

VALIDAZIONE DI APPROCCI A
CAMPIONAMENTO RIDOTTO PER LA
STIMA DELLA FUNZIONE ARTERIALE
FORZANTE IN STUDI PET DINAMICI

Eleonora Bindi
23 Aprile 2012

SOMMARIO

| | |
|---|-----------|
| CAPITOLO 1 INTRODUZIONE | 1 |
| CAPITOLO 2 DATA SET | 5 |
| [L-¹¹C]-LEUCINE | 5 |
| 1. MODELLO COMPARTIMENTALE | 6 |
| 2. STIMA | 8 |
| [¹¹C]SCH442416 | 9 |
| 1. MODELLO COMPARTIMENTALE | 10 |
| 2. STIMA | 10 |
| [¹¹C]WAY-10065 | 11 |
| 1. MODELLO COMPARTIMENTALE | 12 |
| 2. STIMA | 12 |
| CAPITOLO 3 METODI | 15 |
| IDIF: IMAGE DERIVED INPUT FUNCTION | 15 |
| 1. ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI | 16 |
| 2. LA CORREZIONE DEL SEGNALE ESTRATTO | 18 |
| 3. RICOSTRUZIONE DEL SEGNALE ESTRATTO | 21 |
| SIME: SIMULTANEOUS ESTIMATION | 22 |
| 1. DESCRIZIONE PARAMETRICA DELLA FUNZIONE D'INGRESSO | 22 |
| 2. FUNZIONE OBIETTIVO SIME | 22 |
| 3. STUDIO SU DATI REALI | 23 |
| CAPITOLO 4 RISULTATI | 25 |
| IDIF | 25 |
| 1. ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI | 25 |
| 2. ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE | 35 |
| 3. APPLICAZIONE DEL METODO DI CHEN | 40 |
| 4. FIT CON IL MODELLO DI FENG | 51 |
| 5. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE | 59 |
| SIME | 71 |
| 1. APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA | 71 |

| | |
|---|-------------------|
| 2. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE | 80 |
| CONFRONTO IDIF-SIME | 92 |
| <u>CAPITOLO 5 SIME SU DATI SIMULATI</u> | <u>99</u> |
| MATERIALI E METODI | 100 |
| 1. PERTURBAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA | 100 |
| 2. PERTURBAZIONE DELLA CURVA TESSUTALE | 101 |
| RISULTATI | 102 |
| 1. STIMA DELLA CURVA PLASMATICA | 103 |
| 2. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE | 109 |
| <u>CAPITOLO 6 DISCUSSIONE</u> | <u>115</u> |
| IDIF | 115 |
| 1. ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI | 115 |
| 2. ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE | 116 |
| 3. APPLICAZIONE DEL METODO DI CHEN | 117 |
| 4. FIT CON MODELLO DI FENG | 118 |
| 5. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE | 118 |
| SIME | 119 |
| 1. APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA | 119 |
| 2. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE | 119 |
| CONFRONTO IDIF – SIME | 120 |
| SIME SU DATI SIMULATI | 121 |
| <u>CAPITOLO 7 CONCLUSIONI</u> | <u>123</u> |
| <u>BIBLIOGRAFIA</u> | <u>125</u> |

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di imaging nucleare¹ che permette di studiare la distribuzione e la cinetica di specifiche molecole in determinati organi, fornendo immagini non di tipo morfologico, bensì funzionale.

Le molecole in questione sono marcate con un radionuclide emittente positroni, come ad esempio ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O. Rilevando i fotoni γ emessi dall'annichilazione dei positroni con gli elettroni dei tessuti circostanti, è possibile ricostruire il percorso effettuato dalle molecole marcate all'interno dell'organismo. Ciò rende possibile studiare, direttamente *in vivo*, il ruolo che tali molecole rivestono nelle funzioni fisiologiche, ed i luoghi in cui si concentrano, con un livello minimo di invasività.

Le immagini fornite da esami PET sono sempre più spesso utilizzate in ambito neurologico per monitorare il progresso di patologie e per valutare gli effetti di determinati farmaci, come: la loro penetrazione all'interno di siti target, il loro legame con specifici recettori, e gli effetti indotti sull'organismo.

Gli indici di valutazione considerati consistono nella penetrazione della barriera ematoencefalica da parte del ligando, il volume di distribuzione del tracciante, il potenziale di legame, l'occupazione recettoriale, l'affinità e la densità recettoriale in una determinata regione (Cobelli, 2010).

Tali indici vengono ricavati previa una specifica modellizzazione matematica della dinamica dei traccianti nell'organismo. L'identificazione di questi modelli fisiologici richiede due misure: la concentrazione del tracciante nel tessuto e quella nel sangue arteriale, che funge da ingresso nel modello. La concentrazione del tracciante nel tessuto è ottenibile direttamente dalle immagini PET. Più controversa è invece la misurazione della concentrazione nel sangue arteriale.

¹ *Tecniche di imaging*: tecniche che permettono, in campo medico, di fornire immagini di parti e funzioni del corpo umano. *Imaging nucleare*: tecniche di imaging che utilizzano isotopi radioattivi per generare le immagini.

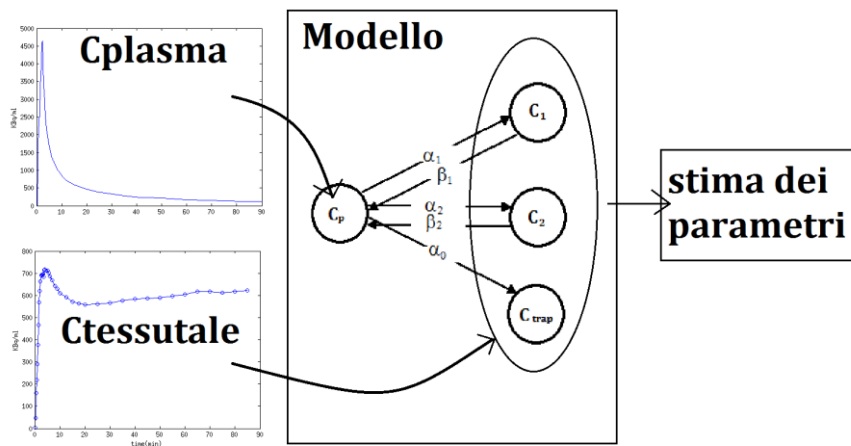


FIGURA 1 - UTILIZZO DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE NEI MODELLI COMPARTIMENTALI

L'approccio standard per la misura della concentrazione del tracciante libero all'interno del plasma richiede la raccolta di campioni ematici in diversi istanti temporali, prelevati dall'arteria radiale del soggetto durante il periodo di scansione PET. I campioni così prelevati non possono essere utilizzati direttamente, ma necessitano di alcune correzioni.

La prima correzione è effettuata per conoscere la concentrazione di radiotracciante nel solo plasma, invece che nel sangue intero prelevato attraverso il campionamento. Mediante una centrifugazione viene dunque separata la parte corpuscolare dal plasma, ed è possibile misurare la concentrazione di radiotracciante presente in quest'ultimo.

Molti dei traccianti utilizzati nelle analisi PET sono inoltre soggetti a degradazione metabolica all'interno dei tessuti. I prodotti di questo processo diffondono poi nel sangue, e trattandosi di molecole marcate possono inficiare le misure di concentrazione effettuate sui campioni prelevati. Per correggere i dati relativi alla concentrazione arteriale dalla presenza dei metaboliti, alcuni dei campioni ematici prelevati vengono sottoposti ad un'analisi dei metaboliti. Attraverso questa analisi è possibile determinare la porzione di composto non metabolizzato presente nel plasma in un determinato istante temporale e, con riferimento ad un modello adatto, è eseguito un fit dei dati relativi ai metaboliti, permettendo di correggere la curva plasmatica.

A causa dell'eccessiva rumorosità che caratterizza i dati arteriali, è inoltre preferibile apportare un'ulteriore correzione, modellizzando la curva ematica ottenuta con i passaggi precedenti, prima di utilizzarla come funzione d'ingresso nella modellizzazione cinetica di ogni Time Activity Curve (TAC).

Risulta inoltre necessario effettuare, sulle misure collezionate, correzioni per ritardo e dispersione delle radiazioni. Inoltre, il detector di radiazioni dev'essere ben calibrato in riferimento allo scanner PET, in modo da assicurare compatibilità tra i dati sanguigni prelevati e quelli del tessuto rilevati dalle immagini PET. (Eriksson, et al., 1991)

Nonostante la tecnica del campionamento arteriale sia utilizzata quotidianamente in qualità di gold standard, i lati negativi ad essa legati sono molteplici e riguardano le problematiche affrontate sia dal paziente che dall'operatore.

Indubbiamente si tratta di una tecnica invasiva e non confortevole per il paziente, che può incorrere in tutti i rischi correlati alla cannulazione, come ematomi, ischemie,

infezioni, occlusioni temporanee o permanenti. Anche il solo dover cannulare un'arteria, più difficilmente raggiungibile di una vena, costituisce di per sé un disagio.

Dal lato dell'operatore il rischio è invece legato all'esposizione ad ulteriori radiazioni e alle usuali problematiche legate al maneggiamento di campioni sanguigni non propri.

Visti gli svantaggi legati al campionamento arteriale, nel corso degli anni si è cercato di sviluppare tecniche che permettessero di esserne il più indipendenti possibili. (Ogden, et al., 2010)

Un approccio generale è rappresentato dal ricavare la funzione d'ingresso direttamente dalle immagini PET, individuandovi i voxel che corrispondono alle arterie ed usandone i dati relativi per ricavare la funzione d'ingresso. Tale approccio viene indicato dalla sigla **IDIF: Image Derived Input Function**. Ciò può essere effettuato definendo una ROI su di una carotide nelle immagini PET (Chen, et al., 1998) (Sanabria-Bohorquez, et al., 2003), oppure, avvalendosi del supporto delle immagini fornite da una risonanza magnetica coregistrata (Litton, 1997). Un'altra alternativa può essere rappresentata dalla selezione delle zone ematiche cerebrali con l'utilizzo dell'analisi fattoriale² (Wu, et al., 1995) o dell'Independent Component Analysis (ICA)³ su i dati dei voxel (Nanagawa M, et al., 2008) (Su, et al., 2005).

L'utilizzo delle ROI arteriali può portare ad effetti di volume parziale, dovuti al piccolo diametro delle arterie ed all'attività di spillover proveniente dai tessuti circostanti. Analisi fattoriale ed ICA possono inoltre fornire dati rumorosi.

Si vede anche necessario adottare un protocollo rapido di acquisizione, in modo tale da poter catturare la forma del picco in maniera accurata. È da notare che, sebbene queste tecniche permettano di recuperare una funzione d'ingresso, questa non risulti essere corretta dalla presenza di metaboliti.

Un secondo approccio generale che permette di estrarre la funzione d'ingresso dai dati PET prevede l'utilizzo di funzioni d'ingresso ottenute da **studi di popolazione**, da calibrare in base a parametri individuali. Tale metodo ipotizza che la funzione d'ingresso assuma una forma comune a tutti i soggetti, e ne deriva la forma in base a quanto misurato dai campionamento arteriale su di una vasta popolazione di riferimento. Solo dopo aver effettuato quest'operazione preliminare per ogni tracciante sarà possibile utilizzare la curva standard sui pazienti, scalata sulla base di fattori derivati dal campionamento arteriale (Brock, et al., 2005) (Takikawa, et al., 1993), oppure in base al rapporto tra dose iniettata e massa corporea (Tsuchida T, et al., 1999), o in base all'attività misurata nel cervello (Bentourkia, 2006)

È importante sottolineare il fatto che un metodo così strutturato preveda, per qualsiasi radioligando considerato, la scansione di una vasta popolazione con utilizzo del campionamento arteriale completo, prima di poter venire adottato.

² *Analisi fattoriale*: analisi statistica con lo scopo di individuare la struttura di un insieme di variabili, riducendo lo spazio delle variabili ad uno spazio composto da un minor numero di insiemi, definiti fattori, idealmente indipendenti tra loro.

³ *Independent Component Analysis*: metodo di analisi statistica che ha lo scopo di risalire alle sorgenti che hanno preso parte alla creazione di un determinato segnale, assumendone la mutua indipendenza statistica. A differenza dell'analisi fattoriale, si assume che le componenti del segnale non siano gaussiane.

Un'altra alternativa generale per recuperare la funzione d'ingresso dai dati PET è il cosiddetto approccio di stima simultanea (**SIMultaneous Estimation, SIME**), nel quale si cerca di stimare i parametri che descrivono la funzione d'ingresso contemporaneamente ai parametri cinetici di molteplici ROI. In questo modo si utilizzano le informazioni sulle TAC delle ROI per recuperare la funzione d'ingresso comune a tutte.

Molti dei metodi SIME sviluppati richiedono la collezione di più di un campione ematico per scalare la funzione d'ingresso ricavata. Alcune eccezioni sono costituite da metodi che si basano su studi di popolazione (Bentourkia, 2006) (Brock, et al., 2005) (Tsuchida T, et al., 1999) (Wakita, et al., 2000) e metodi che si basano sulla derivazione dalle immagini della curva arteriale (Litton, 1997) (Nanagawa M, et al., 2008) (Su, et al., 2005) che però, come descritto per il metodo IDIF, non permettono di effettuare la correzione per i metaboliti.

