alueen datasta lasketun spektraalianalyysin tulos. Taulukossa on esitetty vain ne parametriparit $\{\beta_i, \alpha_i\}$, $i \in \{1, 2, \dots, 100\}$, joilla spektraalianalyysin tuloksessa $\alpha_i \neq 0$. Parametrin β_i , $i \in \{1, 2, \dots, 100\}$, on määrätty ennalta kaavan (27) avulla siten, että $\beta_1 = 5,673 \cdot 10^{-4} \frac{1}{s}$ ja $\beta_{100} = 1 \frac{1}{s}$.

Taulukko 1: [¹¹C]flumazeniili-tutkimussarjan 2 koehenkilön numero 15 hereillä normaalitilassa kuvatusta datasta laskettu spektraalianalyysin tulos.

i	$\beta_i, [1/s]$	$\alpha_i, [1/s]$	$\frac{\alpha_i}{\beta_i}$
9	$1,0378 \cdot 10^{-3}$	$1,6327 \cdot 10^{-4}$	$1,5732 \cdot 10^{-1}$
10	$1,1192 \cdot 10^{-3}$	$7,5440 \cdot 10^{-5}$	$6,7403 \cdot 10^{-2}$
33	$6,3546 \cdot 10^{-3}$	$4,2649 \cdot 10^{-3}$	$6,7116 \cdot 10^{-1}$
100	1,0000	$1,6782 \cdot 10^{-1}$	$1,6782 \cdot 10^{-1}$
			$\sum \frac{\alpha_i}{\beta_i} = 1,0637$



Kuva 12: Taulukkoa 1 vastaava tulosspektri.

Taulukon 1 β_i -sarakkeen arvoja vertaamalla todetaan, että suurin parametrin β_i arvo on $1 \frac{1}{s}$. Pykälän 4.2.2 nojalla parametrin $\beta_i = 1 \frac{1}{s}$ arvoa vastaava $\alpha_i = 1,6782 \cdot 10^{-1} \frac{1}{s} = V_B$. Pienin parametrin β_i arvo, jolla $\alpha_i \neq 0$, on $\beta_9 = 1,0378 \cdot 10^{-3} \frac{1}{s}$ (taulukko 1). Koska kaikista mahdollisista parametrin β_i arvoista pienin on $\beta_1 = 5,673 \cdot 10^{-4} \frac{1}{s}$ ja suurin $\beta_{100} = 1 \frac{1}{s}$, on $\beta_9 = 1,0378 \cdot 10^{-3} \frac{1}{s} \approx 0$. Näin ollen pykälän 4.2.2 nojalla on lokeromallissa ansa. Toisin sanoen merkkiaine muuttuu ROI-alueella joksikin toiseksi yhdisteeksi, joka ei voi muuttua takaisin alkuperäiseksi merkkiaineeksi. Muiden parametrin β_i arvojen lukumäärä, eli pykälän 4.2.2 nojalla plasmalokeroon kaksisuuntaisessa yhteydessä olevien erillisten kudoslokeroiden lukumäärä ROI-alueella, on kaksi. Kuten pykälässä 4.2.2 todettiin, taustalla olevan lokeromallin tarkka rakenne ei selviä spektraalianalyysin avulla. Taustalla oleva lokeromalli voi siis olla esimerkiksi kuvan 4.A tai 4.B kaltainen, kun $n = 2$.

Yhteensä 16 tutkimussarjan 2 valvetilaa vastaavasta pons-alueen tulosspektristä on pääteltävissä, että puolessa tapauksista on pons-alueella ansa. Fysiologisen tulkinnan kannalta olisi yllättävää, että kyseisellä alueella olisi ansa. Koska spektraalianalyysin tuloksien mukaan puolessa tapauksista pons-alueella on ansa ja puolessa ei ole, ei kyetä päättämään onko tuloksissa virhe vai onko kyseessä todellinen ja erittäin mielenkiintoinen uusi tutkimustulos. Niinpä asiaa olisi mielenkiintoista tarkastella jatkossa käyttäen pidemmältä aikaväliltä mitattua dataa ja joka sisältäisi mahdollisimman vähän kohinaa.

Pykälän 4.2.3 nojalla taulukon 1 arvoja vastaavan lokeromallin kudostas-
tefunktio

$$f_{IRF}(T) = \alpha_9 e^{-(\beta_9)T} + \alpha_{10} e^{-(\beta_{10})T} + \alpha_{33} e^{-(\beta_{33})T} + \alpha_{100} e^{-(\beta_{100})T}, \quad (82)$$

siirtymänopeusvakio K_1 plasmasta kudokseen

$$K_1 = \alpha_9 + \alpha_{10} + \alpha_{33} + \alpha_{100} = 0,1723 \frac{1}{s} \quad (83)$$

ja merkkiaineen distribuutiovolyymi

$$V_D = \frac{\alpha_9}{\beta_9} + \frac{\alpha_{10}}{\beta_{10}} + \frac{\alpha_{33}}{\beta_{33}} + \frac{\alpha_{100}}{\beta_{100}} = 1,0637. \quad (84)$$

Vertailun vuoksi vastaavan Logan-kuvaajan avulla määritetyn merkkiaineen distribuutiovolyymin arvo on 1,0309. Näin ollen spektraalianalyysin avulla määritetty merkkiaineen distribuutiovolyymi on tarkasteltavassa tapaukses-
sa 3,18 prosenttia Logan-kuvaajan avulla määritettyä suurempi. Käytännön PET-tutkimusten tulosten kannalta näin pieni ero on merkityksetön, sillä molemmat menetelmät ovat datan sisältämän kohinan vuoksi epätarkkoja.

6.3.2 [¹¹C]flumazeeniili-tutkimuksen toistettavuutta tarkastelevan tutkimussarjan tulosspektrien vertailu

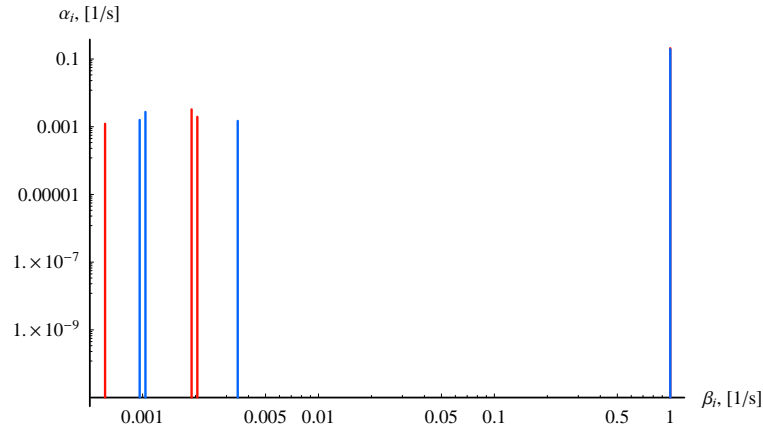
Taulukossa 2 ja kuvassa 13 on esitetty tutkimussarjan 1 koehenkilön numero 2 kuvauksien cerebellum sn -alueen datasta lasketut tulosspektrit. Tulosspekt-
rien erot ja yhtäläisyydet ovat havaittavissa pylväiden sijainneissa: Pylväiden lukumäärä on kummassakin spektrissä sama. Lisäksi tulosspektreistä johdet-
tavat verivolyymit ovat likimäärin yhtäsuuret, sillä

$$V_{B_1} = 1,946 \cdot 10^{-1} \frac{1}{s} \approx 2,087 \cdot 10^{-1} \frac{1}{s} = V_{B_2}.$$

Toisaalta taas muiden pylväiden sijainnissa ja korkeuksissa on eroja. Koe-
henkilön tutkimustuloksista spektraalianalyysin avulla lasketut merkkiaineen distribuutiovolyymit ovat $V_{D_1} = 4,899$ ja $V_{D_2} = 4,880$. Esimerkitapauk-
sessa spektraalianalyysin avulla lasketut merkkiaineen distribuutiovolyymit poikkeavat toisistaan siis noin kaksi sadasosaa.

Taulukko 2: Koehenkilön numero 2 cerebellum sn -alueen kahden $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimuksen tulosspektrit.

$\beta_{i_1}, [1/\text{s}]$	$\alpha_{i_1}, [1/\text{s}]$	$\beta_{i_2}, [1/\text{s}]$	$\alpha_{i_2}, [1/\text{s}]$
$9,624 \cdot 10^{-4}$	$1,585 \cdot 10^{-3}$	$6,118 \cdot 10^{-4}$	$1,223 \cdot 10^{-3}$
$1,119 \cdot 10^{-3}$	$2,723 \cdot 10^{-3}$	$1,899 \cdot 10^{-3}$	$3,252 \cdot 10^{-3}$
$3,473 \cdot 10^{-3}$	$1,485 \cdot 10^{-3}$	$2,048 \cdot 10^{-3}$	$1,964 \cdot 10^{-3}$
1,000	$1,946 \cdot 10^{-1}$	1,000	$2,087 \cdot 10^{-1}$



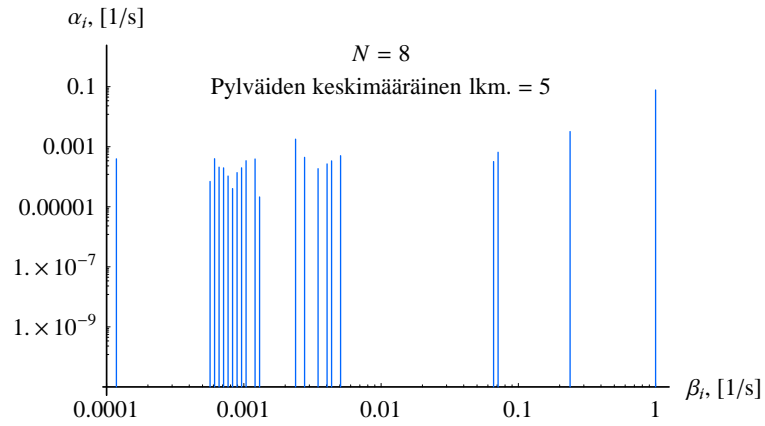
Kuva 13: Yhdistetty tulosspektri taulukossa 2 esitetyistä saman koehenkilön cerebellum sn -alueen ensimmäisen (sininen) ja toisen (punainen) kuvauskeran tulosspektreistä. Arvoa $\beta_i = 1 \frac{1}{\text{s}}$ vastaavat pylväät ovat lähes samankorkeuiset.

Kuvassa 14 on esitetty kahdeksan terveen miehen ensimmäisen $[^{11}\text{C}]$ -flumazeniili-tutkimuksen alueellisten kudoksen ja valtimoplasman aika-aktiivisuuskäyrien avulla laskettu cerebellum sn -alueen keskiarvospektri. Kuvassa 15 on esitetty saman ROI-alueen keskiarvospektri samojen koehenkilöiden $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimussarjan toisen PET-kuvauksen tuloksista. Keskiarvospektrit ovat varsin yhtenevät (kuvat 14 ja 15): Tuloksen tulkinnan kannalta mielenkiintoisimmat osat, eli pienet ja suuret parametrin β_i arvot, ovat molemmissa keskiarvospektreissä $\beta_i = \beta_1 \approx 5,673 \cdot 10^{-4} \frac{1}{\text{s}}$ ja

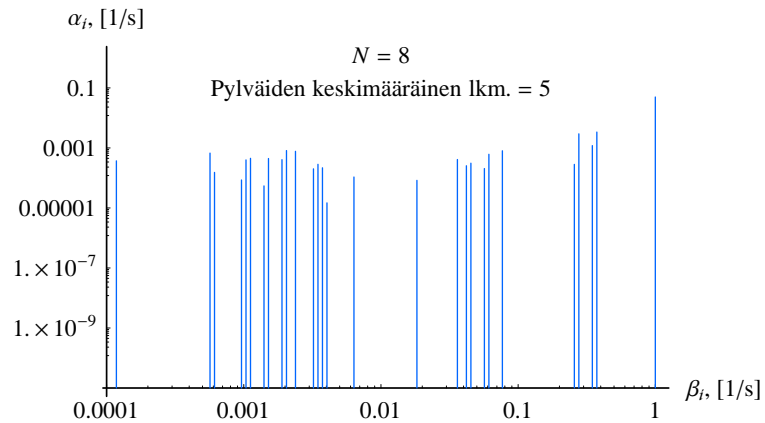
$\beta_i = \beta_{100} = 1\frac{1}{s}$. Poimimalla jokaisesta tulosspektristä suurinta parametrin β_i arvoa vastaava parametrin α_i arvo, saadaan verivolyymien keskiarvoiksi $\bar{V}_{B_1} = 0,08200\frac{1}{s}$ ja $\bar{V}_{B_2} = 0,05785\frac{1}{s}$. Molemmissa keskiarvotulosspektreissä on keskimäärin 5 pylvästä. Keskiarvospektrien erot pylväiden sijainnissa ja korkeuksissa saattavat vaikuttaa tulosspektristä pykälässä 4.2.3 kuvatulla tavalla johdettavien parametrien arvoihin.

