

Introduzione ai modelli cinetici per la tomografia ad emissione

Focus principale sull'utilizzo e l'interpretazione
dei modelli compartimentali

Michele Scipioni

Ph.D. Student

Dip. Ingegneria dell'informazione

Università di Pisa

Corso di Immagini Biomediche, 01 Dicembre 2016



UNIVERSITÀ DI PISA

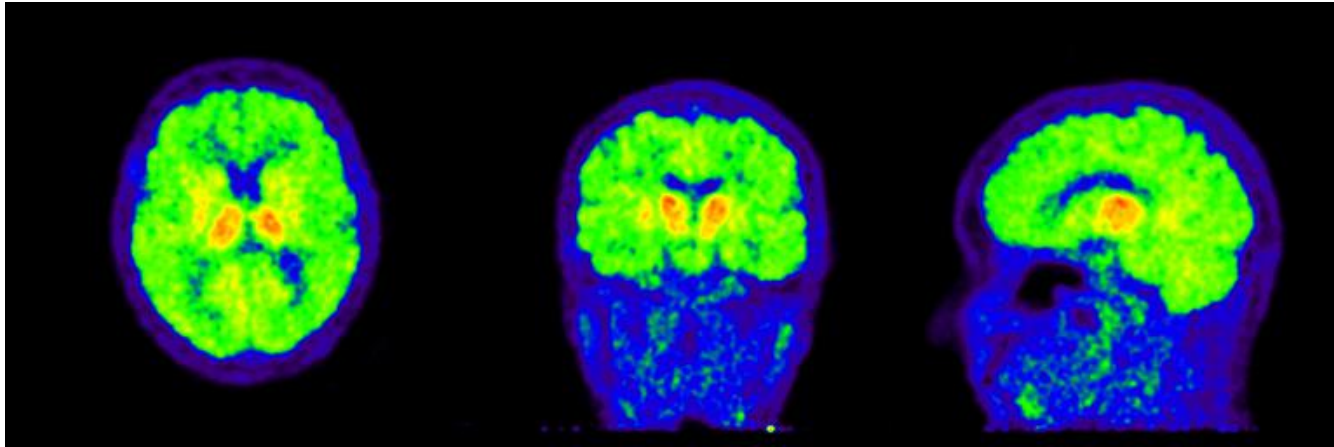


Outline

- *Introduzione*
- *Concetti matematici e farmacocinetici di base*
- *Modelli compartimentali*
- *Stima parametrica (fitting)*
- *Mappe parametriche*
- *Metodi di stima parametrica da sinogrammi (direct approach)*



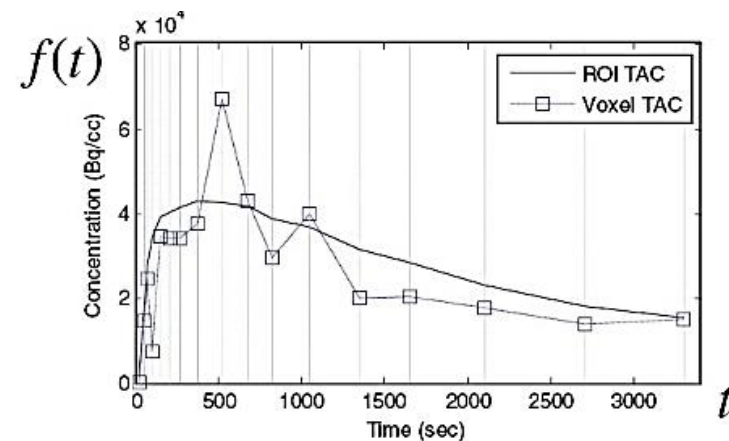
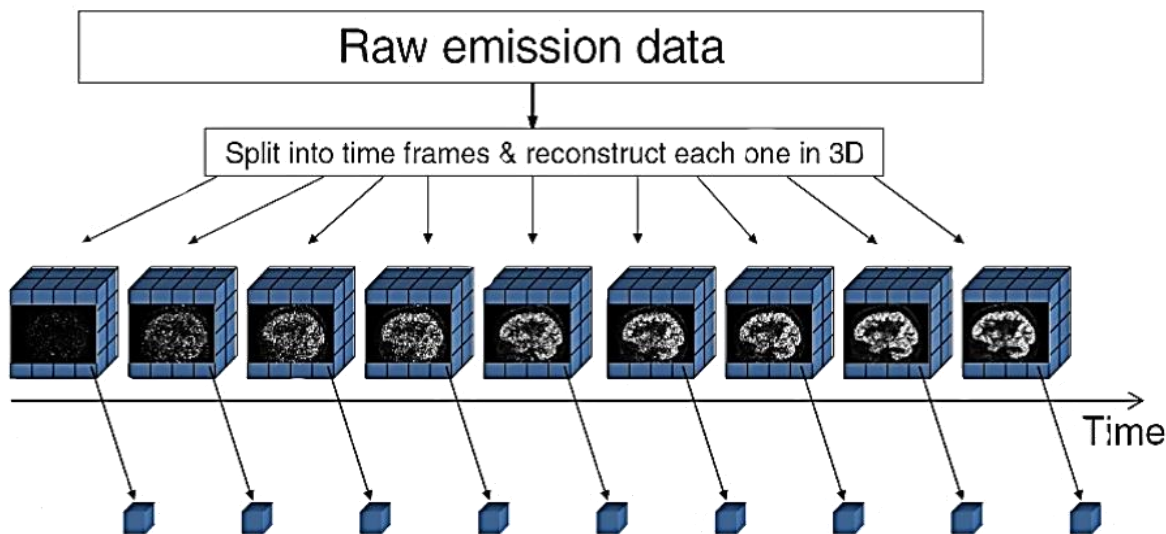
Introduzione



La PET ci consente di produrre delle immagini 3D di elevata qualità dal punto di vista della risoluzione molecolare, a seguito dell'iniezione di un tracciante radioattivo nel paziente. Le opportune correzioni dei vari effetti fisici (scatter, random, attenuazione) ci consentono di effettuare delle vere e proprie **misure quantitative della concentrazione regionale del radionuclide**.

Introduzione

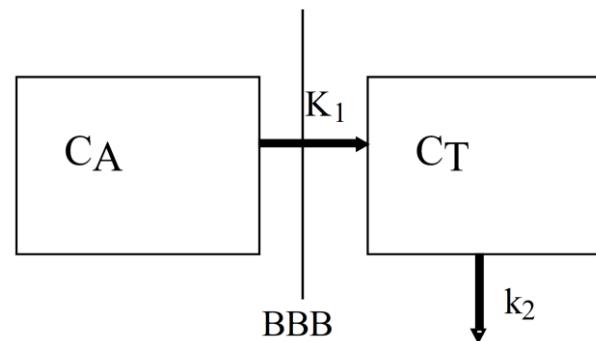
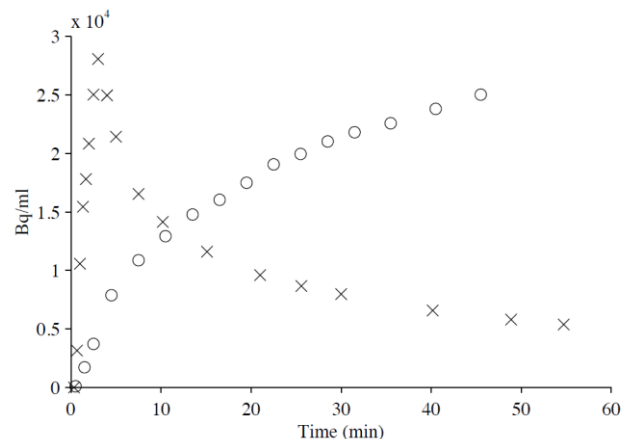
Prendendo in considerazione anche **l'evoluzione temporale della concentrazione di tracciante** nei diversi tessuti ed organi, c'è la possibilità di estrarre una quantità di informazioni notevolmente superiore a partire dagli stessi dati PET, con grandi benefici dal punto di vista della diagnosi di eventuali **patologie metaboliche**.



Introduzione

Modellazione della cinetica del tracciante

*Descrizione quantitativa del comportamento del tracciante iniettato nel paziente mediante la definizione di modelli appropriati alla descrizione delle osservazioni misurate attraverso un'acquisizione dinamica. L'obiettivo è **stabilire una relazione quantitativa** tra dati misurati e parametri fisiologici che regolano la metabolizzazione del tracciante*

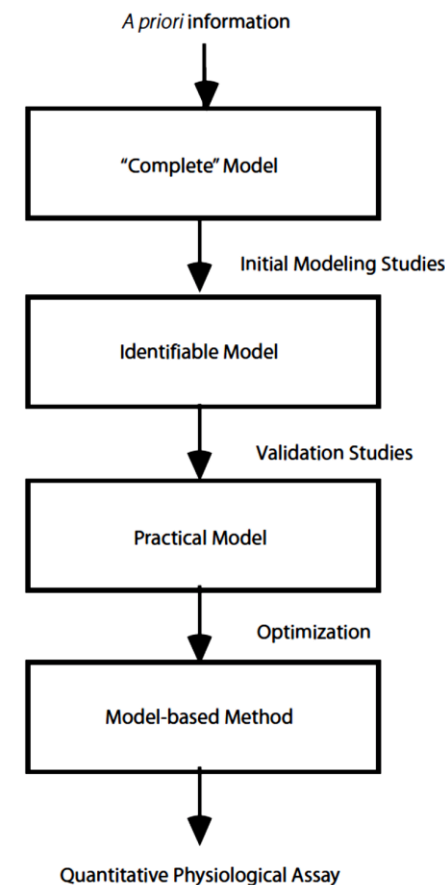


Modelli matematici

Il modello scelto ha come obiettivo quello di descrivere nel modo più preciso possibile la relazione tra misura e parametri di interesse, cercando di tener conto di tutti i fattori biologici che entrano in gioco nella formazione del segnale radioattivo rilevato dallo scanner PET.