Se resta necessario collezionare dei campioni arteriali, nulla cambia per il paziente in termini di cannulazione dell'arteria. Una strategia meno invasiva prevede di **sostituire i campioni arteriali con campioni venosi**. In alcuni casi, la sostituzione è praticamente equivalente, come ad esempio avviene per il tracciante [^{18}F]FDG se si campiona in corrispondenza di istanti temporali avanzati dell'esame. Ma la determinazione va effettuata tracciante per tracciante.

Lo svantaggio maggiore legato alla tecnica SIME è che il grande numero di parametri in gioco porta a lavorare su di uno spazio di parametri di dimensioni ingenti. Gli algoritmi utilizzati solitamente per la stima, come i minimi quadrati non lineari pesati, non sono sempre adatti a trovare un ottimo globale in uno spazio parametrico di grandi dimensioni. Un'alternativa più robusta al metodo dei minimi quadrati non lineari pesati è stata proposta da (Wong, et al., 2002) che propone l'applicazione di una tecnica di stima chiamata simulated annealing technique, mostrandone la fattibilità in immagini dinamiche SPECT cardiache simulate.

In questo studio verranno valutate le performance degli approcci IDIF e SIME su dati provenienti da tre differenti radioligandi e da studi di simulazione, tenendo sempre conto del rumore presente nell'analisi dei campioni plasmatici, dei metaboliti, e nei dati delle TAC. I risultati verranno comparati a quelli ottenuti dalle stime dei vari modelli cinetici effettuate con il gold standard.

I risultati mostreranno come la tecnica SIME possa costituire un'alternativa promettente al gold standard per tutti i radioligandi considerati.

CAPITOLO 2

DATA SET

Le analisi effettuate in questo studio hanno fatto riferimento a dati relativi a scansioni PET generate dall'utilizzo di tre differenti traccianti: [L-¹¹C]-leucine, [¹¹C]SCH442416, [¹¹C]WAY-10065. Per ciascuno di essi, si dispone delle scansioni dinamiche PET relative a tre soggetti.

Si descrivono ora in dettaglio le caratteristiche dei data set relativi a ciascun tracciante usato.

[L-¹¹C]-LEUCINE

La leucina è uno dei 20 amminoacidi ordinari, di ruolo rilevante nell'opera di costituzione e mantenimento del tessuto muscolare. Promuove la sintesi proteica nei muscoli e nel fegato, rallenta la decomposizione delle proteine muscolari e promuove i processi di rigenerazione (Rosenthal, et al., 1974)

Viene utilizzata negli studi PET, previa marcatura con isotopo radioattivo (in questo caso, il ¹¹C), per lo studio dell'incorporazione dell'amminoacido all'interno delle proteine, permettendo quindi di misurare la sintesi proteica.

Il data set relativo a questo tracciante è stato messo a disposizione dalla Section of Neuroadaptation and Protein Metabolism del National Institute of Mental Health, NIH, USA. È composto da scansioni PET dinamiche di tre individui volontari sani di sesso maschile, di età compresa tra i 21 ed i 24 anni. Tali scansioni sono state effettuate per una durata complessiva di 90 minuti, con il tomografo ECAT HRRT.

I dati sono stati acquisiti in list-mode e ricostruiti con l'algoritmo OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization reconstruction).

Il volume acquisito è stato ricostruito su 207 slice dello spessore di 1.23 mm. Ogni slice è composta da 42 frame temporali, disposti secondo la seguente griglia temporale: 16 x 15s, 4 x 30s, 4 x 60s, 4 x 150s, 14 x 300s. Questa griglia temporale è costruita in modo tale da acquisire con maggiore frequenza all'inizio dell'esperimento, dove l'attività del tracciante cambia con maggiore rapidità; acquisisce invece con meno frequenza quando l'attività cambia più lentamente. Tutte le TAC rilevate sono state infine corrette per il decadimento nel tempo del radiotracciante iniettato (Veronese, 2009).

Sono stati inoltre estratti dei campioni ematici per determinare l'andamento nel tempo della concentrazione di leucina marcata e non marcata nel plasma, e attività di ¹¹C e ¹¹C₂ (risultato del metabolismo della molecola) nel sangue intero. L'estrazione di tali campioni è stata effettuata in modo manuale, ad intervalli della frequenza di 9-10 secondi

per i primi 4 minuti, in seguito ad intervalli via via crescenti, fino all'ottenimento di 40 campioni per ogni studio. L'attività rilevata in ogni campione del ^{11}C è stata inoltre corretta per il decadimento radioattivo.

Inoltre, sulla base di immagini di risonanza magnetica coregistrate alle immagini PET, è stato possibile definire delle regioni di interesse (ROI): cervelletto, talamo, putamen, caudato, ippocampo.

1. MODELLO COMPARTIMENTALE

In figura 2 è mostrato il modello utilizzato per descrivere il comportamento del tracciante nel cervello (Schmidt, et al., 2005).

Si tratta di un modello eterogeneo, composto da due sottoregioni omogenee ed un compartimento relativo ai metaboliti.

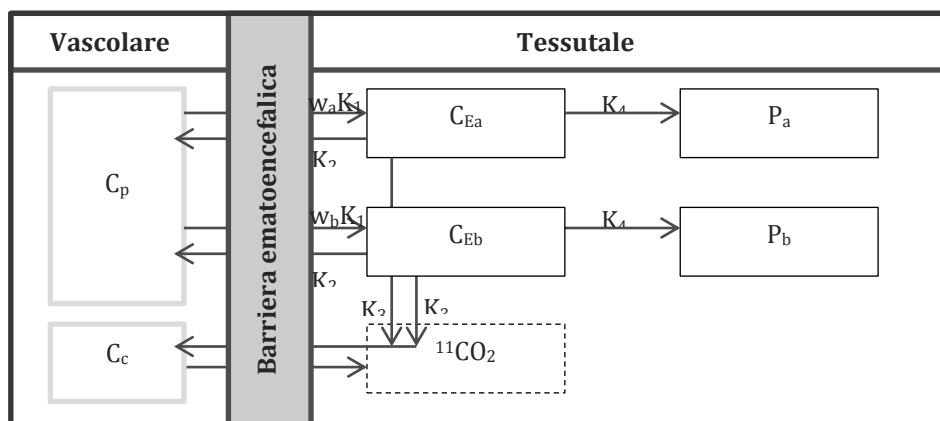


FIGURA 2 - RAPPRESENTAZIONE DEL MODELLO COMPARTIMENTALE ETEROGENEO PER LA DESCRIZIONE DELLA CINETICA DEL TRACCIANTE [L- ^{11}C]-LEUCINE NEL CERVELLO

La concentrazione di radiotracciante misurata nell'esame PET (C_{misurata}) comprende il contributo di ciascuna delle due regioni di [L- ^{11}C]-leucine libero (C_E) e [L- ^{11}C]-leucine incorporato nelle proteine (P). Ciascuna di queste regioni omogenee è contenuta nel tessuto eterogeneo per una frazione di volume pari, rispettivamente, a w_a e w_b . Nella misura sono presenti inoltre: l'attività nel sangue $V_b C_b$, con V_b pari alla porzione di volume occupata dal sangue e C_b concentrazione di radioligando nel sangue intero; ed il principale prodotto del metabolismo del radiotracciante, $^{11}\text{CO}_2$. Assumendo che, nel tempo di scansione, il fissaggio del metabolita sia trascurabile (Siesjö, et al., 1964), mentre la sua diffusione nel volume cerebrale si equilibri rapidamente con il sangue arteriale (Buxton, et al., 1987), la sua concentrazione può venire approssimata dal termine $V_d C_c$, dove C_c è la concentrazione del metabolita nel sangue intero, mentre V_d è il volume di distribuzione del sangue nel cervello, che è fissato pari a $V_d=0.41$.

I parametri $K_{1(a,b)}$ e $k_{2(a,b)}$ sono le costanti di velocità di trasporto di [L- ^{11}C]-leucine dal sangue ai tessuti a o b e dai tessuti a o b al sangue, $k_{3(a,b)}$ le costanti di velocità del processo di formazione del metabolita (include i processi di catabolismo, transaminazione e decarbossilazione), $k_{4(a,b)}$ le costanti di velocità di incorporazione di [L- ^{11}C]-leucine nelle proteine.

La concentrazione di radiotracciante rilevata nei tessuti è la seguente:

$$C_{\text{tessutale}}(t) = w_a(C_{Ea}(t) + P_a(t)) + w_b(C_{Eb}(t) + P_b(t)) \quad (1)$$

con $w_a \geq 0, w_b \geq 0$ e $w_a + w_b = 1$

L'equazione di misura risulta invece essere:

$$C_{misurata}(t) = (\mathbf{1} - \mathbf{V}_b) \cdot (C_{tessutale}(t) + \mathbf{V}_d \cdot C_c(t)) + \mathbf{V}_b \cdot C_b(t) \quad (2)$$

Nonostante quest'equazione fornisca una buona descrizione della cinetica nei tessuti eterogenei, non si presta alla stima con i minimi quadrati non lineari perché il gran numero di parametri da stimare porta ad una convergenza debole. Inoltre, i parametri w_a e w_b non sono identificabili a priori, in quanto non è possibile stabilire dalle misure PET il contributo di un tessuto rispetto al suo complementare.

Perciò è stato effettuato uno studio di spectral analysis⁴ non lineare (Veronese, et al., 2010) (Bertoldo, et al., 1998) sui dati tessutali a disposizione. Questo studio ha portato a definire nella misura tessutale la presenza di due compartimenti in equilibrio (chiamati C_1 e C_2) e di un compartimento di trapping (C_{trap}).

Definendo i seguenti parametri:

$$\alpha_0 = \frac{w_a K_{1a} k_{4a}}{k_{2a} + k_{3a} + k_{4a}} + \frac{w_b K_{1b} k_{4b}}{k_{2b} + k_{3b} + k_{4b}} \quad (3)$$

$$\alpha_1 = \frac{w_a K_{1a} (k_{2a} + k_{3a})}{k_{2a} + k_{3a} + k_{4a}} \quad \alpha_2 = \frac{w_b K_{1b} (k_{2b} + k_{3b})}{k_{2b} + k_{3b} + k_{4b}} \quad (4)$$

$$\beta_1 = k_{2a} + k_{3a} + k_{4a} \quad \beta_2 = k_{2b} + k_{3b} + k_{4b} \quad (5)$$

La spectral analysis determina $C_{tessutale}$ nel seguente modo:

$$C_{tessutale}(t) = \alpha_0 \int_0^t C_p(z) dz + \alpha_1 \int_0^t C_p(z) e^{-\beta_1(t-z)} dz + \alpha_2 \int_0^t C_p(z) e^{-\beta_2(t-z)} dz \quad (6)$$

Tale equazione rappresenta lo sviluppo del seguente sistema di equazioni differenziali:

$$\begin{cases} \dot{C}_1(t) = \alpha_1 C_p(t) - \beta_1 C_1(t) \\ \dot{C}_2(t) = \alpha_2 C_p(t) - \beta_2 C_2(t) \\ \dot{C}_{trap}(t) = \alpha_0 C_p(t) \end{cases} \quad (7)$$

$$C_{tessutale}(t) = C_1(t) + C_2(t) + C_{trap}(t) \quad (8)$$

$$C_{misurata}(t) = (\mathbf{1} - \mathbf{V}_b) \cdot (C_{tessutale}(t) + \mathbf{V}_d \cdot C_c(t)) + \mathbf{V}_b \cdot C_b(t) \quad (9)$$

È possibile stimare i parametri sia utilizzando l'equazione esplicita di $C_{tessutale}$, sia risolvendo numericamente il sistema differenziale. La soluzione numerica del sistema differenziale, oltre ad essere computazionalmente più onerosa, fornisce stime meno accurate.

⁴ *spectral analysis*: tecnica che permette di ottenere uno spettro delle componenti cinetiche, che correlano la risposta tessutale alla curva di attività ematica. Non fa assunzioni a priori per quanto riguarda il numero di compartimenti o componenti richiesti per la descrizione dell'andamento nel tempo del radiotracciante nel tessuto. Dallo spettro fornito è possibile derivare la risposta impulsiva dell'unità tessutale, la cui convoluzione con la funzione d'ingresso fornisce il miglior fit dei dati tessutali osservati. (Cunningham, et al., 1993)

2. STIMA

I parametri del modello relativi alle TAC di ogni ROI vengono stimati con uno stimatore ai minimi quadrati non lineari pesati (WNLLS). I pesi utilizzati dallo stimatore sono legati all'errore da cui sono affette le misure in modo che punti diversi delle curve di concentrazione influenzino in modo diverso la stima dei parametri in base a quanto possano essere potenzialmente affetti da errore.

È necessario definire la legge che descriva l'errore di misura. Per le scansioni PET di questo tipo di traccianti, la deviazione standard dei dati è ritenuta essere pari a (Wu, et al., 2002):

$$SD(t) = \gamma \cdot \sqrt{\frac{C_{misurata}(t) \cdot e^{k \cdot t}}{durata(t)}} \quad k = 0.034 \text{ min}^{-1} \quad (10)$$

Tale relazione è valida se $C_{misurata}$ è corretta per il decadimento. Altrimenti, non è necessario inserire il termine esponenziale, il quale appare per la compensazione della correzione per il decadimento radioattivo. Il valore di k è costante, e rappresenta la costante di decadimento del ^{11}C ; i valori t sono i tempi di emiscansione, mentre il vettore $durata$ contiene le ampiezze di ciascun intervallo di scansione; γ rappresenta un fattore di scala, di valore inizialmente non noto.