Pykälässä 5.4 on mainittu, että tutkijat ovat raportoineet spektraalianalyysin ongelmaksi tuloksien kasautuneet pylväät. Tämä ongelma on ilmeinen myös tutkimussarjaa 1 vastaaville 544 tulosspektrille: Vain 52 tulosspektrissä ei ollut yhtään vierekkäistä pylväsparia. 282 tulosspektrissä oli yksi vierekkäinen pylväspari, 162 tulosspektrissä oli kaksi vierekkäistä pylväsparia ja 48 tulosspektrissä oli kolme vierekkäistä pylväsparia.

Lopputuloksena voidaan siis päätellä, että erot eri kuvauskertojen tulosspektreissä eivät tässä pykälässä esitettyjen tulosten perusteella ole merkittäviä. Spektraalianalyysin tulosspektreistä on siis havaittavissa, että kyseessä on toistettavuustutkimus. Tulosspektrien kasautuneiden pylväiden voidaan ajatella vaikuttavan siihen, että kuvien 14 ja 15 keskiarvospektrit eroavat toisistaan etenkin välille $[0,001\frac{1}{s}; 0,1\frac{1}{s}]$ kuuluvilla parametrin β_i arvoilla.



Kuva 14: Kahdeksan koehenkilön ensimmäisen kuvauksen keskiarvospektri cerebellum sn -alueelta.



Kuva 15: Kahdeksan koehenkilön toisen kuvauksen keskiarvospektri cerebellum sn -alueelta.

6.3.3 Hereillä normaalitilassa ja anestesian aikana kuvattujen tutkimusten tulosspektrien vertailu

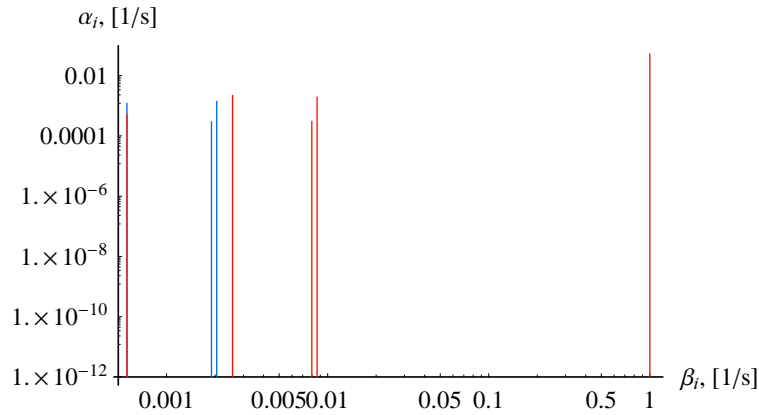
Lähteen [36, s. 1423] mukaan tutkimussarjassa 2 ROI-alueittaisten merkkiaineen distribuutiiovolyymien valvetilan ja anestesian väliset erot ovat -7,4

prosentista 21,6 prosenttiin. Seuraavaksi tarkastellaan, onko myös spektraalianalyysin tuottamissa tuloksissa on eroa valvetilan ja anestesian välillä, kuten pitäisi olla.

Taulukossa 3 ja kuvassa 16 on esitetty koehenkilön numero 7 hereillä normaalitilassa ollessa kuvatus $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimuksen oikean puoleisen frontaali- eli otsalohkon sisemmän osan datasta lasketun spektraalianalyysin tulos. Hereillä normaalitilassa ja anestesian aikana kuvatuista tutkimustuloksista laskettujen tulosspektrien erot ja yhtäläisyydet ovat havaittavissa pylväiden lukumäärissä ja sijainneissa: Tarkasteltavan koehenkilön oikean puoleisen frontaalilohkon sisemmän osan tuloksista laskettujen spektrien pylväiden lukumäärä, eli taustalla olevan lokeromallin lokeroiden minimimäärä, eroaa kahdella. Lisäksi ainoastaan ensimmäinen pylväs on samassa kohdassa ja suunnilleen saman korkuinen. Koehenkilön hereillä normaalitilassa ja anestesian aikana kuvatuista tutkimustuloksista spektraalianalyysin avulla lasketut merkkiaineen distribuutiovolyymit ovat $V_{D_{valve}} = 5,726$ ja $V_{D_{uni}} = 5,994$. Näin ollen voidaan päätellä, että tulosspektrien pylväiden lukumäärien, korkeuksien ja sijaintien eroista huolimatta tulosspektreistä laskettavissa merkkiaineen distribuutiovolyymit ovat tarkasteltavassa esimerkkitapauksessa samaa suuruusluokkaa. Tämä päätelmä ei kuitenkaan päde kaikkien tutkimussarjan 2 tulosspektriparien kohdalla, sillä useimmiten anestesian vaikutus on selvästi nähtävissä myös spektraalianalyysin avulla määritetyissä merkkiaineen distribuutiovolyymeissa.

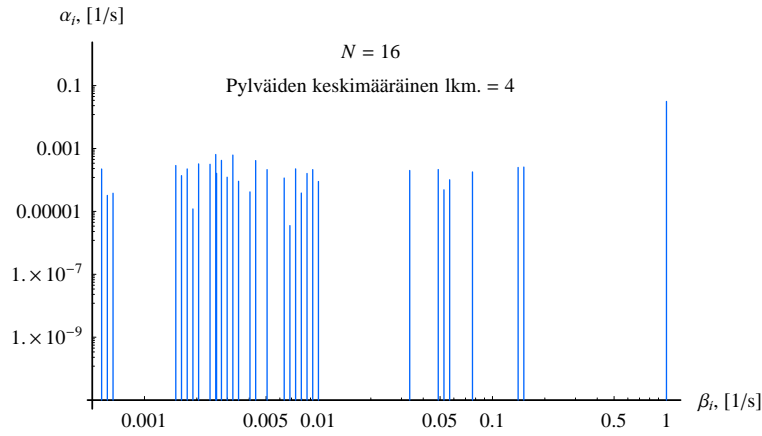
Taulukko 3: Koehenkilön numero 7 valveilla ja anestesian aikana mitatusta datasta lasketut oikean puoleisen frontaalilohkon sisemmän osan spektrit.

$\beta_{i_{valve}}, [1/s]$	$\alpha_{i_{valve}}, [1/s]$	$\beta_{i_{uni}}, [1/s]$	$\alpha_{i_{uni}}, [1/s]$
$5,673 \cdot 10^{-4}$	$5,104 \cdot 10^{-4}$	$5,673 \cdot 10^{-4}$	$1,223 \cdot 10^{-3}$
$2,568 \cdot 10^{-3}$	$2,201 \cdot 10^{-3}$	$1,899 \cdot 10^{-3}$	$2,965 \cdot 10^{-4}$
$7,970 \cdot 10^{-3}$	$3,040 \cdot 10^{-4}$	$2,048 \cdot 10^{-3}$	$1,417 \cdot 10^{-3}$
$8,595 \cdot 10^{-3}$	$1,942 \cdot 10^{-3}$		
1,000	$5,318 \cdot 10^{-2}$		

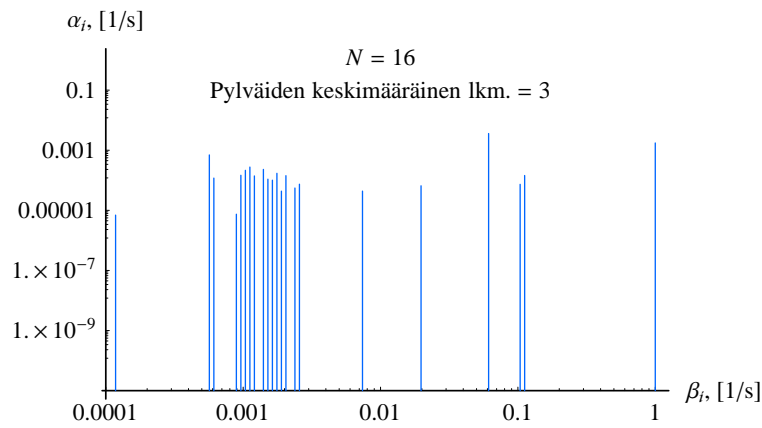


Kuva 16: Yhdistetty tulosspektri taulukossa 3 esitetyistä saman koehenkilön hereillä normaalitilassa (punainen) ja anestesian aikana (sininen) kuvatuista $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimuksista.

Kuvassa 17 on esitetty kuudentoista terveen hereillä olevan koehenkilön $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimuksen alueellisten kudoksen ja valtimoplasman aika-aktiivisuuskäyrien avulla laskettu caudatus dx -alueen keskiarvospektri. Kuvassa 18 on esitetty saman ROI-alueen keskiarvospektri samojen koehenkilöiden anestesian aikaisista $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimustuloksista. Tuloksen tulkinnan kannalta mielenkiintoisimmat osat ovat hereillä ja anestesian aikana olevien potilaiden tutkimustuloksissa varsin yhtenevät: molemmissa keskiarvospektreissä suurin $\beta_i = \beta_{100} = 1 \frac{1}{\text{s}}$ ja pienin $\beta_i = \beta_1 \approx 5,673 \cdot 10^{-4} \frac{1}{\text{s}}$ (kuvat 17 ja 18). Verivolyymin keskiarvot ovat $\bar{V}_{B_{valve}} = 0,0325 \frac{1}{\text{s}}$ ja $\bar{V}_{B_{uni}} = 0,00268 \frac{1}{\text{s}}$. Hereillä olevien koehenkilöiden tulosspektreissä on keskimäärin neljä pylvästä ja samojen henkilöiden anestesian aikaisista tutkimustuloksista lasketuissa tulosspektreissä on keskimäärin kolme pylvästä (kuvat 17 ja 18). Toisin sanoen aineistoa vastaavien lokeromallien plasmalokeroiden minimimäärissä on yhden ero. Lisäksi kuvista 17 ja 18 on havaittavissa eroja pylväiden sijainnissa ja korkeuksissa normaalitilan ja nukutuksen välillä, jotka saattavat vaikuttaa tulosspektristä pykälässä 4.2.3 kuvatulla tavalla johdettavien parametrien arvoihin.



Kuva 17: Alueen caudatus dx keskiarvospektri kuudentoista terveen hereillä olevan koehenkilön $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimustuloksista.



Kuva 18: Alueen caudatus dx keskiarvospektri kuudentoista terveen koehenkilön anestesian aikaisista $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimustuloksista.

Koehenkilöiden välillä on eroja ROI-alueen [^{11}C]flumazeniili-aineenvaihdunnan mallintamiseen tarvittavien lokeroiden minimimäärässä: esimerkiksi valvetilaa vastaavissa cerebellum sn -alueen tulosspektreissä on pylväitä kahdesta seitsemään. Laskettujen 640 tulosspektrin perusteella vaikuttaisi siltä, että nukutuksen aikaisissa tulosspektreissä on vähemmän pylväitä kuin valvetilan vastaavissa tulosspektreissä. Kaiken kaikkiaan lasketuista 320 anestesiatilaa vastaavasta tulosspektristä 170:ssä (53,1 %) on vain yksi pylväs, vaikka valvetilaa vastaavissa tulosspektreissä on useampia pylväitä.

Tutkimussarjaa 2 vastaavissa kahdenkymmenen ROI-alueen tulosspektreissä on yleisesti kasautuneita pylväitä: Normaalitilan datasta lasketuissa 320 tulosspektristä ainoastaan 38:ssä ei ole yhtään vierekkäistä pylväsparia. Tulosspektreistä 176:ssä on yksi vierekkäinen pylväspari, 95:ssä on kaksi vierekkäistä pylväsparia ja 11:sta on kolme vierekkäistä pylväsparia. Samojen koehenkilöiden anestesian aikaisesta datasta lasketuissa 320 tulosspektrissä 104:ssä on yksi vierekkäinen pylväspari, 25:ssä on kaksi vierekkäistä pylväsparia ja 1:ssä on kolme vierekkäistä pylväsparia. 190:ssä anestesian aikaisesta datasta lasketussa tulosspektrissä ei ole yhtään vierekkäistä pylväsparia. On kuitenkin syytä muistaa, että tulosspektrissä saattaa olla vain yksi pylväs. Tämä huomioiden vain 30:ssä anestesian aikaisessa tulosspektrissä, jossa on mahdollista olla vierekkäisiä pylväitä, ei niitä ole.