La concentrazione di tracciante in un tessuto ad un tempo t dall'iniezione è influenzata da due fattori principali:

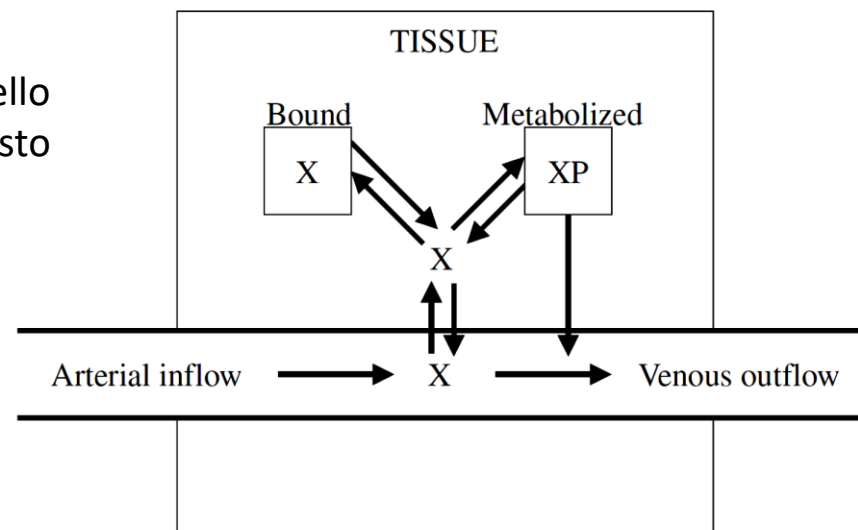
- **FISIOLOGIA TIPICA DEL TESSUTO:** flusso sanguigno, metabolismo, ...
- **INPUT DI TRACCIANTE AL TESSUTO:** ossia l'evoluzione temporale dell'attività di tracciante nel plasma, che determina il modo in cui il tracciante è reso disponibile all'organo bersaglio



Traccianti e modelli

L'elemento principale che determina la struttura del modello cinetico è la **natura del tracciante** stesso, e il modo in cui questo viene distribuito ai diversi tessuti ed organi:

- Il **flusso arterioso** porta il tracciante X verso la regione bersaglio.
- Il **flusso venoso** si occupa invece di portarlo via
- Una volta sul luogo, il tracciante può attraversare la **membrana dei capillari** ed entrare nel tessuto.
- Una volta **nel tessuto può legarsi** (*Bound*) ad esso in modo irreversibile restando intrappolato, o reversibile, e tornare quindi dopo un po' in circolo per essere smaltito dalla circolazione venosa
- Alternativamente **può essere metabolizzato** (*Metabolized*) ed assumere la forma di un prodotto metabolico che può quindi a sua volta restare intrappolato nel tessuto o tornare nel sangue.



Tipi di modelli

STOCASTICI

- Semplici dal punto di vista matematico.
- Richiedono ipotesi e info a priori minime riguardo la fisiologia .
- Permettono di misurare macro parametri senza poter dettagliare i meccanismi di metabolizzazione del tracciante

COMPARTIMENTALI

- Complessità intermedia
- Modellano i dettagli base della fisiologia regionale, senza includere i gradienti di concentrazione interni ai compartimenti
- Tessuti ed organi diversi sono associati a compartimenti diversi (omogenei)
- Descrive la cinetica di scambio di materia tra compartimenti

DISTRIBUITI

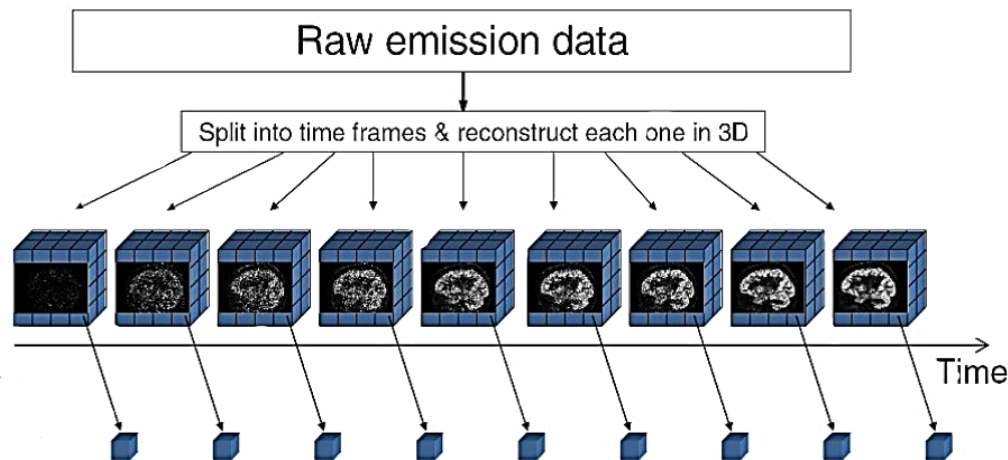
- Puntano a descrivere nei minimi dettagli tutti i passaggi e trasformazioni che subisce il tracciante
- Modellano tutti i possibili compartimenti in cui può trovarsi il tracciante e i gradienti di concentrazione che regolano i passaggi di stato e di compartimento

Modelli compartimentali

Lo scanner PET, quando usato per effettuare acquisizioni dinamiche, ci fornisce una **sequenza di misure** del livello di radioattività che può essere analizzato **a livello di regione, organo, o addirittura pixel**.

Se il tracciante entra e lascia un certo organo solo attraverso il compartimento plasmatico, non c'è nessun bisogno di acquisire informazioni cinetiche relative ad altre regioni tissutali per descrivere la fisiologia dell'organo di interesse.

- Ogni regione o pixel può essere **analizzato in modo indipendente**.
- Oltre alla misura della curva temporale della regione, serve conoscere **l'attività nel compartimento plasmatico** che rifornisce il tessuto.



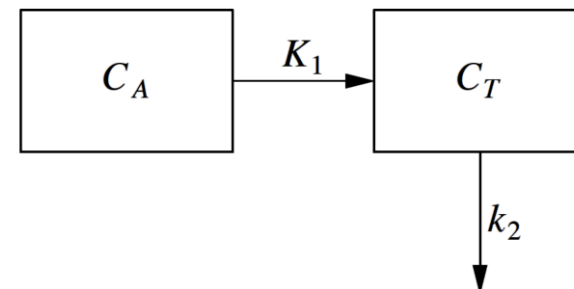
Modelli compartimentali

L'idea di questo tipo di modelli è che tutte le molecole di tracciante iniettate nel sistema, ad ogni istante di tempo, possono **esistere in uno solo di tutti i possibili compartimenti** previsti dal modello stesso.

I compartimenti si differenziano uno dall'altro perché **descrivono stati diversi** del tracciante che possono essere:

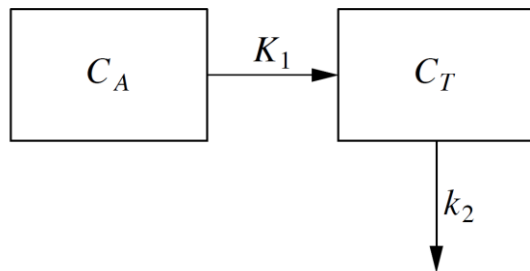
- **Fisici**: da un lato o dall'altro di una barriera, una membrana, spazio inter/intracellulare, sinapsi, ...
- **Chimici**: modifiche a livello molecolare, legame a dei recettori specifici

Spesso un singolo compartimento sintetizza al suo interno una o più di queste caratteristiche, il cui significato fisiologico andrà a variare in funzione della combinazione tracciante-tessuto a cui lo si vuole applicare.



Modelli compartimentali

Un modello compartimentale va poi a **descrivere le possibili trasformazioni** che possono verificarsi, e che hanno come effetto un movimento di queste molecole di tracciante, da un compartimento ad un altro.



$$\frac{dC_T}{dt} = K_1 C_A - k_2 C_T$$

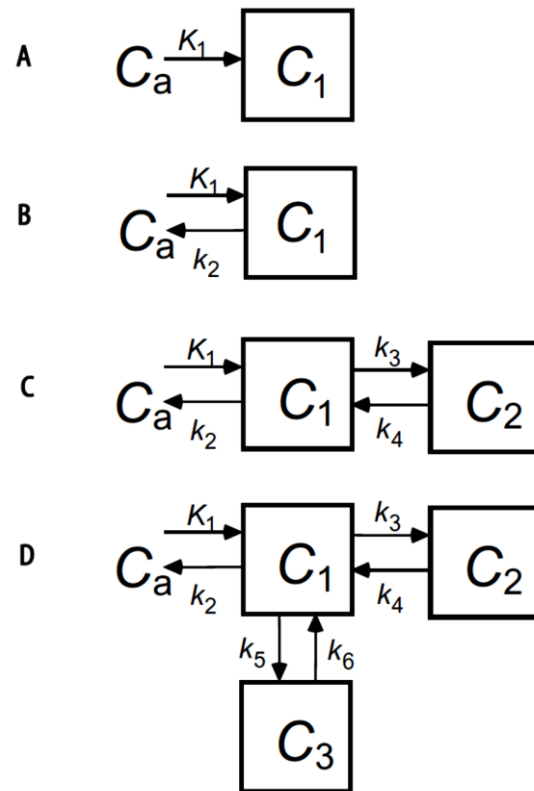
I parametri del modello possono essere letti come la **frazione di molecole di tracciante che si sposteranno** da un compartimento all'altro nell'unità di tempo. Sono delle costante di «velocità» e in genere sono espressi in min^{-1} .