Essendo γ una costante non influenza le stime, per le quali è sufficiente conoscere la legge dell'errore di misura. La sua quantificazione è però necessaria per valutare la precisione delle stime. Il suo valore viene quindi stimato a posteriori come

$$\gamma = \sqrt{\frac{WRSS(\hat{p})}{N - M}} \quad (11)$$

dove, con $WRSS$ si intende la somma dei quadrati dei residui pesati, \hat{p} il vettore dei parametri stimati, $N-M$ i gradi di libertà del sistema, con N pari alla dimensione della grandezza da approssimare (in questo caso, il numero di frame temporali che compongono le TAC) ed M il numero dei parametri in gioco.

Si definiscono inoltre i seguenti parametri derivati:

$$K_p = \alpha_0 \quad K_1 = \sum \alpha_i \quad \lambda = \frac{K_1 - K_p}{K_1} \quad rCPS = \frac{K_p}{\lambda} C_{cold} \quad (12)$$

Che permettono di valutare, rispettivamente: K_p , la costante di velocità di assorbimento netto del $[\text{L-}^{11}\text{C}]$ -leucine; K_1 la media pesata delle costanti di flusso nel tessuto eterogeneo; λ il tasso di leucina non marcata utilizzato per la sintesi di proteine; $rCPS$ il tasso cerebrale di sintesi delle proteine (rate of Cerebral Protein Synthesis); C_{cold} , la concentrazione di leucina non marcata nel plasma.

Per valutare la bontà delle stime effettuate con metodi alternativi al gold standard, si fa riferimento all'indice di bias, che indica quanto il parametro stimato differisca dal parametro reale (stimato con il gold standard):

$$bias(\%) = 100 \cdot \frac{par_{gold\ standard} - par_{stimato}}{par_{gold\ standard}} \quad (13)$$

[¹¹C]SCH442416

Il tracciante [¹¹C]SCH442416 è una molecola antagonista dei recettori dell'adenosina A_{2A}.

I recettori dell'adenosina A_{2A} esercitano un ruolo importante sia nella fisiologia cardiaca che nella fisiologia dell'encefalo. A livello cardiaco agiscono regolando il consumo di ossigeno del miocardio ed il flusso nelle arterie coronarie. A livello encefalico regolano il rilascio di altri neurotrasmettitori, come dopamina e glutammato (Fuxe, et al., 2007).

La massima espressione di questi recettori si osserva nel tessuto striato, ma anche nelle piastrine e nel tessuto connettivo dei vasi sanguigni. Ciò lo rende facilmente rilevabile nelle immagini dinamiche PET.

L'esame PET eseguito con questo tracciante permette di esaminare in vivo i recettori umani dell'adenosina A_{2A}, il loro coinvolgimento in patologie, e la loro regolazione mediante trattamento farmacologico.

Il data set relativo a questo tracciante è stato fornito dal PET Center of the Division of Experimental Medicine dell'Imperial College di Londra. Comprende scansioni PET di tre soggetti sani. Tali scansioni sono state effettuate per una durata complessiva di 90 minuti, con il tomografo ECAT EXACT HR+ (Siemens/CTI, Knoxville, TN).

Sono state collezionate 63 slice dello spessore di 2.46mm. Ciascuna slice è composta da 35 frame temporali: due frame di sfondo di durata variabile, 6x10s, 3x20s, 3x30s, 4x60s, 6x120s, 8x300s, 3x600s.

Le immagini sono state acquisite in modalità 3D, corrette per attenuazione, detenzione dell'efficienza, eventi random, scatter, e ricostruite come immagini tomografiche usando "filtered back projection" (Ramlackhansingh, et al., 2011)

Per la determinazione della funzione d'ingresso plasmatica sono stati misurati campioni ematici in modo automatico a frequenze elevate per i primi 15 minuti. Sono stati inoltre collezionati dei campioni in occasione dei minuti 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90 ed utilizzati per valutare la concentrazione del radiotracciante nel plasma e dei metaboliti marcati nel sangue intero.

I campioni ematici prelevati in modo continuo sono stati successivamente corretti con riferimento al rapporto plasma/sangue intero per determinare la funzione d'ingresso plasmatica, corretta inoltre per la presenza dei metaboliti.

Inoltre, sulla base di immagini di risonanza magnetica coregistrate alle immagini PET, è stato possibile definire delle regioni di interesse (ROI): cervelletto, talamo, ippocampo, corteccia frontale, tessuto striato.

1. MODELLO COMPARTIMENTALE

La descrizione della cinetica del tracciante nei tessuti cerebrali è effettuata mediante il modello compartimentale mostrato in figura. Esso è composto da un compartimento relativo al tessuto reversibile (C_1), ed un compartimento irreversibile che descrive la cinetica del tracciante nei vasi sanguigni (C_2). Ciò permette di separare il segnale tessutale dalla cinetica del tracciante nei vasi sanguigni.

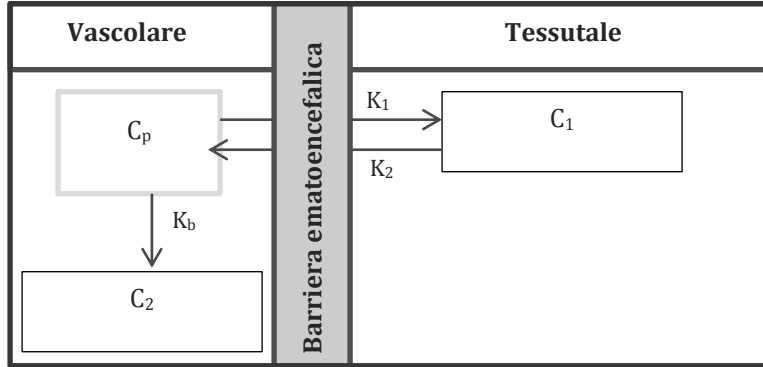


FIGURA 3 - RAPPRESENTAZIONE DEL MODELLO COMPARTIMENTALE PER LA DESCRIZIONE DELLA CINETICA DEL TRACCIANTE [11C]SCH442416 NEL CERVELLO

Le equazioni differenziali che descrivono il modello sono le seguenti:

$$\begin{cases} \dot{C}_1(t) = K_1 C_p(t) - k_2 C_1(t) \\ \dot{C}_2(t) = K_b C_p(t) \\ C_{tessutale}(t) = C_1(t) \end{cases} \quad (14)$$

$$C_{tessutale}(t) = C_1(t) \quad (15)$$

La concentrazione misurata dalle immagini dinamiche PET è:

$$C_{misurata}(t) = (1 - V_b) \cdot C_1(t) + V_b \cdot (C_b(t) + C_2(t)) \quad (16)$$

I parametri K_1 e k_2 rappresentano le costanti di velocità di afflusso e deflusso del tracciante dal sangue al tessuto, il parametro K_b rappresenta la costante di velocità di legame del tracciante con elementi presenti nel sangue (piastrine, tessuto vascolare).

2. STIMA

I parametri del modello relativi alle TAC di ogni ROI vengono stimati con uno stimatore ai minimi quadrati non lineari pesati. I pesi utilizzati dallo stimatore sono legati all'errore da cui sono affette le misure in modo che punti diversi delle curve di concentrazione influenzino in modo diverso la stima dei parametri in base a quanto possano essere potenzialmente affetti da errore.

È necessario definire la legge che descriva l'errore di misura. Per le scansioni PET di questo tipo di traccianti, la deviazione standard dei dati è ritenuta essere pari a:

$$SD(t) = \gamma \cdot \sqrt{\frac{C_{tessutale}(t)}{durata(t)}} \quad (17)$$

Dove t sono i tempi di emiscansione, $durata$ contiene le ampiezze degli intervalli di scansione, γ è una costante di proporzionalità che viene stimata a posteriori (equazione 11).

Si definisce inoltre il macroparametro V_t , volume di distribuzione, che corrisponde al rapporto tra concentrazione di tracciante nel tessuto e la concentrazione di tracciante nel plasma all'equilibrio:

$$V_t = \frac{K_1}{k_2} \quad (18)$$

Per valutare la bontà delle stime effettuate con metodi alternativi al gold standard, si fa riferimento all'indice di bias (equazione 13), che indica quanto il parametro stimato differisca dal parametro stimato con il gold standard.

[¹¹C]WAY-10065

La molecola [¹¹C]WAY-10065 è dotata di grande affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_{1A}.

La serotonina è un neurotrasmettitore presente soprattutto nella parete intestinale, nelle piastrine, e nel sistema nervoso centrale, soprattutto nel mesencefalo. Nel sistema nervoso centrale svolge un ruolo importante nella regolazione di umore, sonno, temperatura corporea, sessualità, appetito. È inoltre coinvolta in numerosi disturbi neuropsichiatrici, quali: ansia, depressione, schizofrenia (Woolley, et al., 1954).

I recettori serotoninergici influenzano vari processi biologici e neurologici. Sono bersagli di una vasta gamma di farmaci e sostanze stupefacenti (Gaddum, 1953).

Il data set relativo a questo tracciante è stato fornito dal PET Center of the Division of Experimental Medicine dell'Imperial College di Londra. Comprende immagini dinamiche PET di tre individui sani di sesso maschile. Tali scansioni sono state effettuate per una durata complessiva di 90 minuti, con il tomografo CTI ECAT EXACT 3D dell'Imperial College.

Le immagini sono state scansionate in modalità 3D, corrette per attenuazione, detenzione dell'efficienza, eventi random, scatter, e ricostruite come immagini tomografiche mediante l'algoritmo "altered back-projection". I dati sono stati acquisiti in modalità list-mode, portando al raggruppamento di 23 frame di durata crescente: due frame di sfondo di durata variabile, 3 x 5s, 2 x 15s, 4 x 60s, 7 x 300s, 5 x 600s.

Dopo l'iniezione del radiotracciante, la concentrazione del radioligando nel sangue è stata misurata in modo automatico, a frequenze molto elevate. Sono stati inoltre collezionati ed indicizzati dei campioni in corrispondenza di intervalli di tempo di durata crescente. Nove di questi campioni sono stati inoltre utilizzati per quantificare la frazione di radioattività misurata attribuibile al radiotracciante non metabolizzato, permettendo di ottenere la funzione plasmatica corretta dalla presenza dei metaboliti.

Inoltre, sulla base di immagini di risonanza magnetica coregistrate alle immagini PET, è stato possibile definire delle regioni di interesse (ROI): cervelletto, talamo, ippocampo, corteccia frontale, tessuto striato.

1. MODELLO COMPARTIMENTALE

La descrizione della dinamica del tracciante viene fatta mediante un modello a due compartimenti tessutali.

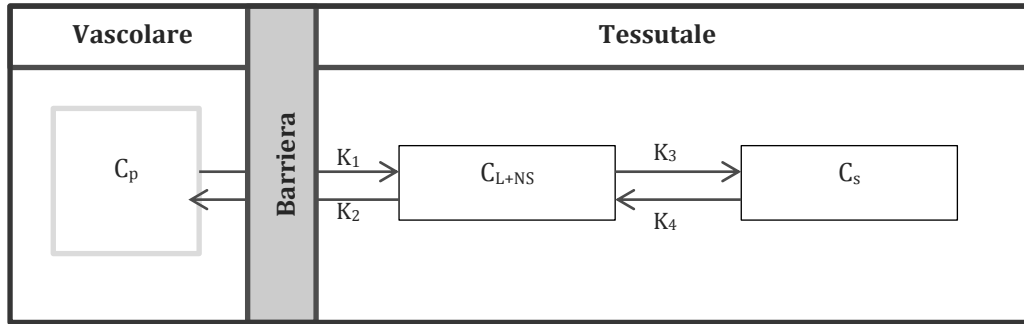


FIGURA 4 - RAPPRESENTAZIONE DEL MODELLO COMPARTIMENTALE PER LA DESCRIZIONE DELLA CINETICA DEL TRACCIANTE [11C]WAY-10065 NEL CERVELLO

Le equazioni differenziali che descrivono il modello sono le seguenti:

$$\begin{cases} \dot{C}_{L+NS}(t) = K_1 C_p(t) + k_4 C_s(t) - (k_2 + k_3) \cdot C_{L+NS}(t) \\ \dot{C}_s(t) = k_3 C_{L+NS}(t) - k_4 C_s(t) \end{cases} \quad (19)$$

La concentrazione rilevata dalle immagini PET:

$$C_{misurata}(t) = (1 - V_b) \cdot (C_{L+NS}(t) + C_s(t)) + V_b C_b(t) \quad (20)$$

Il compartimento C_{L+NS} è relativo al tracciante libero e quello legato in maniera non specifica, mentre C_s è relativo al tracciante legato in modo specifico.

I parametri K_1 e k_2 corrispondono alla velocità di afflusso ed efflusso del radioligando attraverso la barriera ematoencefalica. k_3 e k_4 corrispondono alle velocità del trasferimento del radioligando tra il compartimento comprendente il radioligando libero ed il radioligando che ha effettuato legami non specifici, ed il compartimento relativo al radioligando che ha legato in maniera specifica.