Pykälässä esitettyjen tulosten perusteella vaikuttaisi siis siltä, että spektraalianalyysin tuottamissa tuloksissa on eroa valvetilan ja anestesian välillä, kuten pitäisi olla. ROI-alueittaisten merkkiaineen distribuutiovolyymien valvetilan ja anestesian välisiä eroja tarkastellaan tarkemmin pykälässä 6.4.2.

6.4 Spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan avulla johdettujen merkkiaineen distribuutiovolyymien vertailu

Lähteessä [9, s. 333] on todettu, että kudosvastefunktio saadaan määritettyä erittäin tarkasti spektraalianalyysin avulla. Kuitenkin [^{11}C]flumazeniilia tarkasteltaessa merkkiaineen distribuutiovolyymi on pykälässä 4.2.3 esitellyistä parametreista ainoa PET-mallinnuksen kannalta kiinnostava. Niin-

pä pykälässä verrataan spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan käyttökelpoisuutta merkkiaineen distribuutiovolyymien määrittämiseen, vaikka pykälässä 5.4 on todettu spektraalianalyysiohjelman olevan herkkä plasmakäyrän sisältämälle kohinalle. Lähteen [9, s. 333] mukaan tämä herkkyys korostuu, kun määritettävän parametrin estimointiin tarvitaan datan ekstrapolointia. Merkkiaineen distribuutiovolyymien laskemisessa ekstrapoloidaan kudosvaste-funktiota äärettömällä aikavälillä (kaava (32)). Ohjelma, johon tämän tutkielman tuloksien laskemiseen käytetty spektraalianalyysiohjelma perustuu, on sama kuin lähteessä [9] käytetty.

6.4.1 Spektraalianalyysin tuloksista tutkimusmenetelmän toistettavuutta arvioivassa [¹¹C]flumazeniili-tutkimussarjassa

Joukon sisäinen korrelaatiokerroin (intraclass correlation coefficient) r_{ICC} on tutkimuksen toistettavuuden tarkastelussa usein käytetty tilastollinen parametri. Seuraavaksi tarkastellaan tapausta, jossa tietty koe on toistettu jokaiselle koehenkilölle kaksi kertaa. Oletetaan koehenkilöiden lukumäärän olevan N . Merkitään symbolilla x_i koehenkilöltä i ensimmäisen tutkimuksen aikana määritettyä arvoa ja symbolilla y_i toisen tutkimuskerran vastaavaa arvoa. Tällöin r_{ICC} on laskettavissa muuttujien x_i ja y_i parittaisten keskiarvojen \bar{z}_{x_i, y_i} ja varianssien σ_{x_i, y_i}^2 avulla seuraavasti: Lasketaan aluksi parittaisten keskiarvojen varianssi $\sigma_{\bar{z}_1, \bar{z}_2, \dots, \bar{z}_N}^2$ ja parittaisten varianssien keskiarvo $\bar{\sigma}_{\sigma_{x_1, y_1}^2, \sigma_{x_2, y_2}^2, \dots, \sigma_{x_N, y_N}^2}^2$. Lähteen [40] perusteella

$$r_{ICC} = \frac{2\sigma_{\bar{z}_{x_1, y_1}, \bar{z}_{x_2, y_2}, \dots, \bar{z}_{x_N, y_N}}^2 - \bar{\sigma}_{\sigma_{x_1, y_1}^2, \sigma_{x_2, y_2}^2, \dots, \sigma_{x_N, y_N}^2}^2}{2\sigma_{\bar{z}_{x_1, y_1}, \bar{z}_{x_2, y_2}, \dots, \bar{z}_{x_N, y_N}}^2 + \bar{\sigma}_{\sigma_{x_1, y_1}^2, \sigma_{x_2, y_2}^2, \dots, \sigma_{x_N, y_N}^2}^2}.$$

Joukon sisäinen korrelaatiokerroin kuvaa menetelmän luotettavuutta ja sen arvot kuuluvat välille $[-1, 1]$. Menetelmän minimiluotettavuus ($r_{ICC} = -1$) saavutetaan, kun $\sigma_{\bar{z}_{x_1, y_1}, \bar{z}_{x_2, y_2}, \dots, \bar{z}_{x_N, y_N}}^2 = 0$. Vastaavasti maksimiluotettavuus ($r_{ICC} = 1$) saavutetaan, kun $\bar{\sigma}_{\sigma_{x_1, y_1}^2, \sigma_{x_2, y_2}^2, \dots, \sigma_{x_N, y_N}^2}^2 = 0$. Toistettavuustutkimuksissa menetelmä, jonka tuottamista tuloksista laskettu r_{ICC} on suurin, on luotettavin [21, s. 571–572]. [28, s. 1111.]

Taulukko 4: Tutkimussarjan 1 datasta spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan avulla määritettyjen merkkiaineen distribuutiovolyyymien $r_{ICCLogan}$ ja r_{ICCSA} sisäiset korrelaatiokertoimet ROI-alueittain. Taulukossa on käytetty lyhen-teitä cau = caudatus, cer = cerebellum, cina = anteriorinen cingulus, cinp = posteriorinen cingulus, fro = frontaalilohko, occ = okkipitaalilohko, par = parietaalilohko, put = putamen, temp = temporaalilohko, tha = talamus ja whm = white matter.

ROI-alue	$r_{ICCLogan}$	r_{ICCSA}	ROI-alue	$r_{ICCLogan}$	r_{ICCSA}
cau dx	0,8017	0,8420	occ KA	0,8850	0,7502
cau sn	0,9644	0,8711	par dx	0,9095	0,7922
cau KA	0,9031	0,8740	par sn	0,9128	0,7958
cer dx	0,9672	0,8901	par KA	0,9125	0,7921
cer sn	0,9688	0,9147	pons	0,6745	0,4028
cer KA	0,9702	0,9019	put dx	0,7841	0,6417
cina dx	0,8342	0,8445	put sn	0,8893	0,6925
cina sn	0,8387	0,7513	put KA	0,8775	0,7025
cina KA	0,8377	0,7928	temp dx	0,9237	0,7649
cinp dx	0,8345	0,5764	temp sn	0,9346	0,8190
cinp sn	0,8232	0,5732	temp KA	0,9302	0,7959
cinp KA	0,8423	0,5638	tha dx	0,9062	0,8119
fro dx	0,8715	0,8013	tha sn	0,8218	0,6943
fro sn	0,9029	0,7906	tha KA	0,8967	0,7815
fro KA	0,8878	0,7989	whm dx	0,5083	-0,1126
occ dx	0,8925	0,7697	whm sn	0,5581	0,3140
occ sn	0,8794	0,7235	whm KA	0,6262	-0,1774

Spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan avulla määritettyjen merkkiaineen distribuutiovolyyymien vertailtavuuden vuoksi laskettiin tutkimussarjaa 1 vastaavista merkkiaineen distribuutiovolyyymeista sisäiset korrelaatiokertoimet $r_{ICCLogan}$ ja r_{ICCSA} ROI-alueittain (taulukko 4). Spektraalianalyysin tuloksista lasketut sisäiset korrelaatiokertoimet ovat välillä (-0,177; 0,915), sisäisten korrelaatiokertoimien keskiarvo on 0,674 ja keskihajonta 0,250. Logan-kuvaajan tuloksista laskettujen sisäisten korrelaatiokertoimien vastaavat arvot ovat (0,508; 0,970), 0,846 ja 0,110. Vaikka vain kahdel-

la ROI-alueella $r_{ICCSA} > r_{ICCLogan}$ (caudatus dx, anteriorinen cingulus dx), on loppuista 32 ROI-alueesta kymmenellä $r_{ICCLogan} - r_{ICCSA} < 0,1$, 15:llä $0,1 \leq r_{ICCLogan} - r_{ICCSA} < 0,2$ ja viidellä $0,2 \leq r_{ICCLogan} - r_{ICCSA} < 0,3$. Vain alueilla white matter dx ja white matter KA sisäisen korrelaatiokertoimen r_{ICCSA} arvot ovat todella paljon pienemmät kuin sisäisen korrelaatiokertoimen $r_{ICCLogan}$ arvot. Näillä alueilla Logan-kuvaajaa vastaavat korrelaatiokertoimien $r_{ICCLogan}$ arvot ovat positiivisia spektraalianalyysin vastaavien ollessa negatiivisia. Toisin sanoen spektraalianalyysin avulla määritetyt merkkiaineen distribuutiovolyymit vaikuttaisivat olevan kääntäen verrannollisia toisiinsa, vaikka käytetty data on peräisin toistettavuustutkimuksesta.

Edellisten tuloksien perusteella Logan-kuvaaja sopii käytettyä spektraalianalyysiohjelmaa paremmin merkkiaineen distribuutiovolyymien määrittämiseen. Syynä spektraalianalyysin pienempiin sisäisiin korrelaatiokertoimiin on todennäköisesti käytetyn implementaation herkkyyks plasmakäyrän sisältämälle kohinalle.

6.4.2 Anestesian vaikutukset spektraalianalyysin tuloksiin [^{11}C]-flumazeniili-tutkimuksessa

Tutkimussarjassa 2 on kuvattu 16 tervettä koehenkilöä ensin hereillä normaalitilassa ja sitten anestesian aikana. Tämän jälkeen on määritetty sekä spektraalianalyysin että Logan-kuvaajan avulla merkkiaineen distribuutiovolyymit 20 ROI-alueella. Tilastollisiin datan analysointimenetelmiin lukeutuvan *t-testin* (*t-test*) avulla voidaan verrata yhden muuttujan kahdessa ryhmässä saamien arvojen keskiarvoja toisiinsa. Tutkimussarja 2 on esimerkki niin sanotusta *parittaisesta mittauksesta*, koska jokainen koehenkilö on PET-kuvattu ennen anestesiaa ja anestesian aikana. Tämän vuoksi merkkiaineen distribuutiovolyymien $V_{D_{valve}}$ ja $V_{D_{uni}}$ vertailu *parittaisen t-testin* (*paired t-test*) avulla on mahdollista. Testin tavoitteena on selvittää ovatko 16 koehenkilön merkkiaineen distribuutiovolyymit $V_{D_{valve_1}}, V_{D_{valve_2}}, \dots, V_{D_{valve_{16}}}$ ja $V_{D_{uni_1}}, V_{D_{uni_2}}, \dots, V_{D_{uni_{16}}}$ todennäköisesti peräisin samasta jakautumasta ja ovatko keskiarvot $\bar{V}_{D_{valve}}$ ja $\bar{V}_{D_{uni}}$ todennäköisesti samat.

Oletetaan, että koehenkilöiden lukumäärä on n . Olkoon koehenkilöä i

vastaavan ensimmäisen mittauskerran arvo X_i ja toisen mittauskerran arvo Y_i . Lisäksi merkitään, että $\hat{X}_i = X_i - \bar{X}$ ja $\hat{Y}_i = Y_i - \bar{Y}$, missä \bar{X} on arvojen X_1, X_2, \dots, X_n keskiarvo ja \bar{Y} on arvojen Y_1, Y_2, \dots, Y_n keskiarvo. Tällöin parittaisen t -testin arvo

$$t = (\bar{X} - \bar{Y}) \sqrt{\frac{(n-1)n}{\sum_{i=1}^n (\hat{X}_i - \hat{Y}_i)^2}} \quad (85)$$

[27]. Parametrin t arvo voi olla positiivinen tai negatiivinen. Jos parametrin t arvo on likimäärin nolla, eivät ryhmien erot ole tilastollisesti merkitseviä. Parametrin t positiivisuuden perusteella voi päätellä, että ryhmän 1 arvot ovat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin ryhmän 2 arvot. Vastaavasti parametrin t arvon negatiivisuuden perusteella voi päätellä, että ryhmän 1 arvot ovat tilastollisesti merkitsevästi pienempiä kuin ryhmän 2 arvot. Kaavassa (85) on $n-1$ vapausastetta (degree of freedom) df , eli toisistaan riippumattonta parametria. Parametrin t arvon lisäksi t -testin tuloksista raportoidaan vapausaste ja havaittu merkitsevyytaso, eli todennäköisyys, jolla $t \approx 0$. Havaitun merkitsevyytason p arvot saadaan Studentin t -jakaumasta. [40]

Taulukon 5 tulokset vahvistavat pykälän 6.3.3 päätelmiä siitä, että spektraalianalyysin tuloksessa on havaittavissa [^{11}C]flumazeniilin sitoutumista kuvaavien lokeromallien erot normaalitilassa ja anestesian aikaina. Seuraavassa tulosten eroja pidetään tilastollisesti merkitsevinä, jos $p \leq 0,05$. Logan-kuvaajan avulla määritetystä merkkiaineen distribuutiovolyymeista anestesian aikaiset ovat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin valvetilaa vastaavat kaikilla muilla ROI-alueilla paitsi alueella white matter dx ja white matter sn. Alueella white matter dx Logan-kuvaajan avulla määritetyt anestesian aikaiset distribuutiovolyymit ovat tilastollisesti merkitsevästi pienempiä kuin valvetilaa vastaavat. Spektraalianalyysin avulla lasketuista merkkiaineen distribuutiovolyymeista kahdeksalla ROI-alueella anestesian aikaiset ovat tilastollisesti merkitsevästi pienempiä kuin valvetilaa vastaavat. Kuudella ROI-alueella spektraalianalyysin avulla määritetyistä merkkiaineen distribuutiovolyymeista anestesian aikaiset ovat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin valvetilaa vastaavat.