[L'effettivo significato fisiologico delle costanti dipende dall'interpretazione data ai compartimenti di partenza ed arrivo dei flussi di materia che le costanti stesse regolano.]

Principali esempi di modelli compartimentali

La classica rappresentazione grafica utilizzata per descrivere un modello compartimentale sfrutta dei **riquadri numerati** per indicare i diversi compartimenti, e delle **freccie orientate** per indicare la direzione dei flussi di molecole. A ciascuna freccia è associata una **costante cinetica** (*rate constant*) che identifica la frazione di molecole che viene scambiata nell'unità di tempo.

Con C_a indichiamo l'andamento temporale della **concentrazione plasmatica di tracciante**: essendo questa grandezza utilizzata come input al sistema, quello plasmatico non viene conteggiato nel numero dei compartimenti modellati, e non è coinvolto nel processo di stima e predizione basato sull'utilizzo del modello stesso.



Ipotesi di base

1. **Ogni compartimento è omogeneo e «ben mescolato»:** all'interno di un compartimento non esistono gradienti di concentrazione, e tutte le molecole di un compartimento hanno la stessa probabilità di essere «scelte» per passare da un compartimento ad un altro.
 - Spesso questa ipotesi è violata dalla natura stessa del processo di imaging: la bassissima risoluzione spaziale fa sì che anche uno stesso pixel possa rappresentare un mix di diversi tessuti.
2. **I processi fisiologici che determinano il segnale misurato sono in una condizione di regime:** matematicamente parlando ciò implica che le costanti cinetiche del modello non cambiano nel tempo durante lo studio, e quindi il sistema può essere descritto da equazioni differenziali *lineari*.
 - Questo requisito non si verifica mai esattamente, ma è un'ipotesi valida se i cambiamenti sono molto più lenti del processo analizzato
3. Le due ipotesi precedenti consentono di definire **il flusso di tracciante dal compartimento 1 al compartimento 2 come linearmente proporzionale alla concentrazione di tracciante nel compartimento di origine:** $J_{12} = kC_1$

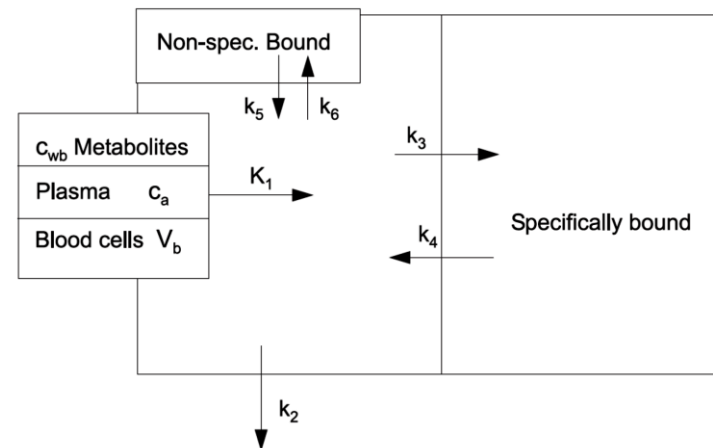


Interpretazione delle costanti di modello

FLUSSO ed ESTRAZIONE (1/2)

Il flusso di tracciante dal sangue al primo compartimento tissutale è regolato dal **flusso sanguigno locale** e dalla **frazione di estrazione** del tracciante dai capillari.

Con **flusso** in questo contesto intendiamo il volume di sangue che attraversa un certo volume di tessuto nell'unità di tempo (*mL di sangue/min/mL di tessuto*).



Legge di Fick

$$J = J_{in} - J_{out} = F C_a - F C_v \left\{ \begin{array}{l} J = \text{flusso netto di tracciante} \\ F = \text{flusso sanguigno} \\ C_a = \text{concentrazione arteriosa} \\ C_v = \text{concentrazione venosa} \end{array} \right\}$$

Frazione di estrazione

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

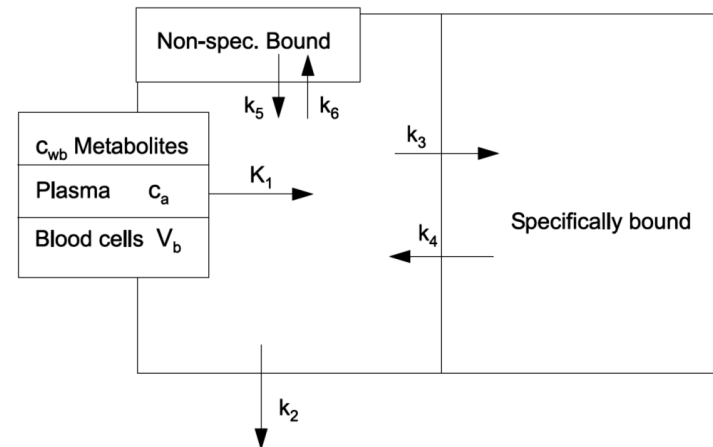
Interpretazione delle costanti di modello

FLUSSO ed ESTRAZIONE (2/2)

Un tracciante con una **bassa estrazione** ha una differenza molto piccola tra la concentrazione venosa e quella arteriosa.

$$\left. \begin{aligned} J &= J_{in} - J_{out} = F C_a - F C_v \\ E &= \frac{C_a - C_v}{C_a} \end{aligned} \right\} J = (F \cdot E) C_a = k C_a$$

Trasferimento uni-direzionale di tracciante dal sangue al tessuto



Interpretazione delle costanti di modello

TRACCIANTI DIFFUSIBILI E VOLUME DI DISTRIBUZIONE

Una classe molto semplice di traccianti è composta dai *traccianti in grado di penetrare nel tessuto, ma che poi torna in circolo nel sangue*:

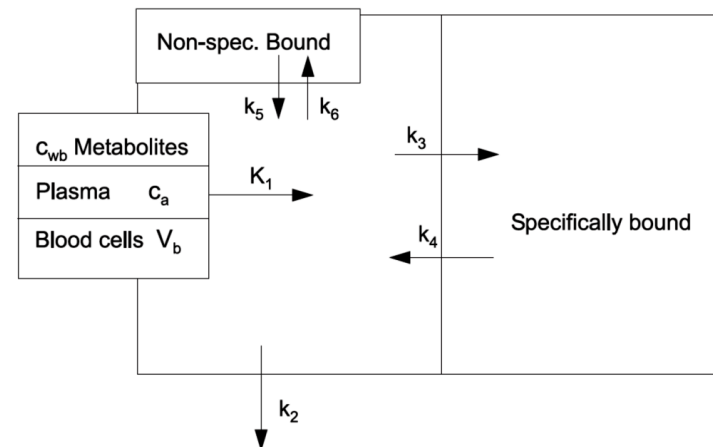
$$J = K_1 C_a - k_2 C$$

Volume di distribuzione (o coefficiente di partizione)

Se la concentrazione di tracciante nel sangue resta costante, ad un certo punto anche quella nel tessuto si stabilizzerà ad un valore di regime (**equilibrio**). Il volume di distribuzione è definito come il **rapporto tra la concentrazione tissutale e quella plasmatica, all'equilibrio**. E' detto volume perché può essere visto come il volume di sangue che contiene la stessa quantità di tracciante di 1mL di tessuto:

$$V_D = \frac{C}{C_a} = \frac{K_1}{k_2}$$

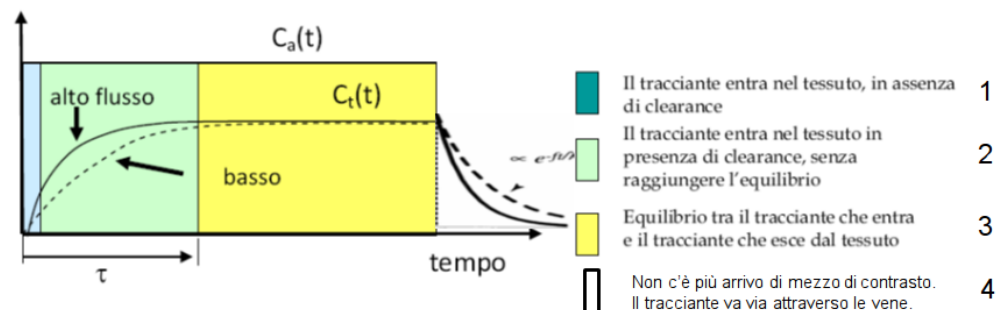
$k_2 = K_1/V_D \rightarrow$ contiene info su F , E e V_D