2. STIMA

I parametri del modello relativi alle TAC di ogni ROI vengono stimati con uno stimatore ai minimi quadrati non lineari pesati. I pesi utilizzati dallo stimatore sono legati all'errore da cui sono affette le misure in modo che punti diversi delle curve di concentrazione influenzino in modo diverso la stima dei parametri in base a quanto possano essere potenzialmente affetti da errore.

È necessario definire la legge che descriva l'errore di misura. Per le scansioni PET di questo tipo di traccianti, la deviazione standard dei dati è ritenuta essere pari a:

$$SD(t) = \gamma \cdot \sqrt{\frac{C_{tessutale}(t)}{durata(t)}} \quad (21)$$

Dove t sono i tempi di emiscansione, $durata$ contiene le ampiezze degli intervalli di scansione, γ è una costante di proporzionalità che viene stimata a posteriori (equazione 11).

Si definisce inoltre il macroparametro V_t , volume di distribuzione, che rappresenta il rapporto tra concentrazione di tracciante nel tessuto e la concentrazione di tracciante nel plasma all'equilibrio:

$$V_t = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) \quad (22)$$

Per valutare la bontà delle stime effettuate con metodi alternativi al gold standard, si fa riferimento all'indice di bias (equazione 13), che indica quanto il parametro stimato differisca dal parametro stimato con il gold standard.

CAPITOLO 3

METODI

In questo capitolo verranno descritte le due tecniche più affermate quali alternative al campionamento arteriale, e come queste siano state utilizzate all'interno dello studio svolto.

La prima tecnica si basa sull'estrarre la curva di concentrazione ematica direttamente dalle immagini, mediante rilevazione delle strutture vascolari presenti. Questo genere di approccio viene chiamato IDIF, acronimo per Image Derived Input Function.

La seconda tecnica presentata è invece definita approccio di stima simultanea (SIMultaneous Estimation, SIME). Essa prevede che vengano stimati contemporaneamente sia i parametri che descrivono la funzione d'ingresso, sia quelli che descrivono la cinetica di molteplici ROI.

IDIF: IMAGE DERIVED INPUT FUNCTION

La tecnica detta IDIF prevede l'estrazione diretta dalle immagini della curva di concentrazione del radioligando nel sangue, mediante rilevazione di zone ematiche visibili nelle immagini PET. I primi metodi di questo tipo sono stati sviluppati su immagini dinamiche dell'addome, in cui è possibile rilevare l'aorta (Germano, 1992) e il ventricolo sinistro (Iida, et al., 1992).

Per gli studi relativi al cervello, invece, queste zone ematiche non entrano nel campo della scansione. Studi sviluppati da (Litton, 1997) e (Chen, et al., 1998) sono stati volti all'esplorazione dell'uso delle grandi arterie cerebrali: le carotidi interne.

Diverse tecniche sono state proposte nel corso degli anni per ricavare la funzione d'ingresso direttamente dalle immagini e validarla come alternativa efficace e meno invasiva del campionamento arteriale. Tra queste tecniche, quella che attualmente risulta fornire un'approssimazione più accurata della curva plasmatica reale, e che verrà considerata in questo studio, risulta essere quella sviluppata dal gruppo di ricerca di Chen (Zanotti-Fregonara, et al., 2009).

Il metodo sviluppato prevede il riconoscimento nelle immagini dei voxel appartenenti alle carotidi, e la ricostruzione del segnale arteriale mediante operazione di media delle TAC relative a tali voxel selezionati. La curva di concentrazione così ottenuta, prima di essere utilizzata, necessita di correzioni, in quanto affetta da artefatti quali lo spillover e l'effetto di volume parziale. In seguito, un'operazione di filtraggio del segnale con un modello opportuno, per riparare all'eccessiva rumorosità che caratterizza i dati arteriali,

porta ad ottenere una curva utilizzabile come funzione d'ingresso nella modellizzazione cinetica di ogni TAC.

In figura 5 è possibile infatti notare la differenza tra la curva plasmatica ottenuta da campionamento invasivo (C_{plasma}), la curva estratta direttamente dalle immagini mediante selezione delle zone arteriali, e la forma che quest'ultima assume dopo le operazioni di correzione dall'effetto di spillover.

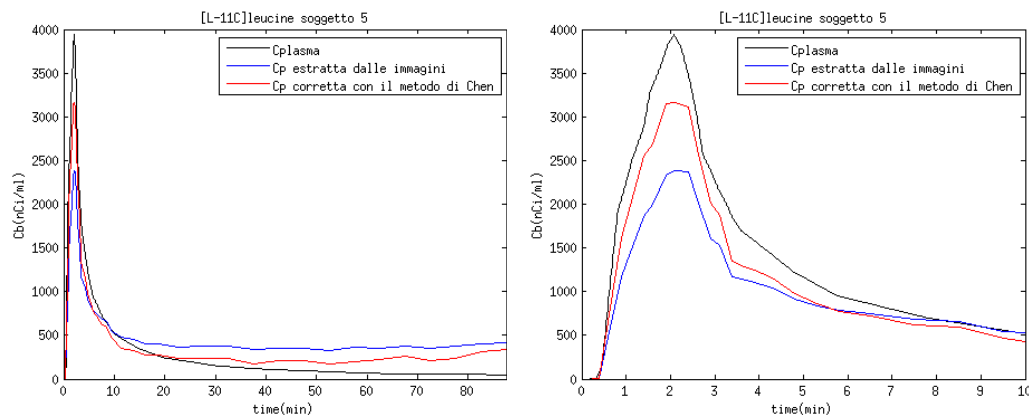


FIGURA 5 - CONFRONTO TRA CURVA PLASMATICA REALE (NERO), CURVA ESTRATTA DALLE IMMAGINI (BLU), E CURVA ESTRATTA E CORRETTA DALL'EFFETTO DI SPILLOVER CON IL METODO DI CHEN (ROSSO). A SINISTRA: CURVA INTERA. A DESTRA: ZOOM SULLA ZONA DI PICCO, RELATIVA AI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

Vengono illustrati ora in dettaglio i criteri utilizzati per l'implementazione di questo metodo.

1. ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI

I voxel arteriali sono caratterizzati dalla posizione nel volume cerebrale e dai valori assunti nel tempo. La posizione ideale dei voxel arteriali è in corrispondenza delle carotidi, vaste aree ricche di sangue in cui passa il tracciante prima di diffondere nei tessuti.

Nel classificare i voxel basandosi sul comportamento delle curve di concentrazione, particolare importanza riveste il picco. Fisiologicamente, il picco della funzione di ingresso deve presentarsi temporalmente prima di ogni altro picco e con un'altezza più elevata.

In questo studio sono stati messi a confronto tre metodi di selezione: selezione manuale, selezione automatica in base al picco e selezione automatica in base al clustering.

1.1. SELEZIONE MANUALE

Questo metodo viene fatto operare su di una mappa tridimensionale corrispondente alla somma, per ogni voxel della dinamica PET misurata nei primi intervalli di scansione.

L'utilizzo dell'immagine sommata è reso necessario data la poca informatività delle immagini temporali PET dal punto di vista morfologico. Infatti, senza avere alcun riferimento morfologico fornito da tecniche di imaging coregistrate, come la risonanza magnetica nucleare o la tomografia assiale computerizzata, sarebbe impossibile individuare le zone vascolari nelle immagini PET.

Sommando, invece, i valori dei voxel del volume PET relativi ai primi minuti di scansione, entro cui è visibile il picco della concentrazione del tracciante nel plasma, si aumenta il contrasto tra i valori dei voxel tessutali e quelli dei voxel vascolari, in quanto si va a migliorare il rapporto segnale rumore dell'immagine

In figura 6 è ben esemplificato quanto detto:

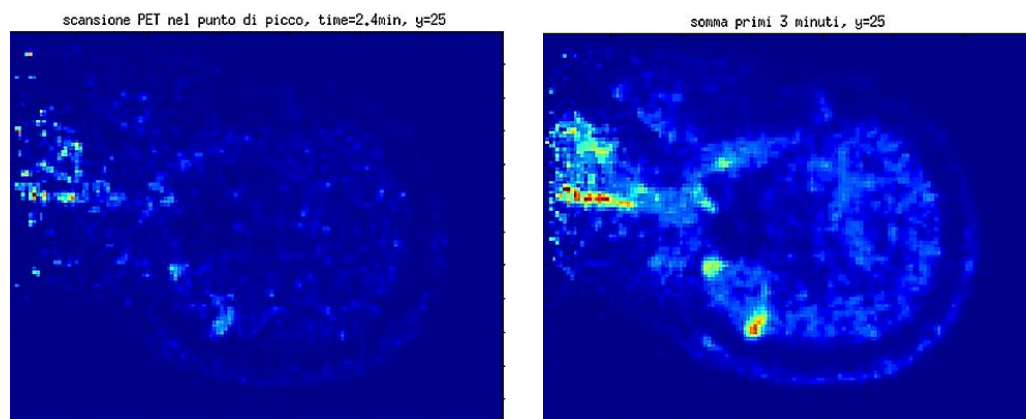


FIGURA 6 - VISIONE ANTEROPOSTERIORE DI UN SOGGETTO SCANSIONATO CON [L-¹¹C]LEUCINE. A SINISTRA È RIPORTATA LA SCANSIONE PET RELATIVA ALL'ISTANTE DI PICCO DELLA CURVA PLASMATICA REALE, MENTRE A DESTRA È RIPORTATA L'IMMAGINE SOMMA DEI PRIMI 3 MINUTI.

Perché nell'operazione di somma entrino interamente i picchi di concentrazione assunti dal plasma, i minuti da considerare sono mediamente: 2 per i traccianti [¹¹C]SCH442416 e [¹¹C]WAY-10065, 3 per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, che presenta in genere un picco più lento.

Basandosi su questo volume somma così ottenuto, l'operatore è chiamato a selezionare le slice entro cui poi selezionerà le regioni corrispondenti alle carotidi.

I risultati in seguito riportati faranno riferimento alla selezione manuale delle carotidi a livello del collo, le cui curve di concentrazione, fisiologicamente, presentano un picco di tracciante più elevato e temporalmente antecedente il picco di ogni altro voxel.

1.2. SELEZIONE AUTOMATICA IN BASE AL PICCO

La selezione è effettuata automaticamente dal calcolatore in base al valore del picco assunto nel corso del tempo da ogni voxel. L'algoritmo seleziona i 400 voxel (un numero sufficientemente elevato che permetta di ridurre il rumore da cui sono affette le attività estratte dai singoli voxel) che presentano il picco più elevato e ne calcola l'andamento medio. La selezione si basa sul fatto che, fisiologicamente, il picco di concentrazione di radiotracciante rilevabile nelle zone ematiche debba essere più elevato dei picchi di voxel tessutali, poiché vi passa il radiotracciante prima di diffondere nei tessuti e legarsi ai recettori o essere metabolizzato.

1.3. SELEZIONE AUTOMATICA DA CLUSTER ANALYSIS

La cluster analysis è una tecnica che permette di dividere un insieme di osservazioni in un numero di sottogruppi in modo tale che osservazioni simili tra loro si trovino nello stesso sottogruppo, mentre osservazioni tra loro distinte stiano in sottogruppi diversi.

In particolare, il metodo qui utilizzato è quello chiamato K-means (Wagstaff, et al., 2001), un metodo non gerarchico o di partizione, il quale prevede una definizione preliminare del numero di cluster da creare a partire dall'insieme iniziale.

Il criterio che tale algoritmo utilizza per decretare la somiglianza di vari elementi è la distanza, intesa come differenza in valore assoluto tra il valore assunto da un elemento dell'insieme e il valore assunto da un centroide, il quale rappresenta il valore medio degli elementi appartenenti a un determinato cluster.

In via preliminare, l'algoritmo assegna per via esclusiva l'appartenenza dei vari elementi ai cluster in modo casuale, e calcolandone il centroide. In seguito, procede per via iterativa riassegnando ad ogni passo gli elementi ai cluster, sempre in maniera esclusiva, basandosi sulle distanze, ed aggiornando di conseguenza il valore dei centroidi. L'obiettivo è minimizzare la funzione obiettivo rappresentata dalla somma di tutte le distanze, per cui l'iterazione procede fino a che la funzione obiettivo non decresce più in maniera significativa.

Nel caso particolare che si va a trattare, gli elementi da classificare sono costituiti dai valori assunti da ciascun voxel nel volume somma dei primi minuti usato anche per la selezione manuale. L'ideale sarebbe usare non solo un valore, ma l'intero andamento nel tempo. Ciò rende, però, l'operazione di cluster troppo onerosa dal punto di vista computazionale.

Dovendo definire in via preliminare il numero di cluster da generare, si è optato per la creazione sia di 6 che di 8 cluster, in modo da poter confrontare tra loro i risultati.

In seguito alla classificazione in cluster dei voxel, è necessario individuare quale o quali di questi contengano i voxel ematici. Con riferimento all'andamento medio nel tempo dei voxel appartenenti ad ogni cluster, viene classificato come cluster arteriale quello in cui il picco abbia l'altezza maggiore, si presenti temporalmente prima degli altri, e la curva abbia l'AUC (area sotto la curva) del picco più elevata.