Taulukosta 5 on havaittavissa spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan

avulla määritettyjen merkkiaineen distribuutiovolyymien eroavaisuuksia. ROI-alueilla okkipitaalilohko eli takaraivon lohko dx, okkipitaalilohko sn, parietaalilohko eli pääläen lohko dx, parietaalilohko sn, temporaali- eli ohimo-lohkon etuosa dx, temporaalilohkon takaosa dx, temporaalilohkon takaosa sn ja white matter dx spektraalianalyysin avulla määritetyistä merkkiaineen distribuutiovolyymeista unenaikaiset ovat tilastollisesti merkitsevästi pienempiä kuin valvetilaa vastaavat. Näistä ROI-alueista kaikilla muilla paitisi alueella white matter dx Logan-kuvaajan avulla määritetyistä merkkiaineen distribuutiovolyymeista unenaikaiset ovat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin valvetilaa vastaavat. Näillä alueilla spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan avulla määritetyt merkkiaineen distribuutiovolyymit eroavat toisistaan käytännön kannaltakin merkittävästi. Tutkielmassa esitettyjen tulosten perusteella ei kuitenkaan pystytä kumman kohinaherkän menetelmän avulla määritetyt tulokset ovat parempia. Muistetaan kuitenkin, että spektraalianalyysin avulla anestesian aikaisesta datasta kyettiin erottamaan usein vain yksi lokero. Niinpä voidaan pohtia sitä, että johtuvatko käänteiset tulokset spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan välillä siitä, että spektraalianalyysin avulla ei kyetty erottamaan riittävää määrää lokeroita. Toisaalta jokaisen parametrin t arvon laskemiseen käytettiin ainoastaan kuuttatoista tulosparia. Tämä on tilastollisen menetelmän tuottamien tuloksien luotettavuuden kannalta liian vähän.

Taulukko 5: Valvetilaa ja anestesiaa vastaavia merkkiaineen distribuutiovolyymeja vertailevien t -testien tulokset ROI-alueittain. Sarakkeissa t_{Logan} ja p_{Logan} on esitetty tutkimussarjan 2 datasta Logan-kuvaajan avulla määritetyistä merkkiaineen distribuutiovolyymeista lasketut kaavan (85) arvot ja havaitut merkitsevyytasot. Sarakkeissa t_{SA} ja p_{SA} on esitetty vastaavat tiedot, kun merkkiaineen distribuutiovolyymit on määritetty spektraalianalyysiä käyttäen. Vapausaste on kaikissa 15. Taulukossa on käytetty lyhenheitä cau = caudatus, cer = cerebellum, fra = frontaalilohkon etuosa, frm = frontaalilohkon sisempi osa, occ = okkipitaalilohko, par = parietaalilohko, ta = temporaalilohkon etuosa, tp = temporaalilohkon takaosa ja whm = white matter.

ROI-alue	t_{Logan}	t_{SA}	p_{Logan}	p_{SA}
cau dx	-6,514	-7,124	$1 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-6}$
cau sn	-5,941	-5,829	$3 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$
cer dx	-4,788	-4,114	0,0002	0,0009
cer sn	-5,006	-3,989	0,0002	0,001
fra dx	-4,431	1,218	0,0005	0,2
fra sn	-4,727	1,540	0,0003	0,1
frm dx	-5,913	1,022	$3 \cdot 10^{-5}$	0,3
frm sn	-3,731	1,173	0,0020	0,3
occ dx	-3,065	2,467	0,008	0,03
occ sn	-3,535	3,042	0,003	0,008
par dx	-3,657	2,420	0,0023	0,03
par sn	-3,905	2,329	0,001	0,03
pons	-2,349	-2,767	0,03	0,01
ponsa	-2,277	-2,738	0,04	0,02
ta dx	-4,191	2,492	0,0008	0,02
ta sn	-4,150	1,703	0,0009	0,1
tp dx	-3,423	2,711	0,004	0,02
tp sn	-4,385	2,294	0,0005	0,04
whm dx	2,091	2,186	0,05	0,05
whm sn	-1,114	-0,765	0,3	0,5

6.4.3 Vasenta ja oikeaa aivopuoliskoa vastaavien merkkiaineen distribuutiovolyymien vertailu

Terveitä koehenkilöitä tarkasteltaessa on luonnollista, että saman ROI-alueen eri aivopuoliskoilta mitatut arvot ja niistä edelleen johtavien parametrien arvot ovat samankaltaisia. Tämän vuoksi tutkielmassa verrataan seuraavaksi spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan avulla määritettyjä oikeaa ja vasenta aivopuoliskoa vastaavia merkkiaineen distribuutiovolyymeja toisiinsa ROI-alueittain. Tavoitteena on selvittää kumman menetelmän avulla johdetuissa merkkiaineen distribuutiovolyymeissa on selvemmin havaittavissa oikean ja vasemman aivopuoliskon samankaltaisuus. Menetelmien vertailu toteutetaan pykälässä 6.4.1 määritettyä joukon sisäistä korrelaatiokerrointa käyttäen. Pykälän 6.4.1 merkintöjä käyttäen symboli x_i on korvattava koehenkilön i vasenta aivopuoliskoa vastaavaa merkkiaineen distribuutiovolyymia tutkimuskerralla j tarkoittavalla symbolilla x_{ij} . Vastaavasti symboli y_i on korvattava koehenkilön i oikeaa aivopuoliskoa vastaavaa merkkiaineen distribuutiovolyymia tutkimuskerralla j tarkoittavalla symbolilla y_{ij} .

Tutkimussarjan 1 datasta lasketut tulokset on esitetty taulukossa 6. Joukon sisäisiä korrelaatiokertoimia vertailemalla havaitaan, että $r_{ICC_{SA}} > r_{ICC_{Logan}}$ kuudessa tapauksessa yhdestätöistä. Lopuissa viidessä tapauksessa $r_{ICC_{SA}} < r_{ICC_{Logan}}$. Ainoastaan yhdellä ROI-alueella (whm) lasketut joukon sisäiset korrelaatiokertoimet eivät kerro menetelmän hyvästä luotettavuudesta ($r_{ICC_{Logan}} = 0,2395$; $r_{ICC_{SA}} = 0,1263$). Muilla kymmenellä ROI-alueella sekä $r_{ICC_{SA}}$ että $r_{ICC_{Logan}}$ ovat melko lähellä menetelmän maksimiluotettavuutta 1. Joukon sisäisten korrelaatiokertoimien keskiarvot ovat $\bar{r}_{ICC_{Logan}} = 0,8644$ ja $\bar{r}_{ICC_{SA}} = 0,8539$. Edellisten tulosten nojalla sekä sekä spektraalianalyysi että Logan-kuvaaja vaikuttavat aivopuoliskojen samankaltaisuuden kannalta olevan melko luotettavia menetelmiltä merkkiaineen distribuutiovolyymien määrittämiseen. Keskiarvojen perusteella Logan-kuvaaja näyttäisi olevan hieman luotettavampi menetelmä. Toisaalta taas spektraalianalyysi oli kerran useammin luotettavampi. Käytännön kannalta tämän tarkastelun tuloksien kaltaiset menetelmien eroavuudet ovat merkityksettömiä. On kuitenkin syytä muistaa, että vertailussa on käytetty merkkiai-

neen ditribuutiiovolyymeja ainoastaan yhdeltätoista ROI-alueelta alkioden $x_{ij}, i \in \{1, 2, \dots, 8\}, j \in \{1, 2\}$, lukumäärän ollessa 16.

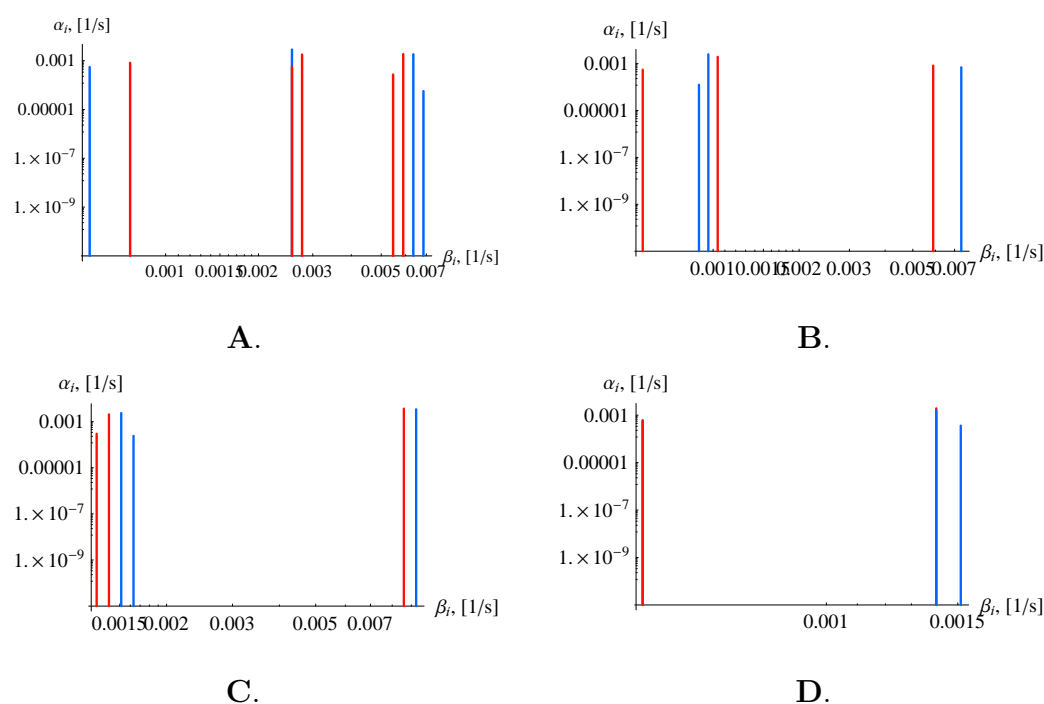
Taulukko 6: Spektraalianalyysin ja Logan-kuvaajan sopivuuden arviointi merkkiaineen ditribuutiiovolyymien määrittämisen: vasenta (sinister, sn) ja oikeaa (dexter, dx) aivopuoliskoa vastaavien joukon sisäisten korrelaatioker-toimien vertailu tutkimussarjan 1 datalla. Taulukossa on käytetty lyhenteitä cau = caudatus, cer = cerebellum, cina = anteriorinen cingulus, cinp = pos-teriorinen cingulus, fro = frontaalilohko, occ = okkipitaalilohko, par = parie-taalilohko, put = putamen, temp = temporaalilohko, tha = talamus ja whm = white matter.

ROI-alueet	$r_{ICC_{Logan}}$	$r_{ICC_{SA}}$
cau sn – cau dx	0,9343	0,9616
cer sn – cer dx	0,9884	0,9904
cina sn – cina dx	0,8454	0,8650
cinp sn – cina dx	0,9011	0,8884
fro sn – fro dx	0,9711	0,9743
occ sn – occ dx	0,9280	0,9335
par sn – par dx	0,9688	0,9757
put sn – put dx	0,8829	0,8380
temp sn – temp dx	0,9647	0,9616
tha sn – tha dx	0,8838	0,8779
whm sn – whm dx	0,2395	0,1263

6.5 Plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksien ekstrapoloinnin vaikutuksesta tulosspektriin

Spektraalianalyysiohjelman syötteeltä vaaditaan, että sif-tiedoston sisältämä viimeinen freimin loppuaika on pienempi kuin viimeinen if-tiedoston sisältämä mittaushetki, jolloin plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuudet on mitattu. Tämä ehto ei ollut suoraan voimassa neljässä tutkimussarjan 2 tapauksessa: hereillä normaalitilassa olleen koehenkilön numero 2 caudatus dx -alueen tutkimuksessa, koehenkilön numero 13 cdd All -alueen anestesi-

an aikaisessa tutkimuksessa ja koehenkilön numero 1 caudatus dx -alueen kummassakaan tutkimuksessa. Niinpä spektraalianalyysi on laskettu aluksi näissä neljässä tapauksessa ensin siten, että sif-tiedostoista on poistettu niin monta riviä, että edellä mainittu ehto on voimassa. Tämän jälkeen laskut on toistettu käyttäen syötetiedostoja, joissa plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksia on ekstrapoloitu, kunnes freimin loppuaikaa koskeva ehto on voimassa. Tulokset on esitetty kuvassa 19.