Interpretazione delle costanti di modello

MODELLO CINETICO DEI TRACCIANTI

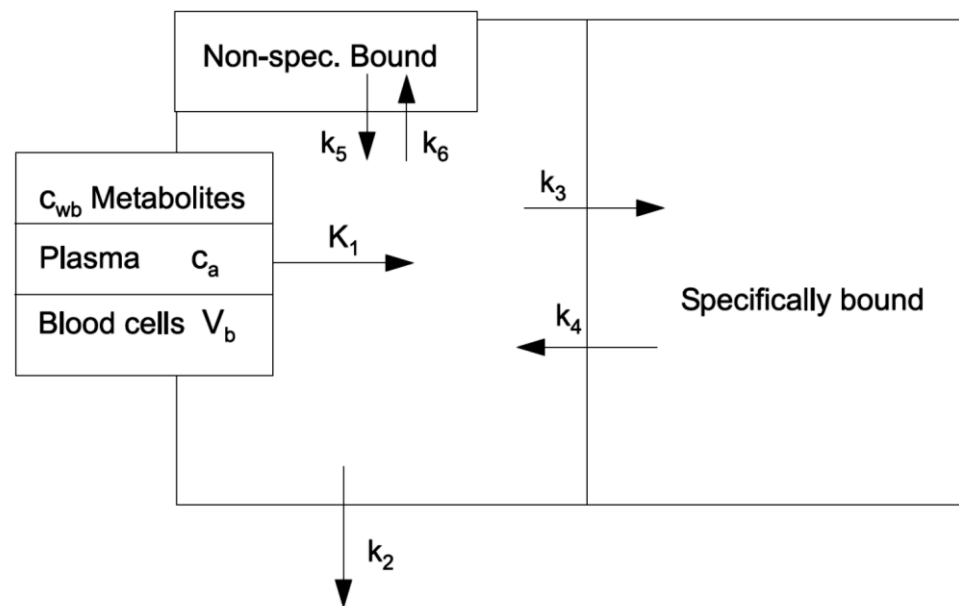
FORMA IDEALE



1. $\Delta C_t = f C_a \Delta t$: la pendenza della porzione iniziale di C_t è proporzionale a f e a C_a (non risente di λ)
2. andamento non più lineare di $C_t(t)$
3. $C_t(t) = \lambda C_a(t)$: tanto agente entra nella ROI, altrettanto ne va via attraverso le vene. $C_t(t)$ non dipende da f , ma da λ .
4. Diversi possibili modelli. Se si assume che $C_v(t) = C_t(t)/\lambda$ ad ogni $t \rightarrow$ la quantità di tracciante che va via è: $f C_v(t) \Delta t = (f/\lambda) C_t(t) \Delta t$, quindi $\Delta C_t(t) = f \Delta t / \lambda$. risolvendo l'equazione differenziale: $C_t(t) = \exp(-t f/\lambda) = \exp(-t/\tau)$

Interpretazione delle costanti di modello

K_1 e k_2	trasporto dal plasma al tessuto
k_3 e k_4	transizione da tracciante libero e legato a recettori specifici
k_5 e k_6	transizione da tracciante libero e legato a recettori non specifici
v_B	frazione di vasi sanguigni presente nella ROI tissutale
C_{WB}	Metaboliti plasmatici
C_A	Concentrazione nel plasma (input function)



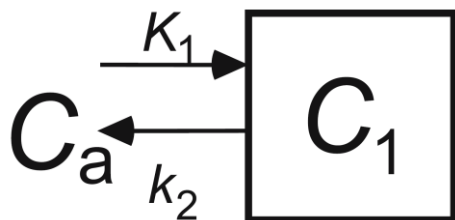
Formulazione matematica del modello

- Il sistema di **equazioni differenziali** che descrive in forma matematica l'evoluzione temporale di un generico modello compartimentale si basa sul concetto di **bilancio di massa**.
- L'idea è che **il flusso netto** associato ad ogni compartimento è dato dalla differenza tra la somma di tutti i flussi di ingresso e la somma di tutti i flussi di uscita da compartimento stesso.
- La **forza di ognuno di questi flussi** è data dal prodotto della costante cinetica associata a quel ramo del modello e la concentrazione di tracciante nel compartimento di origine.

Il flusso netto è quindi descritto da un'unità di misura di concentrazione (C) per unità di tempo ed è quindi uguale al *rate*, alla velocità di cambiamento (d/dt) della concentrazione stessa, nel compartimento di interesse (dC/dt).



Modello compartimentale ad 1 tessuto



$$\frac{dC_1}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_1(t)$$

Prima di andare a risolvere questa equazione differenziale per un generico input $C_a(t)$, andiamo a studiare la **risposta del sistema nel caso di un bolo di ingresso**, ossia nell'ipotesi che il tracciante attraversi i capillari in un tempo infinitesimo al tempo $t = 0$ e che non ci sia un successivo ricircolo.

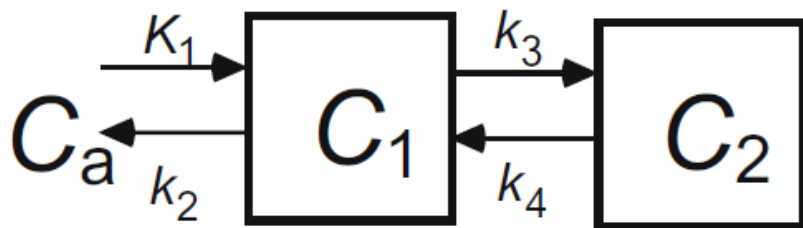
N.B.

$$\frac{de^{-kt}}{dt} = -ke^{-kt}$$

$$C_1(t) = C_a K_1 \exp(-k_2 t) \quad \left\{ \begin{array}{l} C_1(t=0) = C_a K_1 \\ C_a \rightarrow \text{ampiezza del bolo iniettato} \\ \frac{0,693}{k_2} \rightarrow \text{emivita} \\ k_2 \rightarrow \text{rate di decadimento} \end{array} \right.$$

IRF

Modello compartimentale a 2 tessuti



$$\frac{dC_1}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_1(t) - k_3 C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

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

- Per questo modello abbiamo **2 equazioni differenziali**: una per ogni compartimento (escluso quello plasmatico)
- Nella parte destra di entrambe le due equazioni troviamo **un termine per ogni connessione** che coinvolge il compartimento in questione.
- Essendoci due connessioni a comune tra i due compartimenti, queste compariranno con effetto speculare in entrambe le equazioni del modello.

N.B.

$$C_1(t = 0) = K_1$$
$$C_2(t = 0) = 0$$

Modello compartimentale a 2 tessuti

SOLUZIONE MONO-ESPONENZIALE

Iniziamo ipotizzando che entrambi i compartimenti possano essere descritti da un andamento mono-esponenziale:

$$C_1(t) = Fe^{-\beta t} \quad \Rightarrow \quad \frac{dC_1}{dt} = -\beta Fe^{-\beta t} = -\beta C_1(t)$$

$$C_2(t) = Be^{-\beta t} \quad \Rightarrow \quad \frac{dC_2}{dt} = -\beta Be^{-\beta t} = -\beta C_2(t)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \cancel{K_1 C_a(t)} - k_2 C_1(t) - k_3 C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

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

$$-\beta C_1(t) = -(k_2 + k_3)C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

$$-\beta C_2(t) = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t)$$



$$(k_2 + k_3 - \beta)C_1(t) = k_4 C_2(t)$$

$$k_3 C_1(t) = (k_4 - \beta)C_2(t)$$

Modello compartimentale a 2 tessuti

$$(k_2 + k_3 - \beta)C_1(t) = k_4C_2(t)$$

$$k_3C_1(t) = (k_4 - \beta)C_2(t)$$

Entrambe queste equazioni devono risultare in **uguale rapporto C_2/C_1** :

$$(k_2 + k_3 - \beta)/k_4 = k_3/(k_4 - \beta)$$

$$(k_2 + k_3 - \beta)(k_4 - \beta) = k_3k_4$$

$$\beta^2 - \beta(k_2 + k_3 + k_4) + k_2k_4 = 0$$

$$\begin{cases} \beta_1 = \frac{(k_2 + k_3 + k_4) - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2} \\ \beta_2 = \frac{(k_2 + k_3 + k_4) + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2} \end{cases}$$



$$\begin{aligned} \beta_1 + \beta_2 &= k_2 + k_3 + k_4 \\ \beta_1\beta_2 &= k_2k_4 \end{aligned}$$



Modello compartimentale a 2 tessuti

Ora abbiamo 2 possibili soluzioni per gli esponenti β_1 e β_2 che determinano **due possibili soluzioni mono-esponenziali** per il nostro sistema bi-compartimentale:

$$\begin{array}{ll} C_1(t) = F_1 e^{-\beta_1 t} & C_1(t) = F_2 e^{-\beta_2 t} \\ C_2(t) = B_1 e^{-\beta_1 t} & C_2(t) = B_2 e^{-\beta_2 t} \end{array}$$