2. LA CORREZIONE DEL SEGNALE ESTRATTO

A causa della limitata risoluzione spaziale delle immagini PET, tutte le curve estratte con i metodi appena esposti risultano essere affette da errori quali lo spillover e l'effetto di volume parziale.

Dalla letteratura è emerso come il metodo più efficace per la stima dell>IDIF, per il tracciante [¹⁸F]-FDG, sia quello sviluppato dal gruppo di ricerca di (Chen, et al., 1998).

Tale metodo propone un modello che permette di stimare l'errore di spillover da cui è affetta inevitabilmente la curva ematica ricavata dalle immagini. Il modello proposto definisce la concentrazione ematica di radiotracciante estratta dai voxel dell'immagine come il risultato di una combinazione lineare della TAC effettiva del plasma e della TAC del tessuto circostante i vasi:

$$IDIF(t) = RC \cdot C_{plasma}(t) + SP \cdot C_{tessutale}(t) \quad (23)$$

Dove *IDIF* è la TAC ematica estratta dalle immagini con uno dei metodi sopracitati, scelto di volta in volta, *C_{tessutale}* la TAC del tessuto circostante i vasi di cui verranno di seguito mostrate le modalità di estrazione, *C_{plasma}* i campioni ematici collezionati in modo classico, corretti per la presenza di elementi corpuscolari e metaboliti. RC e SP

rappresentano rispettivamente il coefficiente di recovery dal partial volume e il coefficiente di spillover.

Avendo a disposizione alcuni campioni plasmatici è possibile stimare il valore dei parametri RC ed SP utilizzando uno stimatore ai minimi quadrati lineari.

Una volta stimati tali parametri, è possibile ricavare una stima della funzione d'ingresso plasmatica, facendo riferimento alla funzione inversa dell'equazione 23. In questo modo è possibile stimare la concentrazione plasmatica di tracciante \hat{C}_{plasma} come:

$$\hat{C}_{plasma}(t) = \frac{IDIF(t) - SP \cdot C_{tessutale}(t)}{RC} \quad (24)$$

2.1. ESTRAZIONE DELLA CURVA TESSUTALE ($C_{TESSUTALE}$)

Per l'estrazione della curva tessutale da utilizzare nella correzione di Chen, si sono confrontate due tecniche: la selezione manuale e la selezione automatica.

Trattandosi di dover selezionare tessuto circostante le carotidi, entrambi i metodi prevedono la selezione di ROI nelle immediate vicinanze delle regioni precedentemente classificate come ematiche.

Nel caso della selezione manuale, è lo stesso operatore a compiere l'operazione a partire dalla stessa immagine somma in cui vengono selezionati manualmente i voxel arteriali.

Nel caso della selezione automatica, invece, l'algoritmo seleziona una ROI comprendente un'area di larghezza un pixel circostante l'area selezionata come carotidee in ogni slice considerata. Questa selezione viene effettuata mediante dilatazione con finestra quadrata di lato 3 pixel della maschera che permette di individuare le carotidi, seguita dalla sottrazione della maschera stessa.

Come criterio per la scelta della migliore tecnica per l'estrazione della curva tessutale, si farà riferimento ai risultati ottenibili in seguito all'applicazione del metodo di Chen. Verrà dunque selezionato il metodo che permetterà di stimare la curva plasmatica più simile alle misure arteriali.

2.2. SELEZIONE DEI CAMPIONI OTTIMI PER LA CALIBRAZIONE

Dalla letteratura (Chen, et al., 1998) riferita all'utilizzo del metodo di Chen su immagini dinamiche ricavate dal tracciante $[^{18}F]FDG$, è emerso che, nella calibrazione mediante metodo di Chen della curva ematica misurata, l'utilizzo di 3 campioni sia sufficiente a permettere un'ottima stima della curva ematica reale.

Disponendo in questo studio di un gran numero di campioni arteriali che permettono di conoscere l'intera curva ematica reale, sono state considerate tutte le loro possibili terne.

Ciò è stato effettuato per valutare quanto la scelta degli istanti di campionamento possa influire sulla stima finale, rilevare delle eventuali terne che permettano una buona stima in tutti i soggetti dello stesso tracciante, e decretare se sia possibile fare affidamento unicamente sul campionamento nella parte finale della curva.

La possibilità di utilizzo esclusivo dei campioni ematici prelevati dalla parte finale della curva può permettere di servirsi di campioni venosi, essendo in questa zona, per molti traccianti, in equilibrio con gli arteriali. Inoltre, permette di evitare di avere il vincolo di

campionare nella giusta corrispondenza del picco, parte dalla dinamica più rapida e quindi più difficile da rilevare nel momento esatto.

L'algoritmo sviluppato, per ogni terna di campioni, stima, con il metodo dei minimi quadrati, i parametri dell'equazione di Chen che consentono di approssimare meglio la curva ematica rappresentata dalla terna di campioni considerata di volta in volta.

Oltre a ciò, è restituita la successione dei campioni che permette di stimare l'intera curva ematica reale con il minor RSS, ovvero la somma dei residui al quadrato.

A partire dalla migliore terna restituita dal programma, si è indagato inoltre sull'influenza dell'utilizzo di un ulteriore campione, o di un campione in meno, sulle stime.

2.3. CORREZIONE PER I METABOLITI

I traccianti considerati in questo studio sono soggetti a degradazione metabolica all'interno dei tessuti. I prodotti di questo processo diffondono poi nel sangue, e trattandosi di molecole marcate possono inficiare le misure di concentrazione effettuate sui campioni prelevati. Per correggere i dati relativi alla concentrazione arteriale dalla presenza dei metaboliti, alcuni dei campioni ematici prelevati vengono sottoposti ad un'analisi dei metaboliti. Attraverso questa analisi è possibile determinare la porzione di composto non metabolizzato presente nel plasma in un determinato istante temporale e, con riferimento ad un modello adatto, è eseguito un fit dei dati relativi ai metaboliti, permettendo di correggere la curva plasmatica.

Nel caso del tracciante [L-¹¹C]-leucine, la presenza di metaboliti è già considerata nell'equazione di misura, approssimata dal termine $V_d C_c$, dove C_c è la concentrazione del metabolita nel sangue intero, mentre V_d è il volume di distribuzione del sangue nel cervello (che è fissato pari a $V_d=0.41$), come indicato dall'equazione 9, qui riportata:

$$C_{misurata} = (1 - V_b) \cdot (C_{tessutale} + V_d \cdot C_c) + V_b \cdot C_b$$

Per la compensazione dei metaboliti per i traccianti [¹¹C]SCH442416 e [¹¹C]WAY-10065, è definita la Parent Fraction PF, ovvero la frazione reale del tracciante presente nel plasma. Per entrambi i traccianti è definita nel seguente modo:

$$\begin{cases} PF(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \\ A = 1 - B \end{cases} \quad (25)$$

Il secondo termine è inserito per permettere il verificarsi della corretta condizione iniziale di $PF(0)=1$.

Da uno studio precedente effettuato sui medesimi soggetti, si dispone di una stima della media dei parametri $[A, B, \alpha, \beta]$. Questi valori sono dunque utilizzati per stimare la parent fraction e scalare correttamente l'IDIF, ottenuta come:

$$IDIF_{corretta}(t) = \hat{C}_{plasma}(t) \cdot PF(t) \quad (26)$$

3. RICOSTRUZIONE DEL SEGNALE ESTRATTO

Molto spesso, la rumorosità dei dati è talmente elevata che è necessario pulire le curve ricostruite per limitare il contributo del rumore nel processo di quantificazione. Per limitarne l'apporto, si effettua un fit della curva ricostruita, sulla base di un modello proposto in letteratura per la rappresentazione parametrica delle curve plasmatiche. Trattasi del modello trisponenziale sviluppato da (Feng, et al., 1993), che rappresenta la curva plasmatica come:

$$C_p(t) = \begin{cases} 0 & t < t_0 \\ (A_1(t - t_0) - A_2 - A_3) \cdot e^{-\lambda_1(t-t_0)} + A_2 e^{-\lambda_2(t-t_0)} + A_3 e^{-\lambda_3(t-t_0)} & t \geq t_0 \end{cases} \quad (27)$$

Dove $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, sono gli autovalori del modello ed A_1, A_2, A_3 sono i coefficienti del modello.

Il primo termine indica il comportamento nella parte iniziale della curva, in cui il bolo radioattivo iniettato nel braccio deve ancora giungere a livello cerebrale. Le tre esponenziali che compaiono invece al secondo termine permettono di rappresentare, rispettivamente, il picco, i primi minuti di discesa della curva, e la parte finale della curva.

Questo modello sarà utilizzato per la descrizione della curva plasmatica anche nella tecnica SIME.

3.1. STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE

Lo scopo primario della ricerca di una curva plasmatica alternativa a quella ottenuta mediante campionamento è il suo utilizzo come funzione d'ingresso nella stima dei parametri del modello compartimentale che descrive la cinetica di ogni TAC.

Vengono quindi stimati i parametri del modello compartimentale di ogni TAC utilizzando diverse curve in qualità di funzione d'ingresso, i cui risultati verranno confrontati tra loro: la curva plasmatica C_{plasma} , di riferimento, ottenuta da campionamento arteriale; la curva IDIF non sottoposta a correzione e fit; la curva IDIF sottoposta a correzione per i metaboliti e fit con il modello di Feng.

Per valutare le performance dei metodi utilizzati, verranno effettuate sia investigazioni di tipo visivo sui fit ottenuti, sia si farà riferimento agli indici di bias (equazione 13) ai coefficienti di variazione⁵ dei parametri ottenuti, ed alla correlazione tra i parametri ottenuti con il metodo qui descritto ed i parametri ottenuti con il gold standard, ovvero con l'utilizzo della curva plasmatica ottenuta mediante campionamento invasivo.

⁵ *Coefficiente di variazione*: indice statistico che permette di definire la precisione di una misura in termini percentuali. $CV_{parametro} = 100 \cdot \frac{SD_{parametro}}{parametro}$

SIME: SIMULTANEOUS ESTIMATION

La tecnica detta SIMultaneous Estimation prevede la stima simultanea dei parametri che descrivono la curva arteriale e di quelli che descrivono la risposta impulsiva di ogni ROI.

L'idea di fondo evidenzia il fatto che la funzione d'ingresso che stimola la generazione di ogni segnale tessutale sia comune ad ogni regione cerebrale.

Proponendo di stimare contemporaneamente i parametri che caratterizzano univocamente la risposta impulsiva di molteplici ROI, questa tecnica permette di stimare in aggiunta i parametri che permettono di descrivere la funzione d'ingresso comune che ha sollecitato la loro generazione.

I primi lavori che in letteratura furono effettuati con metodi SIME risultarono attendibili su dati simulati (Wong, et al., 2002) (Riabkov, et al., 2002) o su scansioni [¹⁸F]-FDG (Wong, et al., 2001). Queste ultime risultano particolarmente adatte allo studio SIME, poiché le relative curve di concentrazione ematica non necessitano di correzione dai metaboliti. Gli studi di simulazione presenti in letteratura sono idealizzati, in quanto in essi è stato assunto che i dati relativi alle TAC delle ROI utilizzati non fossero affetti da errore (Ogden, et al., 2010).

In questo studio si è voluta indagare l'estensione della validità della tecnica SIME su scansioni PET generate da traccianti diversi da quelli già considerati in letteratura.

1. DESCRIZIONE PARAMETRICA DELLA FUNZIONE D'INGRESSO

Per poter definire la funzione di ingresso durante il processo di stima, è necessario disporre di una sua descrizione parametrica.

A tale scopo, in questo studio si è fatto affidamento sul modello trisponenziale di Feng, già utilizzato con successo nella stima SIME effettuata su immagini ottenute con l'utilizzo del tracciante [¹⁸F]-FDG (Feng, et al., 1997).

Tale modello rappresenta l'andamento della funzione plasmatica con la formula riportata dall'equazione 27.

$$C_p(t) = \begin{cases} 0 & t < t_0 \\ (A_1(t - t_0) - A_2 - A_3) \cdot e^{-\lambda_1(t-t_0)} + A_2 e^{-\lambda_2(t-t_0)} + A_3 e^{-\lambda_3(t-t_0)} & t \geq t_0 \end{cases}$$

Come descritto nel paragrafo dedicato alla tecnica IDIF, il primo termine indica il comportamento nella parte iniziale della curva, dove il bolo radioattivo iniettato nel braccio deve ancora giungere a livello cerebrale. Le tre esponenziali che compaiono invece al secondo termine permettono di rappresentare, rispettivamente, il picco, i primi minuti di discesa della curva, e la parte finale della curva.

2. FUNZIONE OBIETTIVO SIME

Le dinamiche di ciascuna ROI sono il risultato della convoluzione tra la risposta impulsiva della singola ROI e la funzione d'ingresso comune ad ogni ROI. La concentrazione nella regione i -esima sarà:

$$f_\theta(t; R_i; L_i) = \sum_{k=1}^K L_{ik} e^{-R_{ik}t} \otimes C_p(t; \theta) \quad (28)$$

Dove: θ indica il vettore dei parametri che descrivono C_p , il valore K rappresenta il numero di compartimenti tissutali presenti nel modello; mentre R_i e L_i sono vettori contenenti le rate constants della struttura compartimentale dell' i -esima regione.