Kuva 19: Ekstrapoloinnin vaikutus spektraalianalyysin tulokseen neljässä tapauksessa. Sinisellä piirretyt tulokset on laskettu suoraan $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimussarjan 2 datalla. Punaisella piirretyt tulokset on laskettu datalla, jossa $[^{11}\text{C}]$ flumazeniili-tutkimustuloksien plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksia on ekstrapoloitu, kunnes niiden mittaushetki on suurempi kuin viimeinen freimin loppuaika.

Pykälässä 5.4 mainitut syötetiedostojen ekstrapoloinnin ongelmat ovat havaittavissa myös kuvassa 19. Ekstrapolointi aiheuttaa poikkeamia spekt-

raalianalyysin tulokseen pylväiden lukumäärässä, eli siis taustalla olevan lokeromallin kuvaamiseen tarvittavien lokeroiden minimimäärässä: Suoraan [¹¹C]flumazeniili-tutkimustuloksien datalla lasketuihin tulosspektreihin verrattuna ekstrapolointi aiheuttaa kuvassa 19.A yhden pylvään enemmän ja kuvassa 19.D yhden pylvään vähemmän. Lisäksi kaikissa kuvissa 19.A–19.D on havaittavissa sekä pylväiden paikan että korkeuden muutoksia, jotka saattavat vaikuttaa spektraalianalyysin tuloksesta johdettavien parametrien arvoihin.

Taulukossa 7 on esitetty edellä tarkasteltujen neljän [¹¹C]flumazeniili-tutkimustapauksen merkkiaineen distribuutiovolyymit sekä spektraalianalyysin avulla määritettynä että Logan-kuvaajan avulla määritettynä. Sarakkeen V_D arvot vastaavat spektraalianalyysin tuloksia, kun syötteenä on käytetty sif-tiedostoja, joista on poistettu rivejä. Sarakkeen $V_{D_{ekstr}}$ arvot vastaavat spektraalianalyysin tuloksia, kun syötteenä on käytetty sif-tiedostoja, joissa plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksia on ekstrapoloitu. Sarakkeen $V_{D_{Logan}}$ arvot vastaavat Logan-kuvaajan avulla määritettyjä merkkiaineen distribuutiovolyymejä, kun syötetiedostoina on käytetty alkuperäisiä dft- ja ap.pure-tiedostoja, joista spektraalianalyysin syötetiedostot on muodostettu. Sarakkeiden arvoja vertailemalla havaitaan, että erot parametrien V_D , $V_{D_{ekstr}}$ ja $V_{D_{Logan}}$ arvojen välillä ovat vähäisiä. Lisäksi neljästä tarkasteltavasta tapauksesta kahdessa $|V_D - V_{D_{Logan}}| < |V_{D_{ekstr}} - V_{D_{Logan}}|$ (taulukon 7 2. ja 3. rivi) ja kahdessa $|V_D - V_{D_{Logan}}| > |V_{D_{ekstr}} - V_{D_{Logan}}|$ (taulukon 7 1. ja 4. rivi). Näin ollen voidaan todeta, että vaikka kuvassa 19 on havaittavissa eroja neljän tarkasteltavan tulosspektrin välillä, niin silti erot näistä tulosspektreistä johdetuissa merkkiaineen distribuutiovolyymeissä eivät ole merkittäviä.

Taulukko 7: Ekstrapoloinnin vaikutus spektraalianalyysin tuottamaan merkkiaineen distribuutiovolyymiin kuvan 19 neljässä tapauksessa. Toisen sarakkeen arvot on laskettu suoraan [^{11}C]flumazeniili-tutkimussarjan 2 tuloksien datalla. Kolmannen sarakkeen arvot on laskettu datalla, jossa tutkimussarjan 2 tuloksien plasman ja kokoveren merkkiainepitoisuuksia on ekstrapoloitu, kunnes niiden mittaushetki on suurempi kuin viimeinen freimin loppuaika. Neljännessä sarakkeessa on esitetty Logan-kuvaajan avulla määritetyt merkkiaineen distribuutiovolyymit.

tunnus	V_D	$V_{D_{ekstr}}$	$V_{D_{Logan}}$
A	2,370	2,290	2,228
B	2,826	2,982	2,756
C	2,063	2,114	2,010
D	2,441	2,428	2,326

7 Vyörytysmenetelmän käyttö spektraalianalyysissä

Pykälässä kerrotaan vyörytys- eli bootstrap-menetelmään perustuvista tavoista, joiden avulla voidaan muodostaa alkuperäisestä datasta syöte. Tavoitteena on estimoida spektraalianalyysin parametrien ja niistä johdettujen funktioiden tilastollisia ominaisuuksia, kuten vinoutta ja luottamusvälejä. Pykälän teoriaosuudet perustuvat lähteeseen [45, s. 1213–1215, 1220–1222].

7.1 Vyörytysmenetelmän soveltamisesta spektraalianalyysin tulosvektoriin

Useimmiten parametrin epävarmuutta estimoitaessa käytetään apuna mittausdatan virheiden tilastollisia ominaisuuksia. Tällöin mittausdatan virheiden tilastollisten ominaisuuksien perusteella johdetaan tarvittavat tarkasteltavan parametrin tilastollisia ominaisuuksia kuvaavat kaavat. Tällaisen estimoinnin rajoituksena on, että siihen vaaditaan monia kohinan jakautumaan liittyviä ominaisuuksia. Esimerkiksi virheiden on oltava eri ajanhetkinä toisistaan riippumattomia, normaalijakautuneita ja niiden varianssin on oltava tunnettu. PET-tutkimuksissa nämä oletukset eivät ole aina voimassa.

Vyörytys- eli *bootstrap-menetelmä* on kehitetty parametrien epävarmuuden estimointiin, kun kohinan jakautumaa ei tunneta. Menetelmän taustalla on ajatus, että datajoukko ei ole ainoastaan mittaustulos populaatiosta, vaan myös ainoa ja paras saatavilla oleva arvio todellisesta populaatiosta. Näin ollen estimaatin vaihtelevuus voidaan laskea numeerisesti toistamalla algoritmia käyttäen syötteenä alkuperäisestä datasta termien järjestys-

tä palauttaen vaihtamalla aikaansaattua aineistoa. Seuraavaksi tarkastellaan kahta vyörytykseen perustuvaa tapaa, joiden avulla voidaan muodostaa alkuperäisestä datasta syöte.

7.1.1 Mittausvirheiden vyörytys

Oletetaan, että kaikkien mittauksien virheet ovat samoin jakautuneita ja niillä on sama varianssi. Näistä oletuksista johtuen seuraavaksi esitettävä menetelmä ei sovi käytettäväksi PET-datalla, mutta havainnollistaa yksinkertaisuudessaan vyörytysmenetelmää hyvin. Olkoon kaikilla $j \in \{1, 2, \dots, l\}$ painottomat mittausvirheet

$$\varepsilon_j = C_{obs}(T_j) - \hat{C}(T_j) = C_{obs}(T_j) - \sum_{i=0}^n \hat{\alpha}_i \int_0^{T_j} C_P(t) e^{-\beta_i(T_j-t)} dt. \quad (86)$$

Kaavassa (86) $\hat{\alpha} = [\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \dots, \hat{\alpha}_n]^T$ tarkoittaa spektraalianalyysin tuloksena saatua vektoria ja $\hat{C}(T_j)$ tämän vektorin arvoilla laskettua kudoksen aika-aktiivisuusfunktiota hetkellä T_j .

Vyörytys aloitetaan muodostamalla alkuperäisestä datasta termien järjestystä vaihtamalla havainto

$$\tilde{C}_{obs}(T_j) = \hat{C}(T_j) + \tilde{\varepsilon}_j, \quad j \in \{1, 2, \dots, l\}.$$

Alkuperäisestä mittausvirhevektorista satunnaisesti valitut alkioit muodostavat vyörytetyn mittausvirhevektorin. Jos alkuperäiset mittausvirheet ovat $[\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4, \varepsilon_5, \varepsilon_6, \varepsilon_7, \varepsilon_8]^T$, niin vyöryttämällä saatavat mittausvirheet voivat olla esimerkiksi

$$[\tilde{\varepsilon}_1 = \varepsilon_5, \tilde{\varepsilon}_2 = \varepsilon_1, \tilde{\varepsilon}_3 = \varepsilon_7, \tilde{\varepsilon}_4 = \varepsilon_2, \tilde{\varepsilon}_5 = \varepsilon_7, \tilde{\varepsilon}_6 = \varepsilon_3, \tilde{\varepsilon}_7 = \varepsilon_5, \tilde{\varepsilon}_8 = \varepsilon_4]^T. \quad (87)$$

Vektorista (87) on selvästi havaittavissa, että termien järjestystä vaihdetaan palauttaen, sillä alkio ε_7 esiintyy kaksi kertaa.

Vyörytystä jatketaan laskemalla spektraalianalyysi syötteellä

$$\tilde{C}_{obs} = [\tilde{C}_{obs}(T_1), \tilde{C}_{obs}(T_2), \dots, \tilde{C}_{obs}(T_l)]^T.$$

Merkitään tuloksena saatua vektoria symbolilla $\tilde{\alpha}^{(1)}$. Kun edellä kuvattua vyörytysprosessia toistetaan $k > 100$ kertaa, saadaan tulosvektoreista muodostettua $k \times n$ -matriisi, jonka rivin i muodostaa vektori $\tilde{\alpha}^{(i)}$, $i \in \{1, 2, \dots, k\}$. Lopuksi vektoreista $\tilde{\alpha}^{(i)}$ muodostetaan keskiarvovektori

$$\tilde{\alpha} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \tilde{\alpha}^{(i)}. \quad (88)$$

7.1.2 Vyörytys ryhmittäin

Oletetaan, että havainnot voidaan ryhmitellä varianssinsa mukaan siten, että samaan joukkoon kuuluvilla mittaustuloksilla on keskenään likimäärin sama varianssi. Näin ryhmitellylle datalle on luonnollista suorittaa vyörytys kullekin joukolle erikseen.

Oletetaan, että w_1, w_2, \dots, w_l ovat hetkillä T_1, T_2, \dots, T_l suoritettujen mittausten keskihajontoihin $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_l$ verrannolliset painot. Olkoon $\hat{\alpha} = [\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \dots, \hat{\alpha}_n]^T$ kyseisillä painoilla lasketun spektraalianalyysin tulosvektori ja

$$\mathbf{r} = [r_1, r_2, \dots, r_l]^T = \left[\frac{\varepsilon_1}{w_1}, \frac{\varepsilon_2}{w_2}, \dots, \frac{\varepsilon_l}{w_l} \right]^T$$

painotettu mittausrvirhevektori, kun ε_j , $j \in \{1, 2, \dots, l\}$, on määritelty kaavassa (86).

Vyörytys aloitetaan muodostamalla kaikilla $j \in \{1, 2, \dots, l\}$ havainto

$$\tilde{C}_{obs}(T_j) = \hat{C}(T_j) + w_j \tilde{r}_j = \sum_{i=0}^n \hat{\alpha}_i \int_0^{T_j} C_P(t) e^{-\beta_i(T_j-t)} dt + w_j \tilde{r}_j. \quad (89)$$

Kaavassa (89) termit \tilde{r}_j vastaavat alkuperäisestä painotetusta mittausrvirhevektorista vyöryttämällä aikaansaadun vektorin alkioita. Vyörytysprosessia jatketaan pykälän 7.1.1 viimeisessä kappaleessa kuvatulla tavalla.