Richiamiamo la soluzione intermedia che avevamo ricavato precedentemente:

$$(k_2 + k_3 - \beta)C_1(t) = k_4 C_2(t)$$

$$k_3 C_1(t) = (k_4 - \beta) C_2(t)$$

$$k_3 F_1 = (k_4 - \beta_1) B_1$$

$$k_3 F_2 = (k_4 - \beta_2) B_2$$

$$F_1 + F_2 = K_1$$

$$B_1 + B_2 = 0$$

**4 equazioni
4 incognite**

Modello compartimentale a 2 tessuti

$$k_3 F_1 = (k_4 - \beta_1) B_1$$

$$k_3 F_2 = (k_4 - \beta_2) B_2$$

$$F_1 + F_2 = K_1$$

$$B_1 + B_2 = 0$$

$$F_1 = K_1 \frac{k_4 - \beta_1}{\beta_2 - \beta_1}$$

$$B_1 = K_1 \frac{k_3}{\beta_2 - \beta_1},$$

$$B_2 = -K_1 \frac{k_3}{\beta_2 - \beta_1}$$

$$F_2 = K_1 \frac{\beta_2 - k_4}{\beta_2 - \beta_1}$$

Modello compartimentale a 2 tessuti

Ora abbiamo tutto quello che ci serve per ricomporre la soluzione completa del nostro sistema di equazioni differenziali iniziale:

$$C_1(t) = F_1 e^{-\beta_1 t} + F_2 e^{-\beta_2 t}$$

$$C_2(t) = B_1 e^{-\beta_1 t} + B_2 e^{-\beta_2 t}$$

$$C_1(t) = \frac{K_1}{(\beta_2 - \beta_1)} [(k_4 - \beta_1) e^{-\beta_1 t} + (\beta_2 - k_4) e^{-\beta_2 t}]$$

$$C_2(t) = \frac{K_1 k_3}{(\beta_2 - \beta_1)} [e^{-\beta_1 t} - e^{-\beta_2 t}]$$

$$F_1 = K_1 \frac{k_4 - \beta_1}{\beta_2 - \beta_1}$$

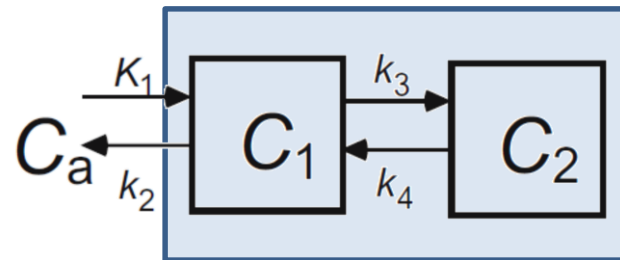
$$B_1 = K_1 \frac{k_3}{\beta_2 - \beta_1},$$

$$B_2 = -K_1 \frac{k_3}{\beta_2 - \beta_1}$$

$$F_2 = K_1 \frac{\beta_2 - k_4}{\beta_2 - \beta_1}$$

Modello compartimentale a 2 tessuti

Nella maggior parte dei casi, l'attività tissutale misurata è data dalla sovrapposizione degli effetti dei due compartimenti, così che l'effettiva uscita di modello che dobbiamo trattare come risposta impulsiva è data da:



$$IRF = C_F + C_B \quad \left\{ \begin{array}{l} C_1(t) = \frac{K_1}{(\beta_2 - \beta_1)} [(k_4 - \beta_1)e^{-\beta_1 t} + (\beta_2 - k_4)e^{-\beta_2 t}] \\ C_2(t) = \frac{K_1 k_3}{(\beta_2 - \beta_1)} [e^{-\beta_1 t} - e^{-\beta_2 t}] \end{array} \right.$$

$$C_T(t) = \frac{K_1}{(\beta_2 - \beta_1)} [(k_3 + k_4 - \beta_1)e^{-\beta_1 t} + (\beta_1 - k_3 - k_4)e^{-\beta_2 t}]$$

Modello compartimentale a 2 tessuti

MODELLO 4-K

$$C_T = \frac{K_1}{\beta_2 - \beta_1} [(k_3 + k_4 - \beta_1)e^{-\beta_1 t} + (\beta_2 - k_3 - k_4)e^{-\beta_2 t}]$$

$$= \alpha_1 e^{-\beta_1 t} + \alpha_2 e^{-\beta_2 t}$$

$$\alpha_1 = K_1 \frac{k_3 + k_4 - \beta_1}{\beta_2 - \beta_1}$$

$$\alpha_2 = K_1 \frac{\beta_2 - k_3 - k_4}{\beta_2 - \beta_1}$$

$$\beta_1 = \frac{(k_2 + k_3 + k_4) - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}$$

$$\beta_2 = \frac{(k_2 + k_3 + k_4) + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}$$

MODELLO 3-K

$$C_T = \frac{K_1}{k_2 + k_3} [k_3 + k_2 e^{-(k_2 + k_3)t}]$$

$$= \alpha_1 + \alpha_2 e^{-\beta_2 t}$$

$$\alpha_1 = K_1 \frac{k_3}{k_2 + k_3}$$

$$\alpha_2 = K_1 \frac{k_2}{k_2 + k_3}$$

$$\beta_1 = 0$$

$$\beta_2 = (k_2 + k_3)$$



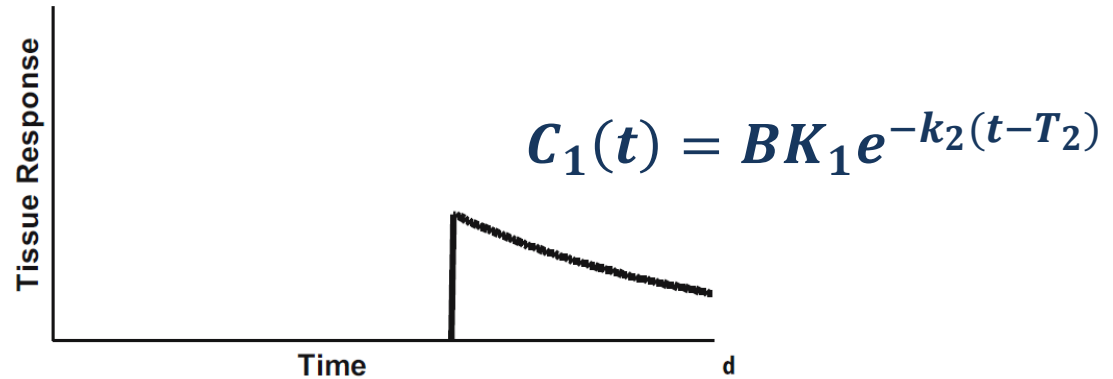
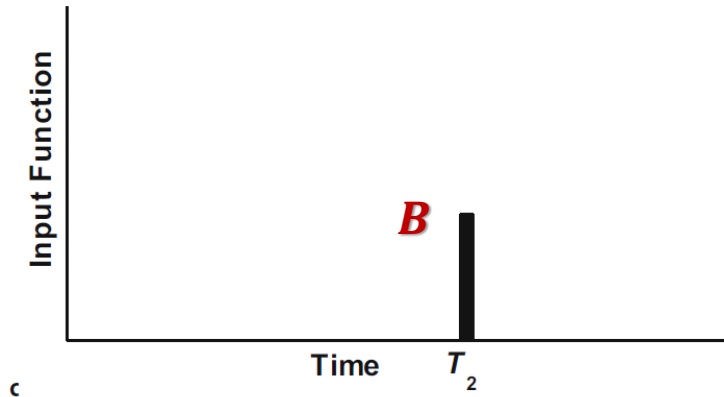
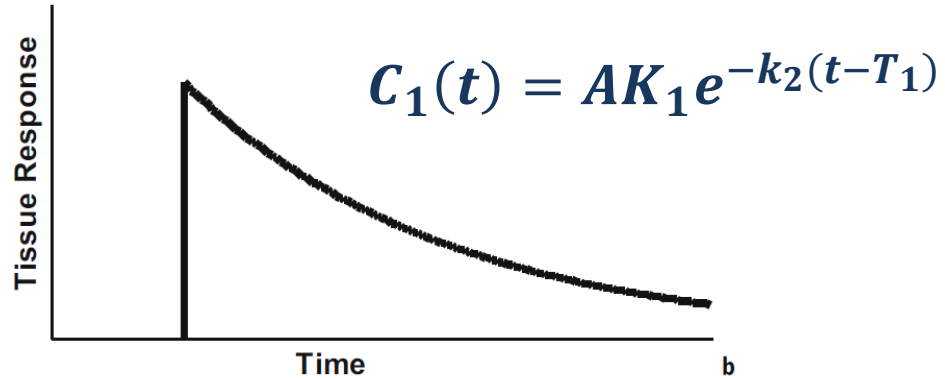
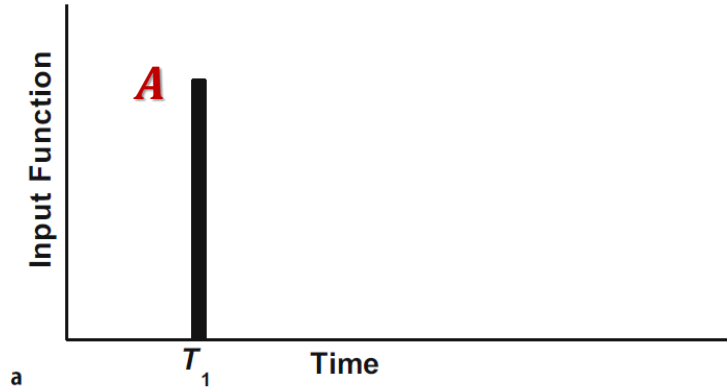
Input function e convoluzione

Ora siamo arrivati al punto di definire la **soluzione analitica esatta per i modelli ad 1 e 2 compartimenti**, partendo dall'ipotesi che il sistema fosse stato sollecitato da un bolo istantaneo ideale, un **ingresso impulsivo**.