Per avere una stima simultanea dei parametri di n ROI, ci si deve riferire ad una funzione obiettivo che combini le funzioni oggetto di tutte le regioni utilizzate e tenga anche conto dei campioni ematici eventualmente collezionati:

$$\begin{aligned} \Phi(\theta, L_1, \dots, L_N, R_1, \dots, R_N) &= \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{nt} w_i(t_j) \cdot (Y_i(t_j) - f_{\theta}(t_j; R_i; L_i))^2 \\ &+ \sum_{c=1}^{nc} v_c \cdot (P_c - C_p(t_{sc}; \theta))^2 \end{aligned} \quad (29)$$

Dove:

- L'indice i rappresenta la regione considerata
- L'indice j rappresenta l'istante di tempo considerato
- $Y_i(t_j)$ rappresenta la concentrazione di radioligando misurata nella regione i al tempo j
- w_i è legato alla tipologia di errore che si incontra nella rilevazione del segnale Y_i . Precisamente, ne rappresenta l'inverso della deviazione standard a meno di un fattore di scala. Costituisce il peso assegnato a ciascun punto delle curve di concentrazione di ogni regione, affinché diversi punti influiscano diversamente sulla stima dei parametri, in base all'errore da cui potrebbero essere affetti.
- L'indice c rappresenta il numero del campione ematico considerato
- P_c rappresenta la concentrazione di radioligando misurata nel campione ematico c -esimo estratto
- t_{sc} è l'istante temporale in cui viene estratto il c -esimo campione ematico
- v_c è il peso assegnato ad ogni campione ematico nella funzione obiettivo. Nello studio di (Ogden, et al., 2010) il suo valore è stato scelto come pari a 100, in modo da essere sufficientemente elevato, affinché la stima venga influenzata in modo significativo anche dai pochi campioni ematici collezionati. Tale valore dipende dalle unità di misura considerate (qui KBq/ml) e va opportunamente modificato in caso queste vengano modificate.

3. STUDIO SU DATI REALI

L'implementazione della tecnica è stata effettuata su dati reali, sui consueti tre soggetti per ciascun tracciante a disposizione, con l'utilizzo di 5 ROI. Dalla letteratura riferita al tracciante [^{18}F]-FDG, pare che, per ottenere dei risultati soddisfacenti, possano essere sufficienti già 3 ROI (Ogden, et al., 2010).

Le TAC delle ROI considerate sono estratte da ogni soggetto per segmentazione con riferimento agli atlanti cerebrali ed il supporto di una risonanza magnetica coregistrata.

L'implementazione del metodo SIME è stata effettuata adottando diversi tipi di approcci, che variano tra di loro per il numero di campioni ematici utilizzati come riferimento per la stima della curva plasmatica. In questo modo è possibile capire come l'utilizzo di campioni ematici possa influire nel processo di stima.

Il primo approccio, che verrà indicato con la sigla SIME_{cp}, ha previsto l'utilizzo di tutti i campioni ematici a disposizione (l'intera C_{plasma}), capaci di ricostruire da soli l'intera curva plasmatica. Questo permette di conoscere la validità della tecnica in condizioni ideali, essendo già nota la forma di tale curva.

Il secondo approccio, che verrà indicato con la sigla SIME3, ha previsto l'utilizzo di tre campioni ematici, prelevati rispettivamente a 16, 40, 90 minuti. Questo rispecchia l'apparato sperimentale tipico, che ha permesso, per altri tipi di tracciante, una buona stima dei parametri. Si noti come i campioni considerati siano tutti posti nella parte finale della curva, posizione che, come già detto, offre molteplici vantaggi. La ricostruzione del picco dovrà essere effettuata quindi a opera esclusiva del programma, senza che questo abbia altri riferimenti forniti dal campionamento.

Il terzo approccio, che verrà indicato con la sigla SIME0, prevede che non venga utilizzato nessun campione ematico. Questo permette di valutare le performance della tecnica nella condizione dell'apparato sperimentale ideale che si va ricercando, ovvero dove non sussista la necessità di effettuare alcun campionamento invasivo sul paziente.

Per sviluppare questo lavoro si è scelto di utilizzare l'ambiente di simulazione SAAM II, un'applicazione creata appositamente dallo SAAM Institute dell'Università di Washington per lo studio e la simulazione di modelli compartimentali. In esso, la stima simultanea dei parametri delle TAC tessutali e della curva plasmatica è stata effettuata con il metodo dei minimi quadrati non lineari pesati (WNLLS).

Per valutare le performance dei metodi utilizzati, verranno effettuate sia investigazioni di tipo visivo sui fit ottenuti, sia si farà riferimento agli indici di bias (equazione 13), ai coefficienti di variazione dei parametri ottenuti, ed alla correlazione tra i parametri ottenuti con il metodo qui descritto ed i parametri ottenuti con il gold standard.

CAPITOLO 4

RISULTATI

Vengono in questa sede riportati i risultati relativi ai metodi IDIF e SIME qui descritti. Verranno riportati, come rappresentativi, i risultati relativi ad un solo soggetto per tracciante. Nel caso delle stime dei modelli compartimentali atti a descrivere la cinetica delle TAC delle varie ROI, verrà considerata come rappresentativa unicamente una ROI per il soggetto scelto.

In particolare, per il tracciante [L-¹¹C]-leucine si farà riferimento al soggetto 5 ed alla regione putamen, per il tracciante [¹¹C]SCH442416 si farà riferimento al soggetto 2480 ed alla regione del tessuto striato, per il tracciante [¹¹C]WAY-10065 si farà riferimento al soggetto 4088 ed alla regione del talamo.

IDIF

Il metodo IDIF prevede il succedersi dei seguenti passaggi: anzitutto, è previsto il riconoscimento nelle immagini dei voxel appartenenti alle carotidi, e la ricostruzione del segnale arteriale mediante operazione di media delle TAC relative a tali voxel selezionati. Quindi, la curva di concentrazione così ottenuta, prima di essere utilizzata, in quanto affetta da artefatti quali lo spillover e l'effetto di volume parziale, viene corretta con l'applicazione del modello di Chen. In seguito, un'operazione di filtraggio del segnale con un modello opportuno, per riparare all'eccessiva rumorosità che caratterizza i dati arteriali, porta ad ottenere una curva utilizzabile come funzione d'ingresso nella modellizzazione cinetica di ogni TAC.

Si esaminano ora in dettaglio i risultati ottenuti da ciascuno di questi punti.

1. ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI

Vengono qui riportate le zone del volume PET selezionate da ogni metodo considerato, e gli andamenti dei voxel corrispondenti, confrontati alla curva di concentrazione ematica ottenuta da campionamento arteriale, non corretta per i metaboliti, Cblood.

I metodi considerati consistono in: estrazione manuale, estrazione automatica in base al valore di picco, estrazione mediante cluster analysis.

1.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

I dati riportati sono relativi al soggetto 5. In particolare, nelle figure verranno mostrate le aree selezionate dai vari metodi di estrazione arteriale nel piano sagittale, in corrispondenza di $y=38$.

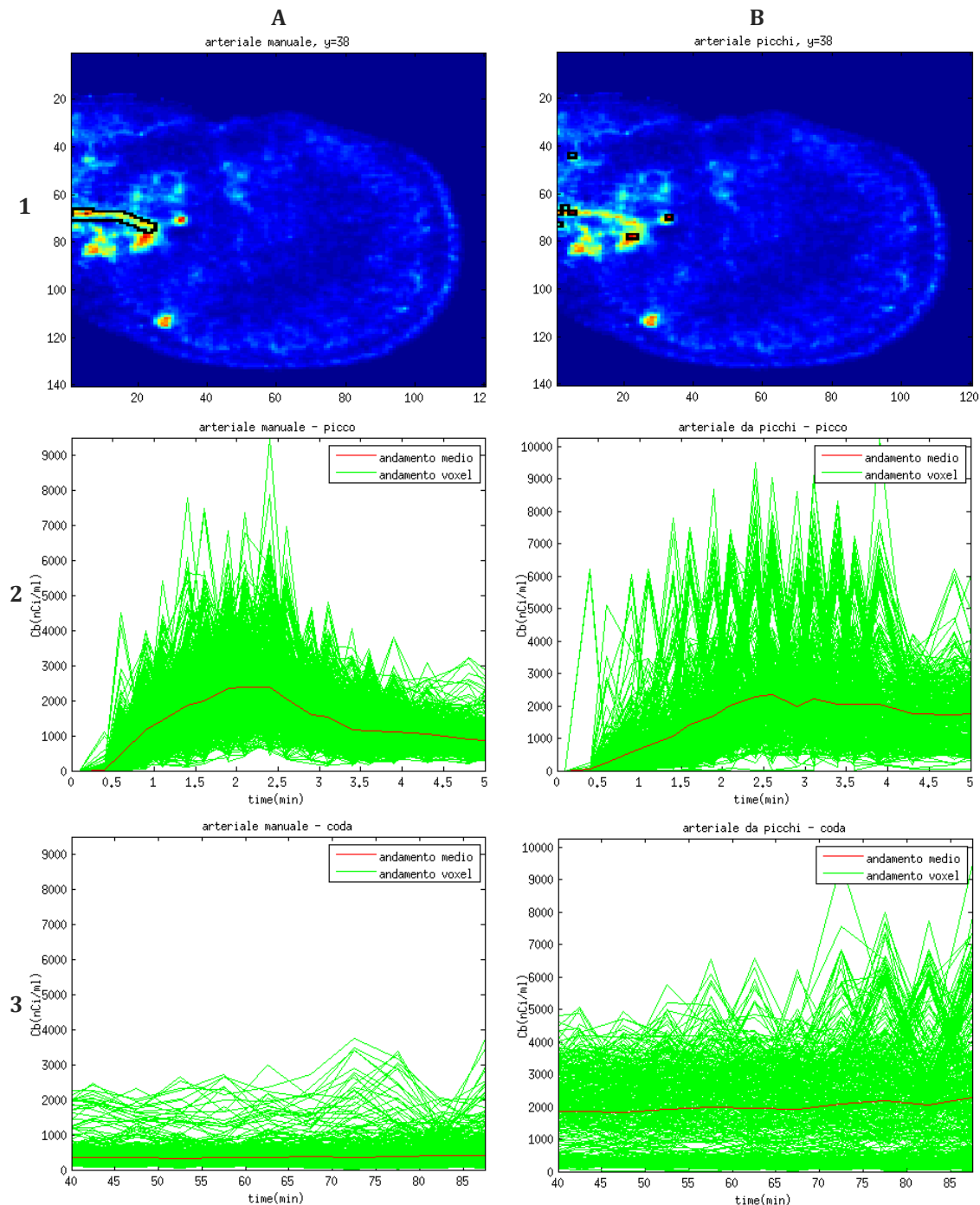


FIGURA 7 – ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE CON IL METODO MANUALE (COLONNA A) E AUTOMATICO BASATO SULLA SELEZIONE DEI VOXEL CON I PICCHI PIÙ ELEVATI (COLONNA B). NELLA RIGA 1 SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NELL'IMMAGINE (IN QUESTO CASO, IL PIANO RELATIVO A $y=38$ DEL SOGGETTO 5). NELLA RIGA 2 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTI DEI VOXEL SELEZIONATI E IL LORO ANDAMENTO MEDIO NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, MENTRE NELLA RIGA 3 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTI DEI VOXEL SELEZIONATI ED IL LORO ANDAMENTO MEDIO TRA I MINUTI 40 E 90.