7.2 Vyörytysmenetelmän soveltaminen spektraalianalyysillä määritettyjen parametrien tilastollisten ominaisuuksien estimointiin

Pykälä aloitetaan tarkastelemalla, miten pykälässä 7.1 kuvatun vyörytysmenetelmän avulla voidaan arvioida spektraalianalyysin tulosvektorin vinoutta. Tämän jälkeen edetään tarkastelemaan spektraalianalyysin tulosvektorin mielivaltaisen alkion prosenttipisteiden estimointia. Prosenttipisteen avulla johdetaan spektraalianalyysin tulosvektorin alkion luottamusvälit. Lopuksi tarkastellaan, miten edellä käsitellyt tilastolliset ominaisuudet voidaan johtaa mielivaltaiselle spektraalianalyysin tulosvektorista johdetulle parametrille.

7.2.1 Spektraalianalyysin tulosvektorin vinouden estimointi

Spektraalianalyysin tulosvektoria $\hat{\alpha} = [\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \dots, \hat{\alpha}_n]^T$ voidaan pitää yhtenä satunnaisvektorin realisaationa ja jokaista vektorin alkioita $\hat{\alpha}_i$ yhtenä satunnaismuuttujan realisaationa. Satunnaismuuttujien $\hat{\alpha}_i$, $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, tuntemattomien tiheysfunktioiden $f(\hat{\alpha}_i)$ oletetaan olevan määriteltyjä koko välillä $[0, \infty]$. Seuraavaksi tarkastellaan, miten vektorin $\hat{\alpha}$ ja sen alkioiden $\hat{\alpha}_i$, $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, jakautumien ominaisuuksia voidaan arvioida vyörytysmenetelmän avulla.

Määritelmä 7.1. Oletetaan, että kaavassa (29) määritetyn kohinan ε_j tuntematon kertymäfunktio on F . Tällöin vektorin α estimaatin $\hat{\alpha}$ *vinous* on

$$\gamma_{\hat{\alpha}} = E_F(\hat{\alpha}) - \alpha.$$

Tässä $E_F(\hat{\alpha})$ tarkoittaa kohinan ε_j kertymäfunktiota F käyttäen laskettua estimaatin $\hat{\alpha}$ odotusarvoa.

Spektraalianalyysissä parametrien α_i , $i \in \{0, 1, \dots, n\}$ positiivisuusehdoista saattaa seurata vinoutta tulosvektorin alkioiden $\hat{\alpha}_i$, $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, kertymäfunktioihin. On selvää, että vinoutta ei kyetä laskemaan määritelmän 7.1 tavalla, koska α ja F ovat tuntemattomia. Niinpä vinoutta on estimoitava.

Merkitään pykälien 7.1.1 ja 7.1.2 tapaan vyörytysmenetelmän avulla laskettuja vektorin $\hat{\alpha}$ estimaatteja symbolein $\tilde{\alpha}^{(i)}$ ja kaavassa (86) määritellyn

kohinan ε_j kertymäfunktiota symbolilla \hat{F} . Kun oletetaan, että vektorin α estimaatissa $\hat{\alpha}$ on vinoutta, on myös vektorin $\hat{\alpha}$ estimaateissa $\tilde{\alpha}^{(i)}$ vinoutta. Toisin sanoen

$$E_{\hat{F}}(\tilde{\alpha}^{(i)}) \neq \hat{\alpha}. \quad (90)$$

Kaavan (90) nojalla erotusta $E_{\hat{F}}(\tilde{\alpha}^{(i)}) - \hat{\alpha}$ voidaan käyttää vektorin $\hat{\alpha}$ vinouden estimoinnissa. Edelleen, $E_{\hat{F}}(\tilde{\alpha}^{(i)})$ on yhtä suuri kuin kaavassa (88) määritelty keskiarvovektori $\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \tilde{\alpha}^{(i)}$. Näin ollen spektraalianalyysin tulosvektorin $\hat{\alpha}$ vinouden $\gamma_{\hat{\alpha}}$ estimaatiksi saadaan

$$\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}} = E_{\hat{F}}(\tilde{\alpha}^{(i)}) - \hat{\alpha} = \left(\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \tilde{\alpha}^{(i)} \right) - \hat{\alpha} = \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}. \quad (91)$$

Estimaattien $\tilde{\alpha}^{(i)}$ lukumäärän k kasvaessa empiirinen jakautuma \hat{F} lähestyy datan sisältämän kohinan todellista jakautumaa F . Näin ollen estimaatti $\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}$ lähestyy asymptoottisesti todellista vinoutta $\gamma_{\hat{\alpha}}$ lukumäärän k kasvaessa. Lukumäärän k ollessa riittävän suuri, pätee

$$E_{\hat{F}}(\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}) = E_F(\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}) = \gamma_{\hat{\alpha}}. \quad (92)$$

Määritellään kaavan (91) avulla vinouden suhteen korjattu estimaatti

$$\tilde{\alpha}' = \hat{\alpha} - \hat{\gamma}_{\hat{\alpha}} = \hat{\alpha} - (\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}) = 2\hat{\alpha} - \tilde{\alpha}. \quad (93)$$

Oletetaan, että estimaattien $\tilde{\alpha}^{(i)}$ lukumäärä k on riittävän suuri. Tällöin määritelmän 7.1 ja kaavojen (90–93) nojalla

$$\begin{aligned} E_F(\tilde{\alpha}') &= E_F(\hat{\alpha} - \hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}) \\ &= E_F(\hat{\alpha}) - E_F(\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}) \\ &= E_F(\hat{\alpha}) - E_{\hat{F}}(\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}) \\ &= E_F(\hat{\alpha}) - \gamma_{\hat{\alpha}} \\ &= E_F(\hat{\alpha}) - (E_F(\hat{\alpha}) - \alpha) \\ &= \alpha. \end{aligned} \quad (94)$$

Kaavan (94) mukaan lukumäärän k ollessa riittävän suuri vektorin α estimaatissa $\tilde{\alpha}'$ ei ole vinoutta. Edellä kuvatun numeerisen estimaatin vinouden korjaamismenetelmän ongelmana on siitä aiheutuva estimaatin varianssin kasvu.

7.2.2 Spektraalianalyysin tulosvektorin alkion jakauman prosenttipisteiden estimointi

Kaavassa (29) määritetyn kohinan ε_j kertymäfunktion $F_{\varepsilon_j}(x) = P_F(\varepsilon_j \leq x)$ avulla voidaan määrittellä mille tahansa luvulle $\rho \in [0, 1]$ ρ -prosenttipiste (percentile)

$$p(\hat{\alpha}_i, \rho) = \{a | P_F(\hat{\alpha}_i < a) = \rho\}. \quad (95)$$

Toisin sanoen estimaatti $\hat{\alpha}_i$ on 100ρ prosentissa tapauksista pienempi kuin $p(\hat{\alpha}_i, \rho)$. Prosenttipistettä $p(\hat{\alpha}_i, \rho)$ ei voida määrittää kaavan (95) avulla analyttisesti, jos kertymäfunktio F_{ε_j} on tuntematon. Tällöin vyörytysmenetelmällä lasketun spektraalianalyysin tulosvektorin alkion $\hat{\alpha}_i$ jakautuman avulla voidaan laskea havaitun kohinan kertymäfunktion estimaatti \hat{F}_{ε_j} .

Olkoon $[\tilde{\alpha}_i^{(1)}, \tilde{\alpha}_i^{(2)}, \dots, \tilde{\alpha}_i^{(k)}]^T$ pykälässä 7.1 kuvatulla tavalla muodostetun vyörytysprosessin tulosvektorit sisältävän $k \times n$ -matriisin sarake i . Oletetaan, että vektori $[\tilde{\alpha}_i^{(1)}, \tilde{\alpha}_i^{(2)}, \dots, \tilde{\alpha}_i^{(k)}]^T$ on järjestetty siten, että $\tilde{\alpha}_i^{(1)} \leq \tilde{\alpha}_i^{(2)} \leq \dots \leq \tilde{\alpha}_i^{(k)}$. Nyt

$$\tilde{p}(\hat{\alpha}_i, \rho) = \{a | P_{\hat{F}}(\hat{\alpha}_i < a) = \rho\} = \tilde{\alpha}_i^{(X)},$$

missä X on lähimpään kokonaislukuun pyöristetty tulon ρk arvo. Yhdistäen tämä kaavaan (91) saadaan, että

$$\tilde{p}(\hat{\alpha}_i, \rho) = \max \left\{ 0, \tilde{\alpha}_i^{(X)} - [\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}]_i \right\} = \max \left\{ 0, \tilde{\alpha}_i^{(X)} - (\tilde{\alpha}_i - \hat{\alpha}_i) \right\}. \quad (96)$$

Kaavaa (96) voidaan käyttää kaavan (95) estimaattina. Estimaattien lukumäärän k on oltava sitä suurempi mitä tarkempi kertymäfunktion estimaatti halutaan. Toisin sanoen mitä lähempänä parametri ρ on jakautuman ääriarvoja 0 ja 1 sitä suurempi k vaaditaan.

Vähennettäessä estimaatin $\hat{\alpha}_i$ vinoutta kaavan (93) tapaan vähentämällä siitä vinous $\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}$, tapahtuu estimaatin $\hat{\alpha}_i$ jakautuman siirtyminen. Tämän vuoksi myös kaavaa (96) on muokattava seuraavasti

$$\tilde{p}'(\hat{\alpha}_i, \rho) = \max \left\{ 0, \tilde{\alpha}_i^{(X)} - 2[\hat{\gamma}_{\hat{\alpha}}]_i \right\} = \max \left\{ 0, \tilde{\alpha}_i^{(X)} - 2(\tilde{\alpha}_i - \hat{\alpha}_i) \right\}.$$

7.2.3 Spektraalianalyysin tulosvektorin alkion luottamusvälien määrittäminen

Spektraalianalyysin todellisten parametrien α_i , $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, estimaattien $\hat{\alpha}_i$ tarkkuutta voidaan arvioida muodostamalla kullekin tulosvektorin alkion $\hat{\alpha}_i$ luottamusväli. Tällainen *kaksipuolinen luottamusväli* (two-sided confidence interval) voidaan muodostaa laskemalla kaavan (96) avulla alaraja (lower bound) $\alpha_{iL} = p(\hat{\alpha}_i, (1 - \rho)/2)$ ja yläraja (upper bound) $\alpha_{iU} = p(\hat{\alpha}_i, (1 + \rho)/2)$, joiden välissä on 100ρ prosenttia estimaatin $\hat{\alpha}_i$ jakautumasta. Kuten pykälässä 7.2.2 todettiin, prosenttipisteitä $p(\hat{\alpha}_i, (1 + \rho)/2)$ ja $p(\hat{\alpha}_i, (1 - \rho)/2)$ ei voi määrittää kaavan (95) avulla analyttisesti. Ne on esitettävä kaavan (96) tapaan vyörytysmenetelmän avulla.

Spektraalianalyysin parametrien positiivisuusehdon vuoksi voidaan alarajana käyttää myös arvoa 0, jolloin estimaatin $\hat{\alpha}_i$ *toispuoleiseksi luottamusväliksi* (one-sided confidence interval) saadaan $[0, \tilde{p}(\hat{\alpha}_i, \rho)]$. Seuraavat esimerkit havainnollistavat toispuoleisen luottamusvälin määrittämistä.

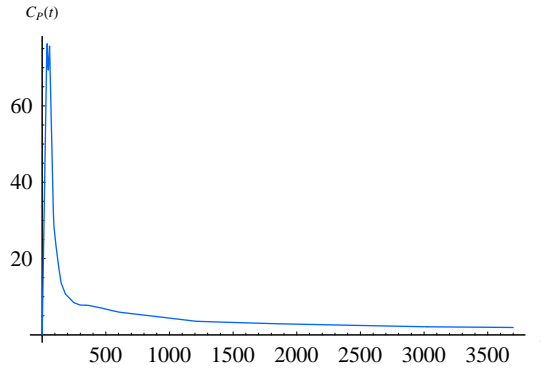
Esimerkki 7.1. Tarkastellaan tapausta, jossa halutaan määrätä toispuoleinen luottamusväli, johon 95 prosenttia estimaatin $\hat{\alpha}_i$ jakautumasta kuuluu. Oletetaan pykälässä 7.1 kuvatulla tavalla muodostetun vyörytysprosessin tulosvektorimatriisin sisältävän tulosvektorit $\tilde{\alpha}^{(1)}, \tilde{\alpha}^{(2)}, \dots, \tilde{\alpha}^{(1000)}$. Tällöin kaavan (96) merkintöjä käyttäen $X = 0,95 \cdot 1000 = 950$ ja estimaatti $\hat{\alpha}_i$ on 95 prosentissa tapauksista pienempi kuin

$$p(\hat{\alpha}_i; 0,95) = \tilde{p}(\hat{\alpha}_i; 0,95) = \tilde{\alpha}_i^{(950)} - (\tilde{\alpha}_i - \hat{\alpha}_i).$$

Näin ollen halutuksi luottamusväliksi saadaan $[0, \tilde{\alpha}_i^{(950)} - (\tilde{\alpha}_i - \hat{\alpha}_i)]$.