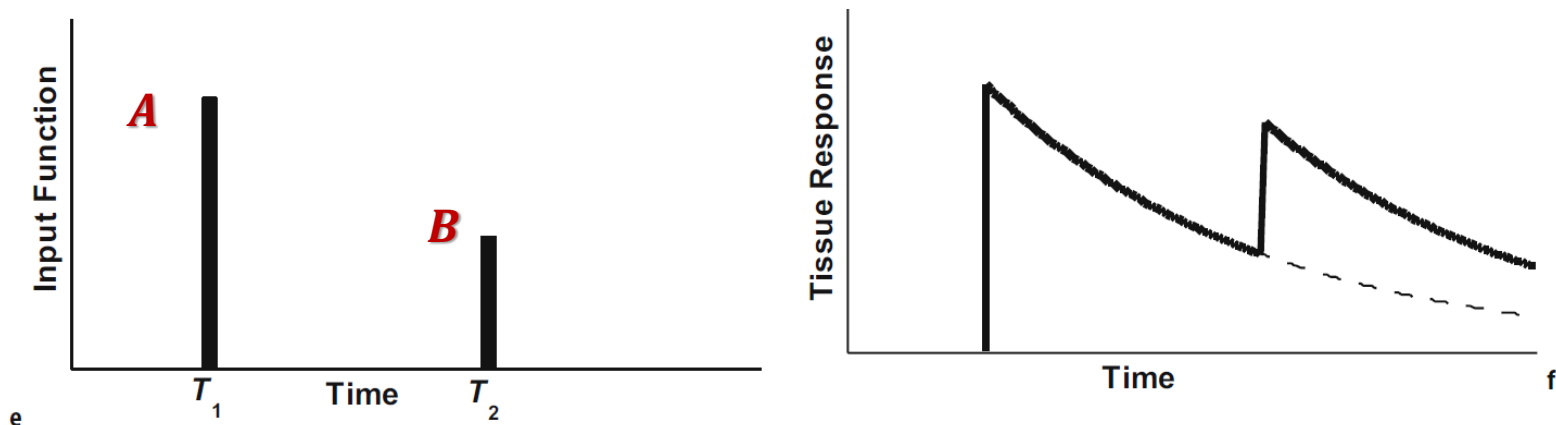
In realtà, questo non è mai il caso dei modelli cinetici PET perché, anche se possiamo ipotizzare l'iniezione di tracciante come un *bolo*, in realtà ai vari tessuti esso viene portato dalla circolazione sanguigna e quindi abbiamo un input che possiamo considerare noto ma che varia nel tempo.

Fortunatamente, **le risposte impulsive (IRF) calcolate precedentemente sono lineari nel tempo rispetto alla funzione di ingresso $C_a(t)$** e questo ci permette di estendere il risultato calcolato nel caso di un bolo di tracciante, fino ad arrivare a calcolare la risposta del nostro sistema ad una generica funzione continua di ingresso.

Input function e convoluzione



Input function e convoluzione

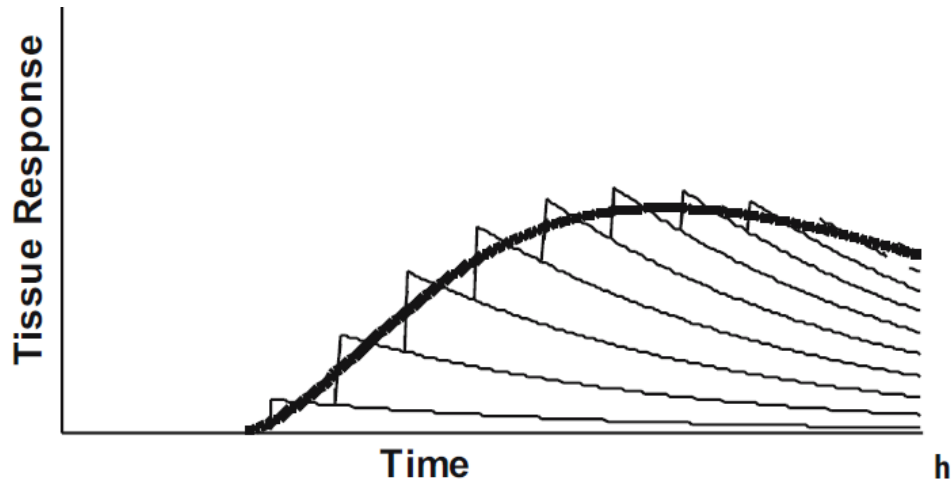
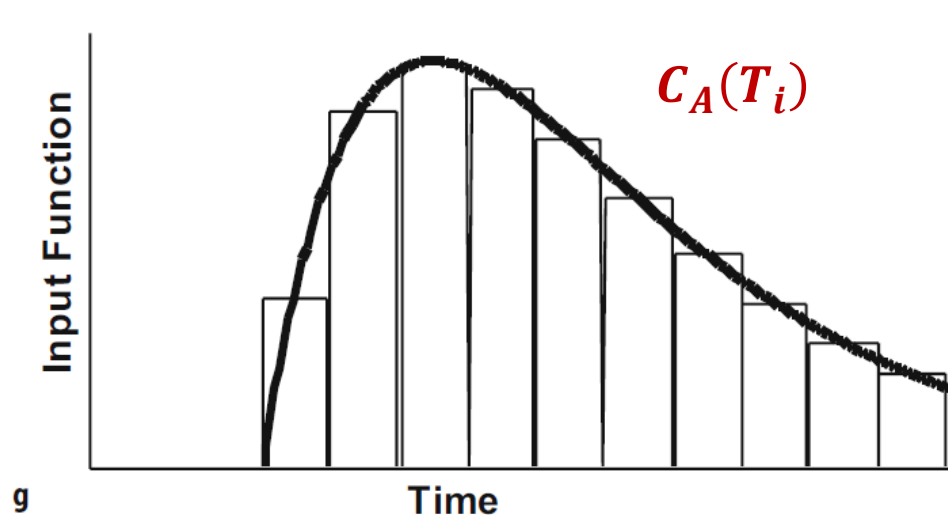


$$C_1(t) = AK_1 e^{-k_2(t-T_1)} \quad \text{for } T_1 \leq t \leq T_2$$

$$C_1(t) = AK_1 e^{-k_2(t-T_1)} + BK_1 e^{-k_2(t-T_2)} \quad \text{for } t > T_2$$

La risposta complessiva del tessuto è data dalla somma delle risposte individuali ai singoli boli in ingresso, scalate per l'ampiezza del corrispondente bolo e shiftate nel tempo in modo corrispondente al tempo di iniezione del bolo stesso.

Input function e convoluzione



$$C_1(t) = \sum_i C_a(T_i) K_1 \exp[-k_2(t - T_i)] \quad \text{(discreta)}$$

$$C_1(t) = \int_0^t C_a(s) K_1 \exp[-k_2(t - s)] ds \quad \text{(continua)}$$

$$C_1(t) = C_a(t) \otimes K_1 \exp(-k_2 t)$$

Modello completo della risposta tissutale

1) Risposta del tessuto ad un generico ingresso

$$TAC_{tissue} = C_T(t) \otimes C_a(t)$$

Diagram showing the components of the equation:

- IRF del tessuto (arrow pointing to $C_T(t)$)
- Input function plasmatica (arrow pointing to $C_a(t)$)

2) Modellazione del naturale decadimento radioattivo del tracciante

$$TAC_{decay} = TAC_{tissue} e^{-d_k t}$$

Diagram showing the components of the equation:

- Costante di decadimento del tracciante (arrow pointing to d_k)

3) Presenza di componente circolatoria all'interno del tessuto

$$TAC = (1 - v_B)TAC_{decay} + (v_B)C_{wb}$$

Diagram showing the components of the equation:

- Frazione di sangue nel tessuto (arrow pointing to v_B)
- Concentrazione di tracciante nel sangue intero (arrow pointing to C_{wb})

Stima parametrica

Lo scopo di un modello, comunque complesso e comunque definito, è quello di riuscire a **predire l'andamento della radioattività nel tessuto**, note tutte le informazioni caratteristiche della fisiologie del sistema descritto. ← **NON MOLTO UTILE**

Possiamo però rendere il modello **UTILE** invertendone le equazioni ed andando ad **utilizzarlo per stimare i parametri fisiologici di interesse**, partendo dalle misure di concentrazione di attività radioattiva nel sangue e nel tessuto stesso.

STIMA AI MINIMI QUADRATI

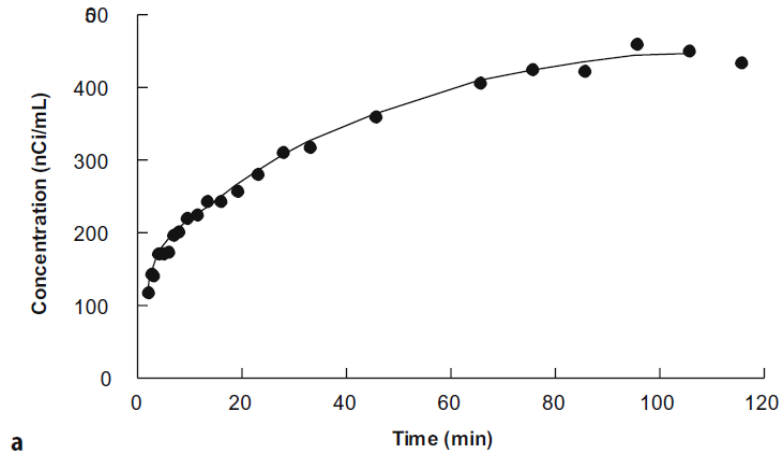
Se abbiamo a disposizione molti campioni temporali (immagini PET acquisite a tempi diversi successivi all'iniezione di tracciante), una tecnica estremamente diffusa per la stima dei parametri di modello è la stima ai minimi quadrati, il cui obiettivo è **minimizzare la differenza al quadrato tra concentrazione tissutale misurata e stimata dal modello**: $\sum_{i=1}^N (C_i - C(T_i))^2$



Stima parametrica

STIMA AI MINIMI QUADRATI

$$\sum_{i=1}^N \left(C_i - C(T_i) \right)^2$$



La **serie temporale misurata** può essere relativa ad una regione di interesse (ROI) omogenea dal punto di vista della cinetica, o ad un singolo pixel dell'immagine. E' definita su **N** campioni temporali misurati ($C_i, i = 1 \dots N$).