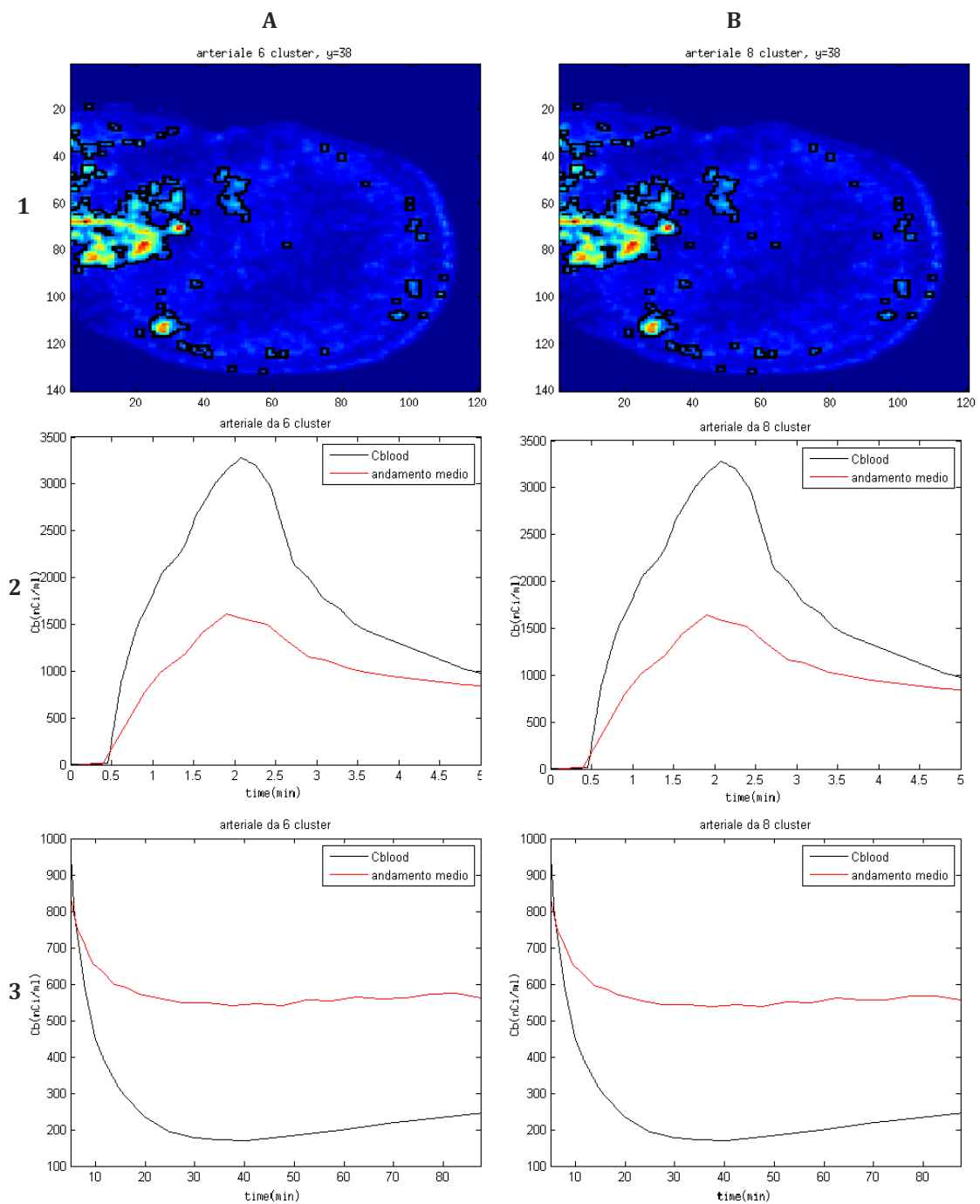


FIGURA 8 - ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[L-^{11}C]$ -LEUCINE CON IL METODO DI CLUSTER ANALYSIS CON L'UTILIZZO DI 6 (COLONNA A) ED 8 (COLONNA B) CLUSTER. NELLA RIGA 1 SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NELL'IMMAGINE (IN QUESTO CASO, IL PIANO RELATIVO A $y=38$ DEL SOGGETTO 5). NELLA RIGA 2 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, MENTRE NELLA RIGA 3 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI TRA I MINUTI 5 E 90.

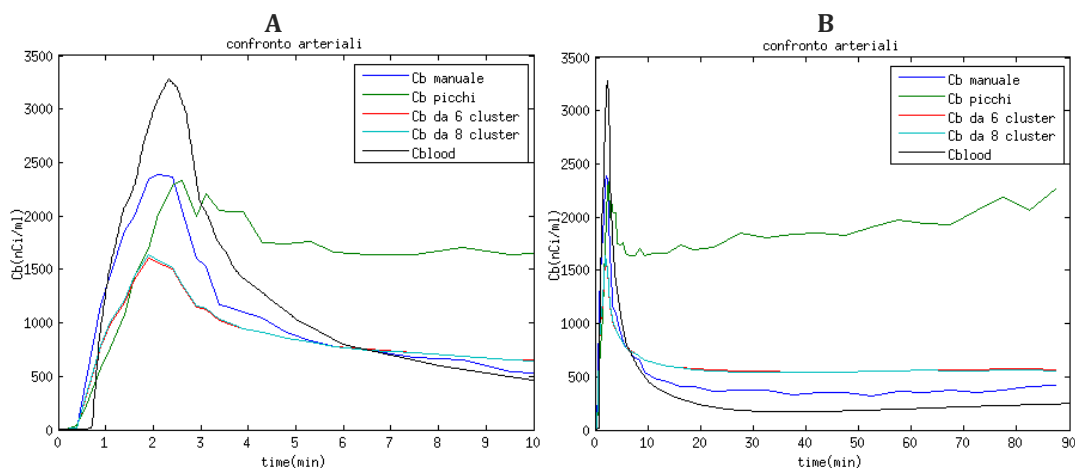


FIGURA 9 - ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE SUL SOGGETTO 5. CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI CON I METODI MANUALE (BLU), AUTOMATICO (VERDE), CLUSTER ANALYSIS CON 6 (ROSSO) E 8 (AZZURRO) CLUSTER, CAMPIONAMENTO INVASIVO (NERO). NELL'IMMAGINE A È RIPORTATO L'ANDAMENTO NEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE, NELL'IMMAGINE B È RIPORTATA L'INTERA CURVA.

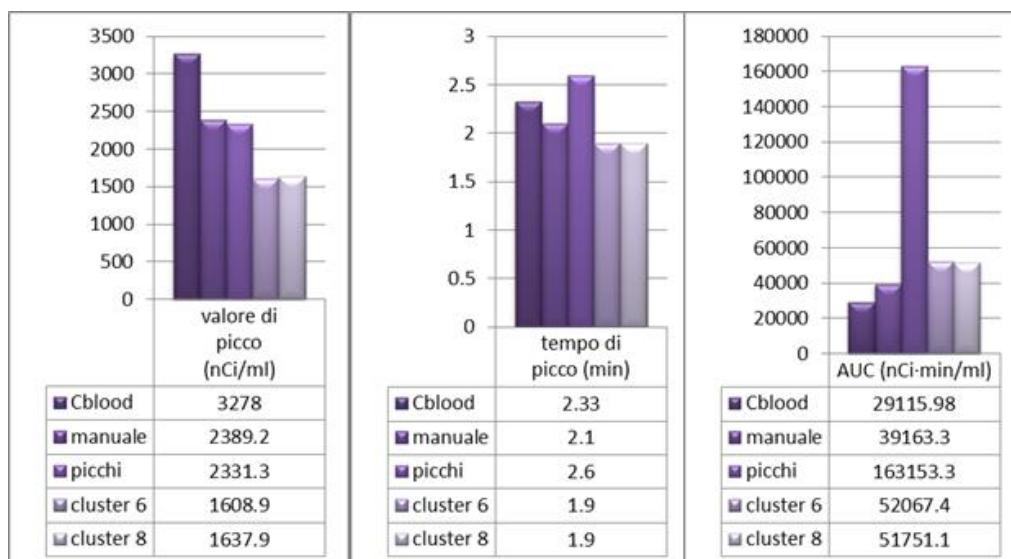


FIGURA 10 - CONFRONTO TRA I METODI DI ESTRAZIONE DI VOXEL ARTERIALI PER IL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE SUL SOGGETTO 5 IN TERMINI DI VALORE DI PICCO, TEMPO DI PICCO, E AREA SOTTO LA CURVA TOTALE (AUC)

Le zone selezionate dai vari metodi presentano delle differenze tra loro, che si ripercuotono sugli andamenti della curva plasmatica stimata.

Con il **metodo manuale** è stata selezionata la reale forma della carotide. L'andamento medio dei voxel selezionati approssima in modo apprezzabile la curva ematica Cblood, sia per quanto riguarda il valore di picco (inferiore a quello reale, ma elevato), sia per il tempo di picco. A livello della coda, la curva ottenuta dalla selezione manuale assume valori più elevati, legato soprattutto alla rumorosità delle scansioni.

Il **metodo automatico**, basato sulla rilevazione dei picchi, ha selezionato alcuni voxel effettivamente appartenenti alle carotidi, ma anche molti altri voxel rumorosi, che non permettono di stimare correttamente l'andamento della curva ematica (si veda in figura 11). La stima della curva ematica con questo metodo non presenta la caratteristica forma decrescente delle curve ematiche (come si può vedere dalla figura 9). Ciò è dovuto

all'aver selezionato voxel che presentano picchi elevati, ma in istanti temporali non compatibili con l'istante di picco reale.

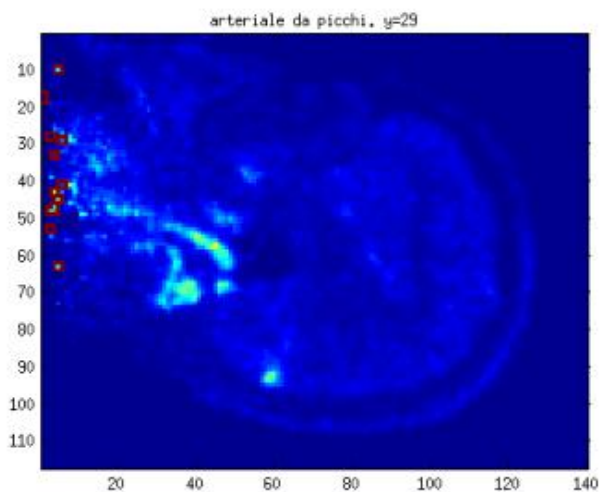


FIGURA 11 – ESEMPIO DI VOXEL RUMOROSI SELEZIONATI DAL METODO AUTOMATICO PER LE IMMAGINI DEL TRACCIANTE $[L-^{11}C]$ -LEUCINE. PIANO RELATIVO A $y=29$ DEL SOGGETTO 6.

Una soluzione può essere il far selezionare i voxel dal metodo automatico sull'immagine somma piuttosto che sull'intera scansione PET, in modo da limitare la rumorosità dei voxel e restringere il campo di ricerca a quei voxel che presentano il picco entro i primi 3 minuti della scansione.

Un'altra soluzione può essere ricercare nella scansione PET imponendo che il tempo di picco non superi i 3 minuti..

Per quanto concerne l'estrazione dei voxel arteriali mediante **cluster analysis**, si nota, dalla figura 8, come venga selezionato un numero eccessivo di voxel oltre a quelli effettivamente carotidei. Conseguentemente, si nota un errore nell'andamento medio di tali voxel considerati, soprattutto a livello della coda, dove si rilevano valori elevati e che non tendono a zero.

La differenza tra effettuare l'operazione di clustering in 6 o 8 insiemi è minima, sia per quanto riguarda le zone selezionate, sia per quanto riguarda l'andamento medio ricavato.

Essendo un'operazione eccessivamente onerosa e non particolarmente performante, tale tecnica non è stata utilizzata per l'estrazione dei voxel arteriali degli altri due traccianti. Per migliorarne le performance potrebbe risultare utile fornire in ingresso all'algoritmo di clustering, oltre al valore assunto nell'immagine somma, anche valore e tempo di picco e dell'area sotto la curva di attività di ogni voxel.

Tra i vari metodi di estrazione dei voxel arteriali, per il tracciante $[L-^{11}C]$ -leucine è indubbiamente risultato migliore il metodo manuale. Eventuali modifiche apportate al metodo automatico potrebbero renderlo altrettanto valido.

1.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

I dati riportati sono relativi al soggetto 2480. In particolare, in figura sono mostrate le aree selezionate dai vari metodi di estrazione arteriale nel piano frontale, in corrispondenza di $y=72$.

Per questo tracciante è stata abbandonata l'estrazione dei voxel arteriali mediante cluster analysis, in quanto rivelatosi computazionalmente eccessivamente oneroso e non particolarmente performante.