Esimerkki 7.2. Lasketaan seuraavaksi tutkimussarjan 2 koehenkilön numero 8 anestesian aikaista kuvausta vastaavan tulosspektrin $\{\hat{\beta}_1 = 5,67300 \cdot 10^{-4}; \hat{\alpha}_1 = 3,54143 \cdot 10^{-3}\}$ alkion $\hat{\alpha}_1$ toispuoleinen luottamusväli, johon kuuluu (a) 0,99, (b) 0,95 ja (c) 0,75 prosenttia estimaatin $\hat{\alpha}_1$ jakautumasta. Laskut suoritetaan käyttäen Mathematica 5.0 -ohjelmaa.

Aluksi muodostetaan lineaarista interpolointia käyttäen if-tiedoston aikojen ja plasman merkkiainepitoisuuksien avulla plasman merkkiainepitoisuutta kuvaava funktio $C_P(t)$ (kuva 20).



Kuva 20: Tutkimussarjan 2 koehenkilön numero 8 anestesian aikaista kuvausta vastaava plasman merkkiainepitoisuusfunktio.

Tämän jälkeen muodostetaan spektraalianalyysin tulosvektorin ja idwc-tiedoston freimin keskikohtien $T_j, j \in \{1, 2, \dots, 26\}$, ja havaittujen kudosarvojen $C_{obs}(T_j), j \in \{1, 2, \dots, 26\}$, avulla kaavan (86) arvo pisteissä $T_j, j \in \{1, 2, \dots, 26\}$. Sitten lasketaan idwc-tiedoston painokertoimien $w_j, j \in \{1, 2, \dots, 26\}$, avulla pykälässä 7.1.2 määritelty painotettu mittausvirhevektori $\mathbf{r} = [r_1, r_2, \dots, r_{26}]^T = \left[\frac{\varepsilon_1}{w_1}, \frac{\varepsilon_2}{w_2}, \dots, \frac{\varepsilon_{26}}{w_{26}} \right]^T$. Tämän jälkeen muodostetaan kaavassa (89) esitetyllä tavalla alkuperäisestä datasta havainnot $\tilde{C}_{obs}^{(1)}, \tilde{C}_{obs}^{(2)}, \dots, \tilde{C}_{obs}^{(100)}$ ja lasketaan spektraalianalyysin tulos käyttäen syötteenä näitä havaintoja kuvaavilla if-tiedostoja. Tuloksena saatujen vektorien alkio $\tilde{\alpha}_1^{(i)} > 0, i \in \{1, 2, \dots, 100\}$, on esitetty kasvavassa järjestyksessä taulukossa 8. Keskiarvoksi $\tilde{\alpha}_1$ saadaan 0,00202268.

Lopuksi halutut toispuoleiset luottamusvälit määrätään taulukossa 8 esitetyistä parametrin $\tilde{\alpha}_1^{(i)}$ arvoista. Tulokseksi saadaan, että

$$\begin{aligned} \text{(a)} \quad p(\hat{\alpha}_1; 0,99) &= \tilde{\alpha}_1^{(99)} - (\tilde{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_1) \approx 0,01019, \\ \text{(b)} \quad p(\hat{\alpha}_1; 0,95) &= \tilde{\alpha}_1^{(95)} - (\tilde{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_1) \approx 0,008808 \text{ ja} \\ \text{(c)} \quad p(\hat{\alpha}_1; 0,75) &= \tilde{\alpha}_1^{(75)} - (\tilde{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_1) \approx 0,005893. \end{aligned}$$

ja siis vastaaviksi toispuoleisiksi luottamusväleiksi

$$\text{(a)} [0; 0,01019], \text{ (b)} [0; 0,008808] \text{ ja (c)} [0; 0,005893].$$

Taulukko 8: Sataa painotettujen mittausvirheiden vyörytyksen avulla muodostettua havaintovektoria vastaavat tulosspektrien nolasta eroavat alkiot $\tilde{\alpha}_1^{(i)}$ kasvavassa järjestyksessä.

i	$\alpha_1, [1/s]$	i	$\alpha_1, [1/s]$	i	$\alpha_1, [1/s]$	i	$\alpha_1, [1/s]$
59	$8,83 \cdot 10^{-5}$	70	$3,43 \cdot 10^{-3}$	81	$4,90 \cdot 10^{-3}$	92	$6,28 \cdot 10^{-3}$
60	$1,73 \cdot 10^{-3}$	71	$3,58 \cdot 10^{-3}$	82	$5,00 \cdot 10^{-3}$	93	$6,29 \cdot 10^{-3}$
61	$1,96 \cdot 10^{-3}$	72	$4,04 \cdot 10^{-3}$	83	$5,02 \cdot 10^{-3}$	94	$6,92 \cdot 10^{-3}$
62	$2,09 \cdot 10^{-3}$	73	$4,18 \cdot 10^{-3}$	84	$5,18 \cdot 10^{-3}$	95	$7,29 \cdot 10^{-3}$
63	$2,26 \cdot 10^{-3}$	74	$4,21 \cdot 10^{-3}$	85	$5,38 \cdot 10^{-3}$	96	$7,41 \cdot 10^{-3}$
64	$2,67 \cdot 10^{-3}$	75	$4,37 \cdot 10^{-3}$	86	$5,46 \cdot 10^{-3}$	97	$7,47 \cdot 10^{-3}$
65	$2,75 \cdot 10^{-3}$	76	$4,53 \cdot 10^{-3}$	87	$5,65 \cdot 10^{-3}$	98	$8,44 \cdot 10^{-3}$
66	$2,79 \cdot 10^{-3}$	77	$4,61 \cdot 10^{-3}$	88	$5,84 \cdot 10^{-3}$	99	$8,67 \cdot 10^{-3}$
67	$3,07 \cdot 10^{-3}$	78	$4,66 \cdot 10^{-3}$	89	$5,91 \cdot 10^{-3}$	100	$1,00 \cdot 10^{-2}$
68	$3,19 \cdot 10^{-3}$	79	$4,72 \cdot 10^{-3}$	90	$5,94 \cdot 10^{-3}$		
69	$3,41 \cdot 10^{-3}$	80	$4,79 \cdot 10^{-3}$	91	$6,08 \cdot 10^{-3}$		

7.2.4 Spektraalianalyysin tulosvektorista johdettujen parametrien jakauman prosenttipisteiden ja luottamusvälien estimointi

Olkoon θ mikä tahansa spektraalianalyysin vektorista α riippuva parametri. Toisin sanoen $\theta = \varphi(\alpha)$, missä φ on parametrin θ ja vektorin α välistä riippuvuutta kuvaava funktio.

Esimerkki 7.3. Pykälän 4.2.3 siirtymänopeusvakiion K_1 laskukaavaa (31) vastaa kaava

$$K_1 = \varphi(\alpha) = \sum_{i=0}^n \alpha_i$$

ja merkkiaineen distribuutiiovolyymiin V_D laskukaavaa (32) vastaa kaava

$$V_D = \varphi(\alpha) = \int_0^{\infty} \sum_{i=0}^n \alpha_i e^{-\beta_i t} dt = \sum_{i=0}^n \frac{\alpha_i}{\beta_i}.$$

Oletetaan, että parametrin θ estimaatti $\hat{\theta} = \varphi(\hat{\alpha})$ on muodostettu estimoimalla vektoria α spektraalianalyysin tulosvektorilla $\hat{\alpha}$. Estimaatin $\hat{\theta}$

jakautumaa voidaan arvioida pykälän 7.1 mukaisia vyörytysmenetelmällä laskettuja vektoreita $\tilde{\alpha}^{(i)}$ käyttäen parametreista $\tilde{\theta}^{(i)} = \varphi(\tilde{\alpha}^{(i)})$. Olkoon vektori $\tilde{\Theta} = [\tilde{\theta}^{(1)}, \tilde{\theta}^{(2)}, \dots, \tilde{\theta}^{(k)}]$. Vektorin $\tilde{\Theta}$ avulla voidaan arvioida estimaatin $\hat{\theta}$ jakautumaa. Tämän jälkeen estimaatin $\hat{\theta}$ tilastolliset ominaisuudet ovat johdettavissa sen jakautuman estimaatista. Esimerkiksi estimaatin $\hat{\theta}$ varianssia voidaan arvioida vektorin $\tilde{\Theta}$ alkioden otosvarianssia käyttäen. Vektorista $\hat{\alpha}$ aiheutuva estimaatin $\hat{\theta}$ vinous voidaan laskea kaavan (93) tapaan

$$\hat{\theta}' = \hat{\theta} - [\bar{\Theta} - \hat{\theta}],$$

missä $\bar{\Theta}$ tarkoittaa vektorin $\tilde{\Theta}$ alkioden keskiarvoa.

Oletetaan nyt, että vektorin $\tilde{\Theta}$ alkiot on järjestetty siten, että $\tilde{\theta}^{(1)} \leq \tilde{\theta}^{(2)} \leq \dots \leq \tilde{\theta}^{(k)}$. Estimaatin $\hat{\theta}$ jakautuman ρ -prosenttipiste arvioidaan kaavan (96) tapaan kaavasta

$$\tilde{p}(\hat{\theta}, \rho) = \left\{ \hat{\theta} | P_{\hat{F}}(\hat{\theta} > \theta) = \rho \right\} = \tilde{\theta}^{(X)} - [\bar{\Theta} - \hat{\theta}],$$

missä $\bar{\Theta}$ tarkoittaa vektorin $\tilde{\Theta}$ alkioden keskiarvoa ja X on lähimpään kokonaislukuun pyöristetty tulon ρk arvo. Kaksipuolinen 100ρ prosentin luottamusväli $[\theta_L, \theta_U]$ parametrille θ on

$$[\theta_L, \theta_U] = \left[\tilde{p}(\hat{\theta}, (1 - \rho)/2), \tilde{p}(\hat{\theta}, (1 + \rho)/2) \right].$$

Kun spektraalianalyysin tulosvektorista $\hat{\alpha}$ johdettujen parametrien estimaattien vinous korjataan pykälässä 7.2.1 esitetyllä tavalla, pätee

$$\hat{\theta}' = \hat{\theta} - [\bar{\Theta} - \hat{\theta}] = 2\hat{\theta} - \bar{\Theta}.$$

Tällöin jakautuman ρ -prosenttipisteiden siirtymisen vuoksi

$$\tilde{p}(\hat{\theta}', \rho) = \left\{ \hat{\theta}' | P_{\hat{F}}(\hat{\theta}' > \theta) = \rho \right\} = \tilde{\theta}^{(X)} - 2[\bar{\Theta} - \hat{\theta}].$$

8 Lopuksi

Spektraalianalyysi on PET-tutkimuksen syötefunktion ja sitä vastaavien aika-aktiivisuuskäyrien analysointiin ja esittämiseen tarkoitettu menetelmä. Se perustuu plasmalokerosta ja $n + 1$ kudoslokerosta koostuvan yleistetyn lokeromallin perusteella formuloitavaan lineaariseen optimointitehtävään. Spektraalianalyysi sopii käytettäväksi sekä homogeenisille että heterogeenisille kudosalueille. Spektraalianalyysin alkuvaiheessa oletetaan, että kaikkiin kudoslokeroihin on virtaus plasmalokerosta ja ainoastaan yhdestä kudoslokerosta ei ole virtausta takaisin plasmalokeroon. Optimointitehtävän ratkaisun perusteella selviää tarkasteltavaa kineettistä järjestelmää kuvaavan mallin lokeroiden minimimäärä. Lisäksi vyörytysmenetelmän avulla spektraalianalyysin tuloksesta saadaan estimoitua tuloksen kanssa yhteensopivan lokeromallin parametreja ja niiden jakautumaa.

Spektraalianalyysin etuna on, että tarkasteltavaa ilmiötä kuvaavaa lokeromallia ei tarvitse ennalta kiinnittää. Kuitenkin analysoitavan datan taustalla olevasta lokeromallista on tiedettävä jotain etukäteen, sillä spektraalianalyysi sopii varmasti käytettäväksi vain seuraaviin tapauksiin:

- (A) Vahvasti yhtenäisiin syklittömiin lokeromalleihin, joissa virtaukset kudoslokerosta plasmalokeroon ja plasmalokerosta kudoslokeroihin tapahtuvat yhdestä ja samasta lokerosta.
- (B) Eräisiin syklittömiin silmukkaehdon toteuttaviin lokeromalleihin, joissa on yksi tai useampi ansa.