L'**uscita del modello** ($C(T_i), i = 1 \dots N$). è anch'essa definita su **N** campioni temporali, in relazione 1-a-1 con quelli della serie misurata.

Stima parametrica

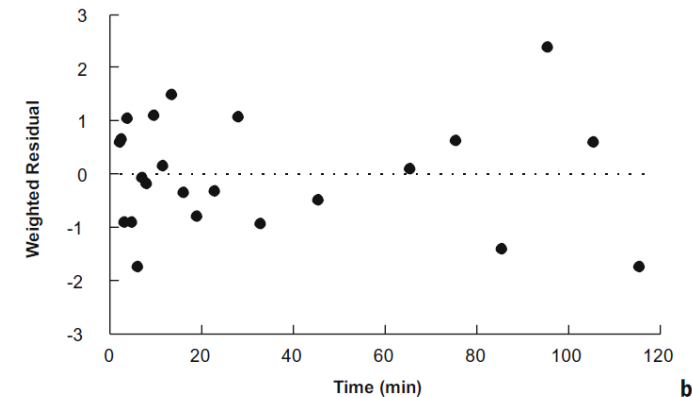
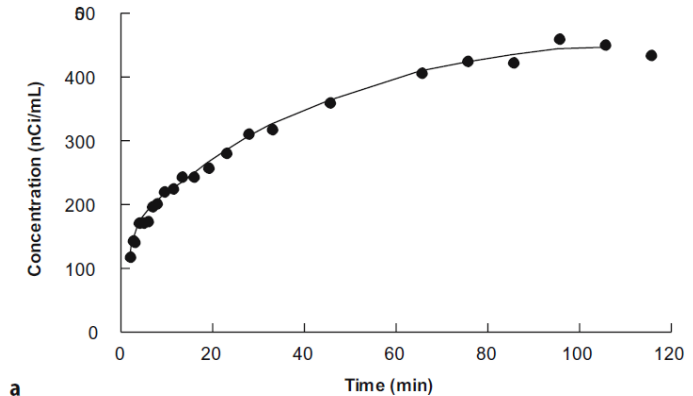
STIMA AI MINIMI QUADRATI PESATA

I valori dei parametri stimati dalla minimizzazione della somma degli scarti quadratici ha variabilità minima se valgono le seguenti *ipotesi sul rumore di misura*:

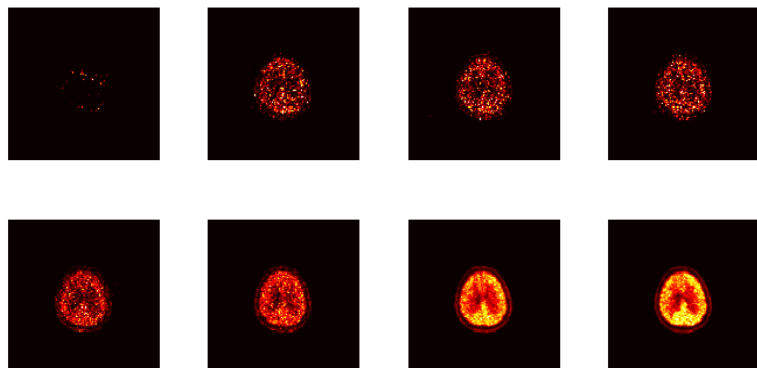
- *i.i.d in ogni campione temporale*
- *Additivo*
- *Ampiezza costante* →

$$\sum_{i=1}^N w_i \left(C_i - C(T_i) \right)^2$$

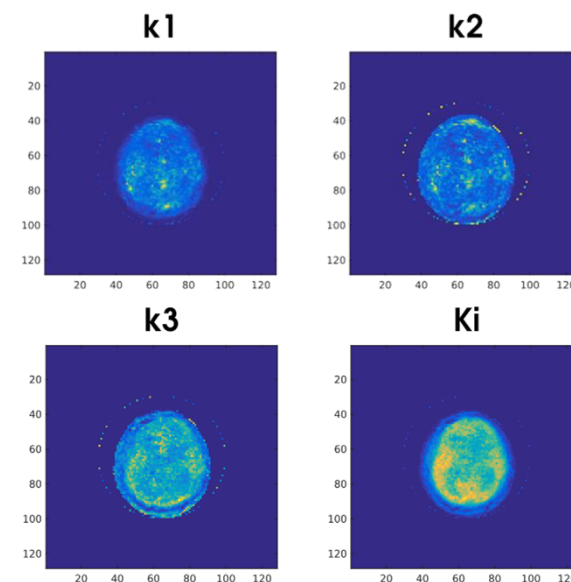
Se è possibile avere una stima buona del livello di rumore nei dati (e quindi si riesce a scegliere bene i pesi), i residui pesati per la radice quadrata di ogni peso dovrebbero seguire una *distribuzione gaussiana a media nulla e varianza unitaria*.



Mappe parametriche



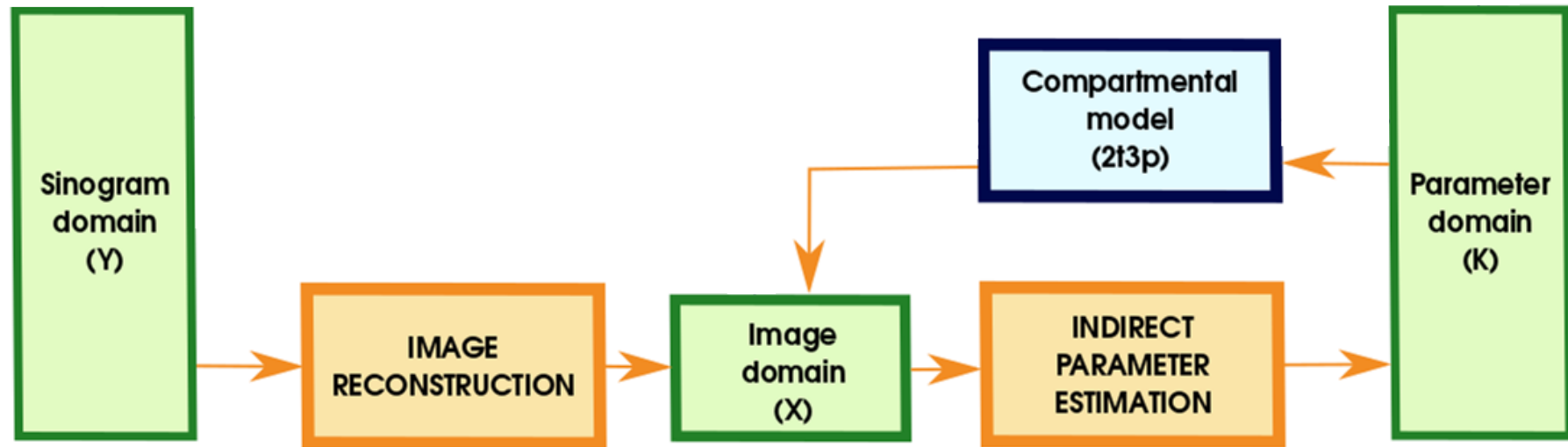
Un'acquisizione dinamica PET consiste sia di una **componente spaziale** che di una **temporale**. L'elemento spaziale può essere rimosso selezionando una ROI e limitando lo studio alla curva tempo-attività media relativa ai voxel inclusi nella ROI.



Spesso è però interessante tenere conto anche delle informazioni spaziali. Questo richiede di **applicare il modello cinetico a livello del singolo voxel**: stimando un set di parametri per ogni voxel si vengono quindi a generare delle **mappe spaziali** della distribuzione dei diversi parametri di interesse.

Studio farmacocinetico: workflow completo

Riassumiamo in questo schema la sequenza complessiva di operazioni necessarie a portare dai *raw data* (sinogrammi) registrati dallo scanner ad un set di parametri cinetici (o eventualmente delle mappe parametriche), passando per lo step intermedio di ricostruzione tomografica, ed applicando iterativamente un fitting non lineare ai minimi quadrati a ciascuna ROI (o voxel) estratta dal volume 4D ricostruito.



Metodi diretti di stima parametrica da sinogramma

LIMITI PRINCIPALI DELL'APPROCCIO STANDARD

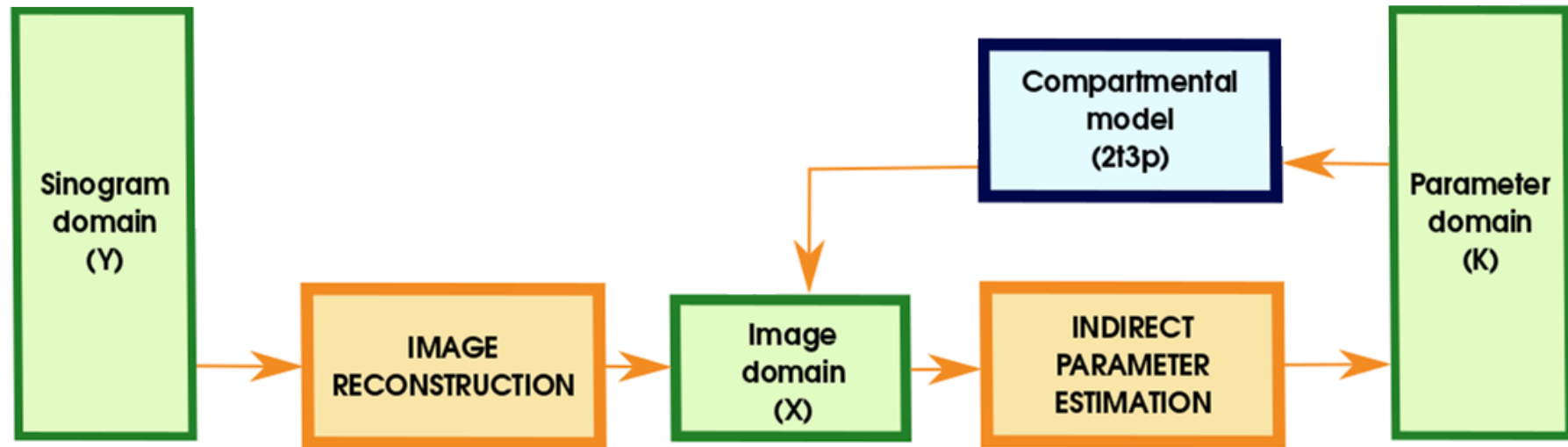
Se il nostro obiettivo è quello di generare delle mappe parametriche, un approccio standard come quello appena descritto mostra il fianco ad alcuni problemi fondamentali che rendono il risultato finale non robusto dal punto di vista della qualità dei valori dei parametri stimati, è qualitativamente scadente dal punto di vista della rumorosità finale delle mappe prodotte. I motivi principali sono i seguenti:

Elevata sensibilità dello stimatore NLS a valori di SNR molto bassi (TAC del singolo voxel)

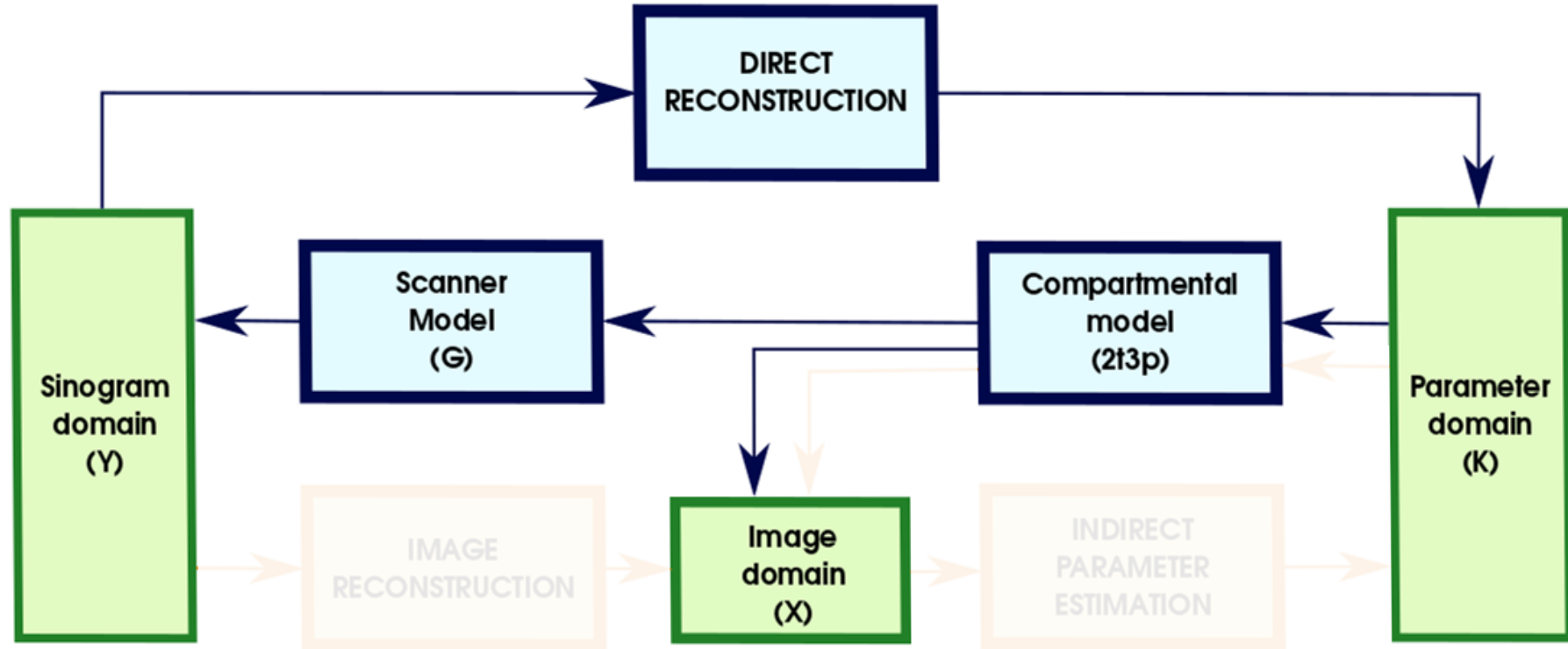
Basso SNR e alta variabilità anche nella dimensione spaziale, tra pixel adiacenti

Distribuzione statistica del rumore non più di tipo Poissoniano

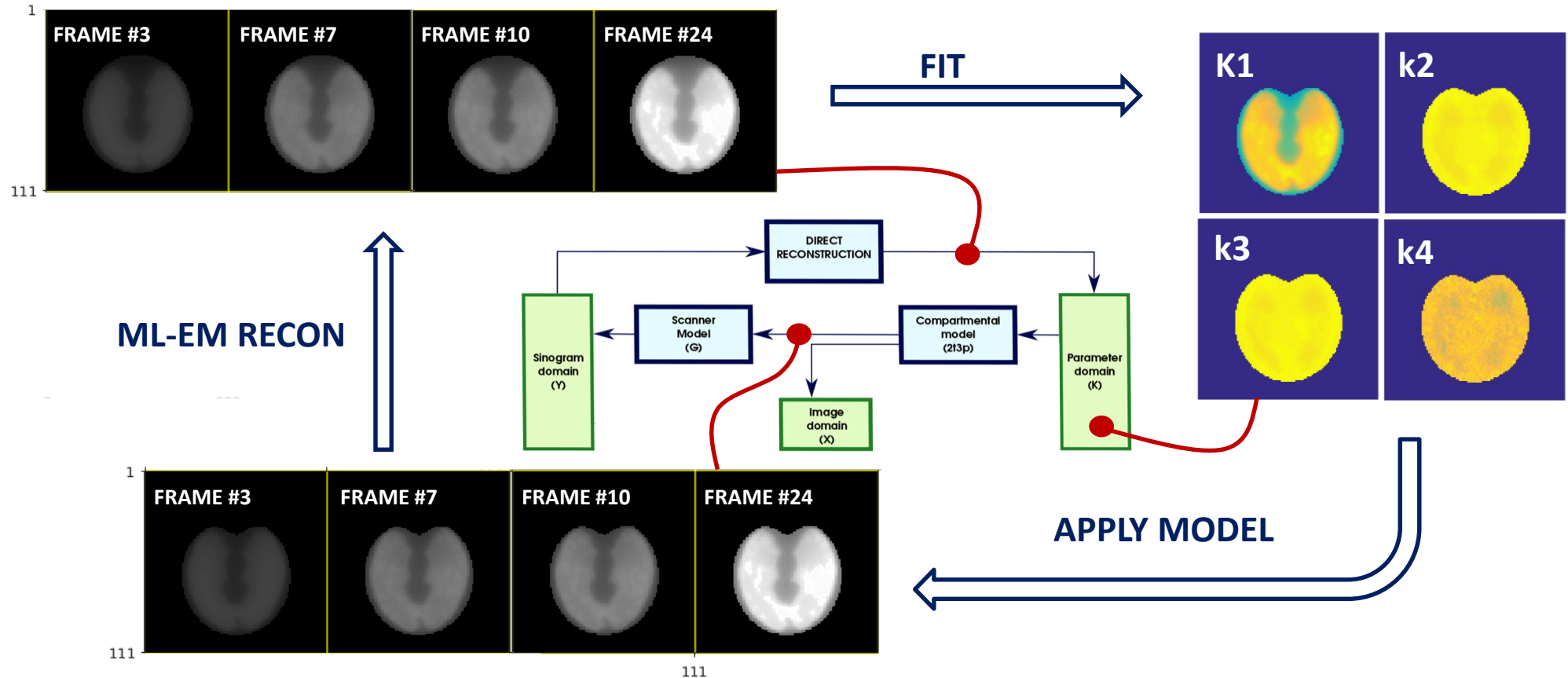
Metodi diretti di stima parametrica da sinogramma



Metodi diretti di stima parametrica da sinogramma



Metodi diretti di stima parametrica da sinogramma



Metodi diretti di stima parametrica da sinogramma

DIAGRAMMA DI FLUSSO DI UNA VERSIONE «DIRETTA» DELLA STIMA DI MAPPE PARAMETRICHE CON MODELLI COMPARTIMENTALI