Näin ollen spektraalianalyysiä ei voi soveltaa kaikissa tapauksissa, joissa lokeromallien käyttö on mahdollista. Lisäksi spektraalianalyysin tulosta vas-

taava fysiologinen tulkinta voidaan muodostaa ainoastaan lokeromallien avulla. Tulkintaa hankaloittaa se, että useat lokeromallit ovat yhteensopivia saman spektraalianalyysin tuloksen kanssa.

Tutkielmassa havaittiin, että Logan-kuvaaja on tarkasteltua spektraalianalyysiohjelmaa luotettavampi apuväline merkkiaineen distribuutiovolyymien määrittämiseen. Syynä spektraalianalyysiohjelman tuottamien tuloksien heikkomuuteen on todennäköisesti käytetyn implementaation herkkyys plasmakäyrän sisältämälle kohinalle. Lisäksi käytetty syötedata sisälsi spektraalianalyysissä laskettavan numeerisen sovituksen kannalta todella vähän mittaustuloksia. Yleisimmin niitä oli vain 26 kappaletta.

Spektraalianalyysin kehittämisestä on jo julkaisuja, mutta sen implementaation luotettavuuden parantamiseksi tarvitaan tulevaisuudessa lisää tutkimusta. Kohina aiheuttaa tulosspektreihin parametrien arvojen poikkeamista todellisista arvoistaan sekä virheellisiä ja kasautuneita pylväitä. Nämä ongelmat on mahdollista ratkaista, jos kohinan määrää kyetään rajoittamaan tai tulosspektrien vierekkäisiä pylväitä saadaan yhdistettyä. Lisäksi voisi pohtia, että kannattaisiko merkkiaineen lokerosta toiseen siirtymisestä ja lokerossa olevaan materiaaliin sekoittumisesta johtuva viive huomioida merkkiaineen kulkeutumista kuvaavassa yleistetyssä lokeromallissa. Ennen kuin spektraalianalyysin käyttö datatiedostojen analysoinnin perustyökaluna onnistuu, on toteutettava tulosspektrien automaattiseen taulukointiin ja analysointiin työkaluja. Lisäksi ohjelmaa on muokattava siten, että Turun PET-keskuksen datatiedostot toimivat suoraan ohjelman syötteenä.

Kirjallisuutta

- [1] Aboagye Eric O., Saleem Azeem, Cunningham Vincent J., Osman Safiye, Price Patricia M.: Extraction of 5-Fluorouracil by Tumor and Liver: A Noninvasive Positron Emission Tomography Study of Patients with Gastrointestinal Cancer. *Cancer Research* 61 (2001), 4937–4941.
- [2] About Turku PET Centre. <http://pet.utu.fi/about.html>. 03.06.2004.
- [3] Bertoldo Alessandra: *Models of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Kinetics from PET images: Study of Glucose Regional Metabolism*. Politecnico di Milano, Milano, 1998.
- [4] Bertoldo A., Peltoniemi P., Oikonen V., Knuuti J., Nuutila P., Cobelli C.: Kinetic modelling of [¹⁸F]FGD in skeletal muscle by PET: a four-compartment five-rate-constant model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281 (2001), E524–E536.
- [5] Bertoldo Alessandra, Vicini Paolo, Sambuceti Gianmario, Lammertsma Adriaan Anthonius, Parodi Oberdan, Cobelli Claudio: Evaluation of Compartmental and Spectral Analysis Models of [¹⁸F]FGD Kinetics for Heart and Brain Studies with PET. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 45 (1998), 1429–1448.
- [6] Edited by Blackburn James A.: *Spectral Analysis: Methods and Techniques*. Marcel Dekker, New York, 1970.
- [7] Cunningham Vincent J., Ashburner John, Byrne Helen, Jones Terry: Use of spectral analysis to obtain parametric images from dynamic PET stud-

- ies. Uemura K. ym. (toim.): *Quantification of Brain Function. Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET*. Elsevier Science Publishers B. V., 101–111, 1993.
- [8] Cunningham Vincent J., Ashburner John, Jones Terry: Use of spectral analysis to obtain parametric images from dynamic PET studies. *Supplement* 7 (1993) S29–S30.
- [9] Cunningham Vincent J., Gunn Roger N., Byrne Helen, Matthews Julian C.: *Suppression of Noise Artifacts in Spectral Analysis of Dynamic PET Data*. Quantitive Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography, 329–334, Academic Press, 1998.
- [10] Cunningham Vincent J., Jones Terry: Spectral Analysis of Dynamic PET Studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13 (1993), 15–23.
- [11] Fife Daniel: Which Linear Compartment Systems Contain Traps? *Mathematical Biosciences* 14 (1972), 311–315.
- [12] Geritz Stefan: *Mathematical Modelling* -kurssin luentomoniste. Turun yliopiston matematiikan laitos, Turku, 2004.
- [13] Gunn Roger N., Gunn Steven R., Cunningham Vincent J.: Positron Emission Tomography Compartmental Models. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21 (2001), 635–652.
- [14] Hammers A., Koepp M. J., Hurlemann R., Thom M., Richardson M. P., Brooks D. C., Duncan J. S.: Abnormalities of grey and white matter [^{11}C]flumafenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Guarantos of Brain* 125 (2002), 2257–2271.
- [15] Hammers Alexander, Koepp Matthias J., Richardson Mark P., Hurlemann René, Brooks David C., Duncan John S.: Grey and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients. *Guarantos of Brain* 126 (2003), 1300–1318.

- [16] Hearon John Z.: Theorems on Linear Systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 108 (1963), 36–68.
- [17] Hearon John Z.: A Monotonicity Theorem for Compartmental Systems. *Mathematical Biosciences* 46 (1979), 293–300.
- [18] Hemminki Jarmo: *Differentiaaliyhtälöiden jatkokurssi* -kurssin luentomuistiinpanot. Turun yliopiston matematiikan laitos, Turku, 2003.
- [19] Jenkins Gwilym M., Watts Donald G.: *Spectral Analysis and its applications*. Holden-Day, San Francisco, 1968.
- [20] Kvist Petri, Salmela Ilkka, Lehtinen Mika: PET/CT-fuusiokuvaus. http://www.medicine oulu.fi/ltek/arkisto/09_PETCTFUUSIO.pdf. 29.06.2004.
- [21] Laruelle Marc: Modelling: when and why? *European Journal of Nuclear Medicine* 26 (1999), 571–572.
- [22] Mazoyer BM, Huesman RH, Budinger TF, Knittel BL. Dynamic PET data analysis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 10 (1986), 645–653.
- [23] Meikle Stever R., Matthews Julian C., Brock Cathryn S., Wells Paula, Harte Robert J. A., Cunningham Vincent J., Jones Terry: Pharmacokinetic assessment of novel anti-cancer drugs using spectral analysis and positron emission tomography: A feasibility study. *Cancer Chemother Pharmacol* 42 (1998), 183–193.
- [24] Metsänkylä Tauno: *Matriisilaskenta*-luentomoniste. Turun yliopiston matematiikan laitos, Turku, 2000.
- [25] Oikonen Vesa: PET-tutkimuksissa käytettävistä malleista I. http://users.utu.fi/vesoik/presentations/pet_tutkimuksissa_kaytettavista_malleista_I.pdf. 30.06.2004.

- [26] Oikonen Vesa: PET-tutkimuksissa käytettävistä malleista II, Lokeromallien perusteita. http://users.utu.fi/vesaoik/presentations/pet_tutkimuksissa_kaytettavista_malleista_II.pdf. 30.06.2004.
- [27] Paired *t*-Test. <http://mathworld.wolfram.com/Pairedt-Test.html>. 01.03.2005.
- [28] Parsey Ramin V, Slifstein Mark, Hwang Dah-Ren, Abi-Dargman Anissa, Simpson Norman, Mawlawi Osama, Guo Ning-Ning, Van Heertum Ronald, Mann J John, Laruelle Marc: Validation and reproducibility of measurement of 5-HT_{1A} receptor parameters with [carbonyl- ¹¹C]WAY-100635 in humans: comparison of arterial and reference tissue input functions. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20 (2000), 1111-1133.
- [29] Parvinen Kalle: *Stokastiset prosessit* -kurssin luentomoniste. Turun yliopiston matematiikan laitos, Turku, 2002.
- [30] PET Research. <http://pet.utu.fi/research.html>. 03.06.2004.
- [31] PET-tutkimus (metioniini). <http://ohjepankki.vsshp.fi/fi/3153/5808>. 29.06.2004.
- [32] Puumala Keijo: Keskiiviikkomeeting-esitelmä 12.2.2003: PET. [http://www.radiologit.org/luennot/menetelmat/03/PET%20\(Puumala12.2.03\).htm](http://www.radiologit.org/luennot/menetelmat/03/PET%20(Puumala12.2.03).htm). 03.06.2004.
- [33] Research Strategy. <http://pet.utu.fi/strategy.html>. 03.06.2004.
- [34] Reutens David C., Andermann Mark: *Constraints in Spectral Analysis*. Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography, 335–337, Academic Press, 1998.
- [35] Richardson M. P., Friston K. J., Sisodiya S. M., Koeppe M. J., Ashburner J., Free S. L., Brooks D. J., Duncan J. S.: Cortical grey matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development: A vol-based comparison of structural and functional imaging data. *Guarantos of Brain* 120 (1997), 1961–1973.

- [36] Salmi Elina, Kaisti Kaike K., Metsähonkala Liisa, Oikonen Vesa, Aalto Sargo, Nägren Kjell, Hinkka Susanna, Hietala Jarmo, Korpi Esa R., Scheinin Harry: Sevoflurane and Propofol Increase ^{11}C -Flumazenil Binding to Gamma-Aminobutyric Acid_A Receptors in Humans. *Anesthesia and Analgesia* 99 (2004), 1420–1426.
- [37] Schmidt Kathleen: Which Linear Compartment Systems Can be Analyzed by Spectral Analysis of PET Output Data Summed Over All Compartments. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 19 (1999), 560–569.
- [38] Schmidt K. C., Turkheimer F. E.: Kinetic modelling in positron emission tomography. *The quarterly journal of nuclear medicine* 46 (2002), 70–85.
- [39] Sederholm Kaisa: *Gloaali optimointi positroniemissiotomografian kuvantamiseen liittyvässä mallintamisessa* -Pro gradu tutkielma. Turun yliopiston matematiikan laitos, Turku, 2003.
- [40] Stockburger: *Introductory Statistics: Concepts, Models, and Applications*, www-versio. <http://www.psychstat.smsu.edu/introbook/sbk00.htm>. Southwest Missouri State University, 1998.
- [41] Thron C. D.: Peak drug levels in linear pharmacokinetic systems — III. Multimodal impulse responses in multicompartment systems. *Bulletin of Mathematical Biology* 28 (1982), 609–635.
- [42] Turkheimer Federico E.: Spectral analysis of PET data: a brief introduction. <http://www.hammersmithmanet.com/~fet/Presentations/sa/sa.html>. 23.06.2004.
- [43] Turkheimer Federico E., Hinz Rainer, Gunn Roger N., Aston John A. D., Gunn Steve R., Cunningham Vincent J.: Rank-shaping regularization of exponential spectral analysis for application to functional parametric mapping. *Physics in Medicine and Biology* 48 (2003), 3819–3841.
- [44] Turkheimer F., Moresco M., Lucignani G, Sokoloff L., Fazio F., Schmidt K.: The Use of Spectral analysis to Determine Region-

- al Cerebral Glucose Utilization with Positron Emission Tomography and [^{18}F]Fluorodeoxyglucose: Theory, Implementation, and Optimization Procedures. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 14 (1994), 406–422.
- [45] Turkheimer Federico, Sokoloff Louis, Bertoldo Alessandra, Lucignani Giovanni, Reivich Martin, Jaggi Jurg L., Schmidt Kathleen: Estimation of Component and Parameter Distributions in Spectral Analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 18 (1998), 1211–1222.
- [46] Walker Ronald C., Purnell Gary L., Jones-Jackson Laurie B., Thomas Kathy L., Brito Jorge A., Ferris Ernest J.: Introduction to PET Imaging with Emphasis on Biomedical Research. *NeuroToxicology* 25 (2004), 533–542.
- [47] Welcome to Turku PET Centre. <http://pet.utu.fi/welcome.html>. 03.06.2004.