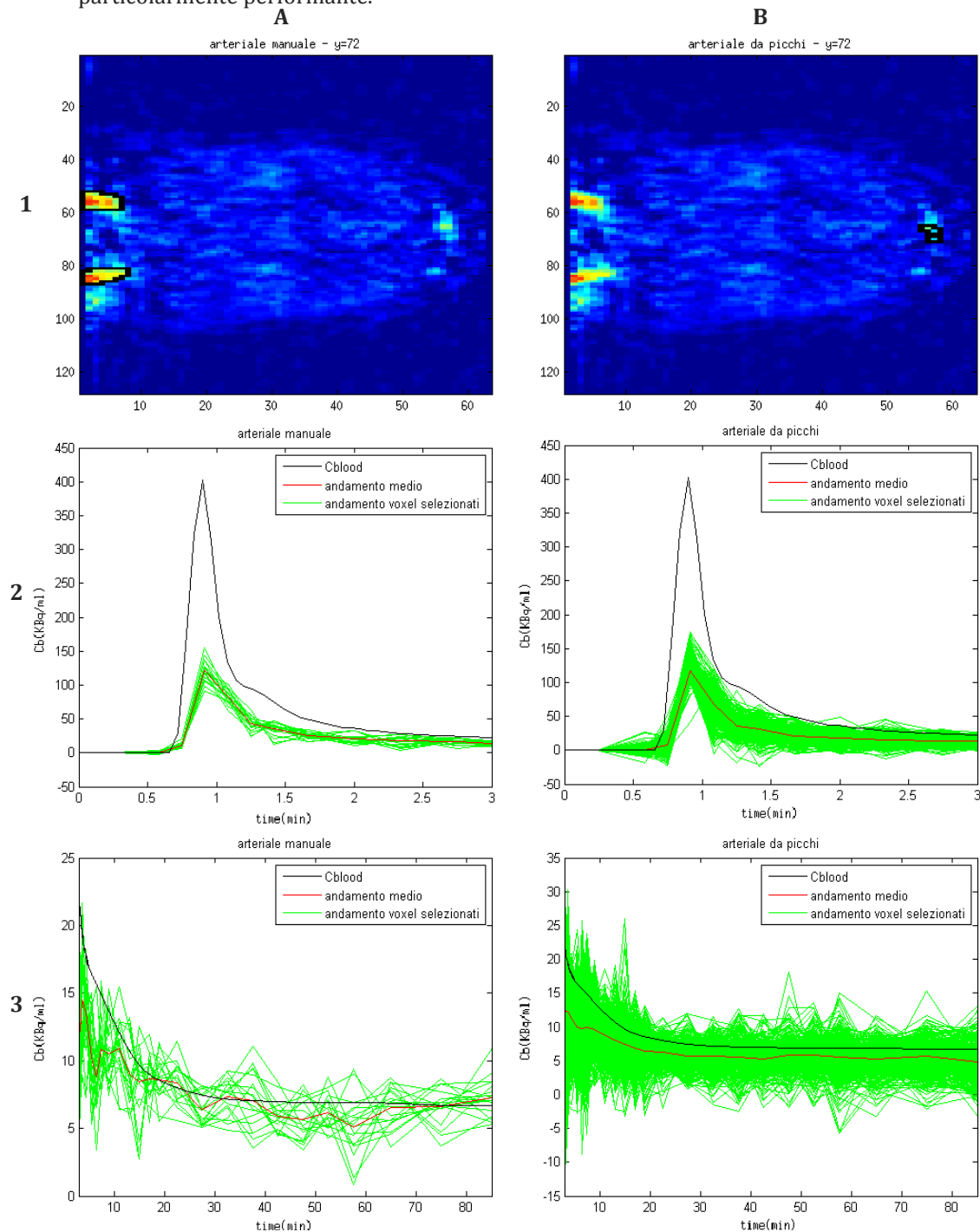


FIGURA 12 - ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ CON IL METODO MANUALE (COLONNA A) E AUTOMATICO BASATO SULLA SELEZIONE DEI VOXEL CON I PICCHI PIÙ ELEVATI (COLONNA B). NELLA RIGA 1 SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NELL'IMMAGINE (IN QUESTO CASO, IL PIANO RELATIVO A $y=72$ DEL SOGGETTO 2048). NELLA RIGA 2 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTI DEI VOXEL SELEZIONATI ED IL LORO ANDAMENTO MEDIO NEI PRIMI 3 MINUTI DI SCANSIONE, MENTRE NELLA RIGA 3 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTO DEI VOXEL SELEZIONATI ED IL LORO ANDAMENTO MEDIO TRA I MINUTI 3 E 90.

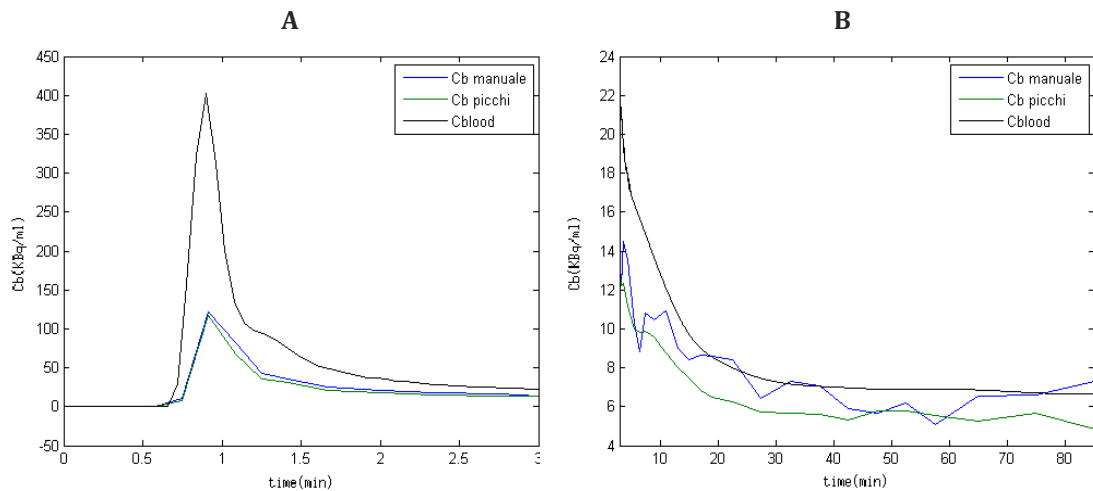


FIGURA 13 - ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ SUL SOGGETTO 2480. CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI CON I METODI MANUALE (BLU), AUTOMATICO (VERDE), CAMPIONAMENTO INVASIVO (NERO). NELL'IMMAGINE A È RIPORTATO L'ANDAMENTO NEI PRIMI 3 MINUTI DI SCANSIONE, NELL'IMMAGINE B È RIPORTATO L'ANDAMENTO TRA I MINUTI 3 E 90.

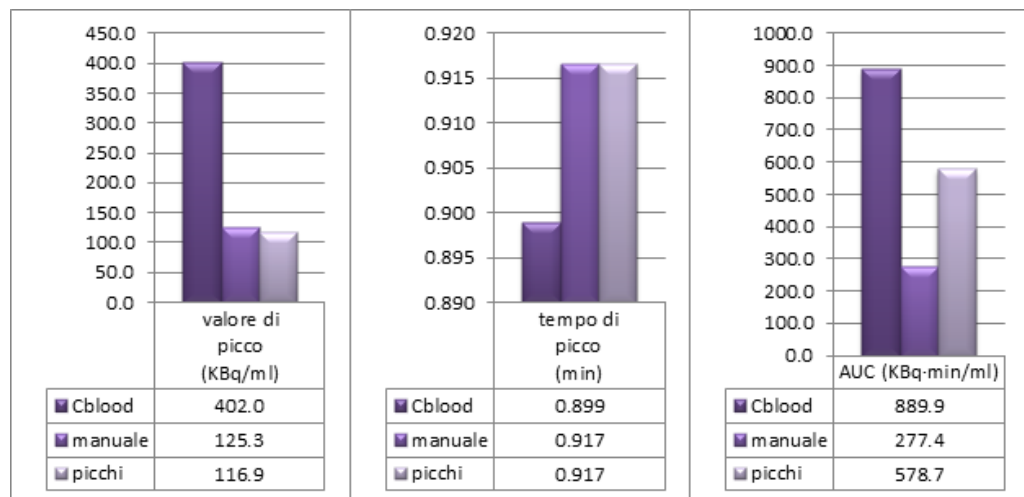


FIGURA 14 - CONFRONTO TRA I METODI DI ESTRAZIONE DI VOXEL ARTERIALI PER IL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ SUL SOGGETTO 2480 IN TERMINI DI VALORE DI PICCO, TEMPO DI PICCO, E AREA SOTTO LA CURVA TOTALE (AUC)

Visualizzando le aree selezionate dai metodi manuale e automatico (figura 12), si nota come siano differenti tra loro: nel metodo manuale sono state selezionate le carotidi, mentre nel metodo automatico in base ai picchi si è selezionata la zona vascolare in cima al cranio.

Confrontandone l'andamento medio dei voxel selezionati (figura 13 e figura 14), si nota però che non sono molto diversi tra loro. Il valore di picco di entrambi, pur essendo basso rispetto alla curva ematica reale, è molto simile tra i due metodi. Il tempo di picco è il medesimo per entrambi, e praticamente corrispondente a quello della curva ematica reale.

Le maggiori differenze tra le due curve ematiche estratte si notano al livello della coda. La selezione con metodo automatico ha permesso, infatti, l'estrazione di una coda

decisamente meno rumorosa rispetto a quella ricavata con metodo manuale. Ciò è legato al fatto che il metodo automatico abbia selezionato un numero più elevato di voxel, per cui l'operazione di media ha permesso di ridurne in modo decisamente più sensibile la rumorosità.

Contrariamente a quanto accaduto nel caso del tracciante [L-¹¹C]-leucine, per il tracciante [¹¹C]SCH442416 il metodo di selezione automatica si è rivelato essere parimenti affidabile rispetto al metodo di selezione manuale, pur non essendo stati, nemmeno in questo caso, posti dei vincoli sul tempo dei picchi da selezionare.

1.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

I dati riportati sono relativi al soggetto 4088. In particolare, in figura 15 sono mostrate le aree selezionate dai vari metodi di estrazione arteriale nel piano frontale, in corrispondenza di $y=55$. Anche per questo tracciante è stato abbandonato lo studio mediante cluster analysis in quanto eccessivamente oneroso e non particolarmente performante.

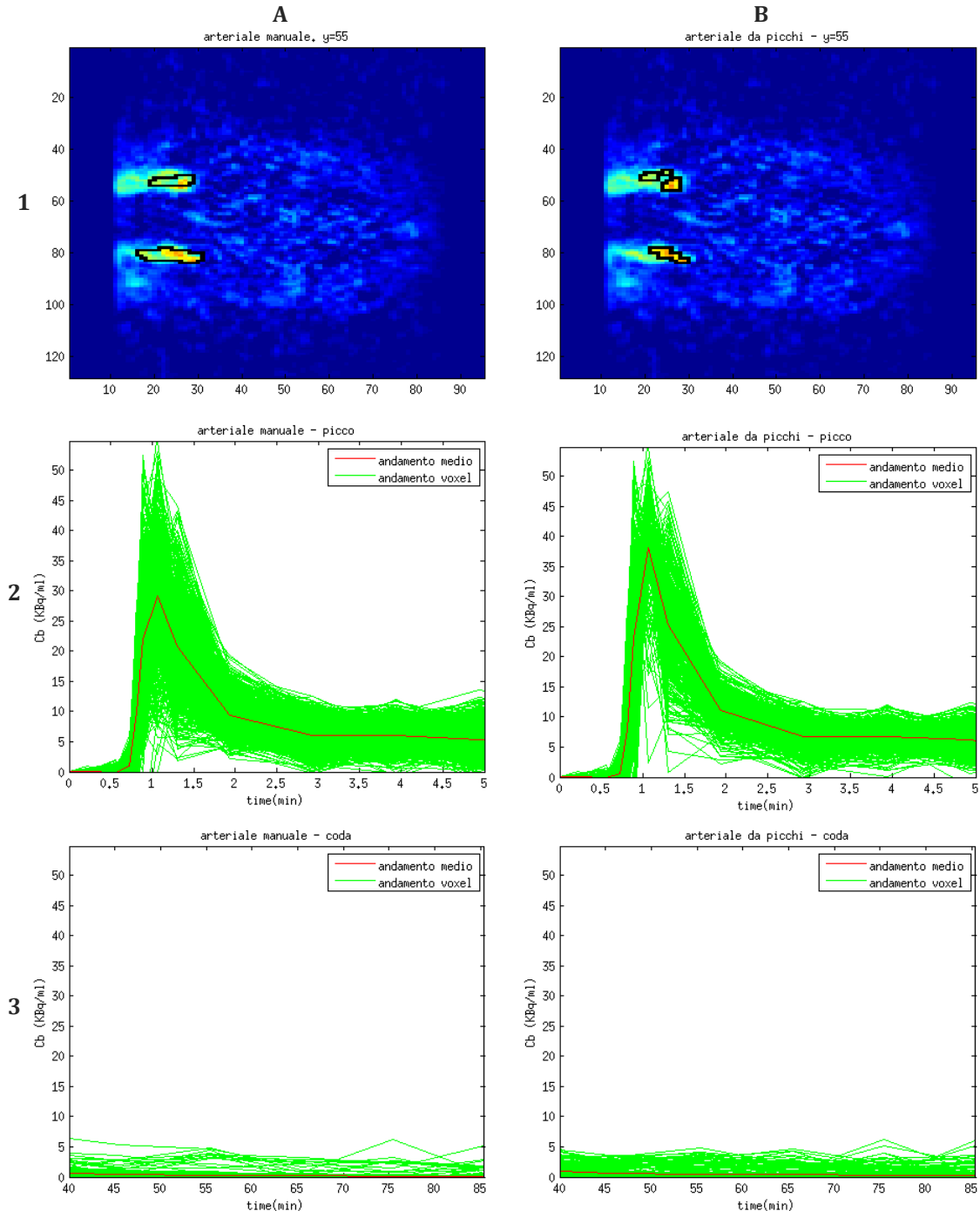


FIGURA 15 ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ CON IL METODO MANUALE (COLONNA A) E AUTOMATICO BASATO SULLA SELEZIONE DEI VOXEL CON I PICCHI PIÙ ELEVATI (COLONNA B). NELLA RIGA 1 SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NELL'IMMAGINE (IN QUESTO CASO, IL PIANO RELATIVO A $y=55$ DEL SOGGETTO 4088). NELLA RIGA 2 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTI DEI VOXEL SELEZIONATI ED IL LORO ANDAMENTO MEDIO NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, MENTRE NELLA RIGA 3 SONO RIPORTATI GLI ANDAMENTO DEI VOXEL SELEZIONATI ED IL LORO ANDAMENTO MEDIO TRA I MINUTI 40 E 90.

Le aree selezionate dai metodi manuale e automatico risultano essere molto simili tra loro. Il metodo automatico si rivela in questo caso essere più preciso del metodo manuale. Come si può notare dal confronto delle curve nel soggetto 4088 (figura 16 e figura 17), la selezione manuale, più imprecisa, ha portato alla stima di un picco di valore più basso. Il tempo di picco è uguale per entrambi i metodi, ed equiparabile a quello della curva ematica reale. Non si notano differenze tra i due metodi a livello della coda, entrambi, però, la portano ad essere più bassa di quella della curva ematica reale.

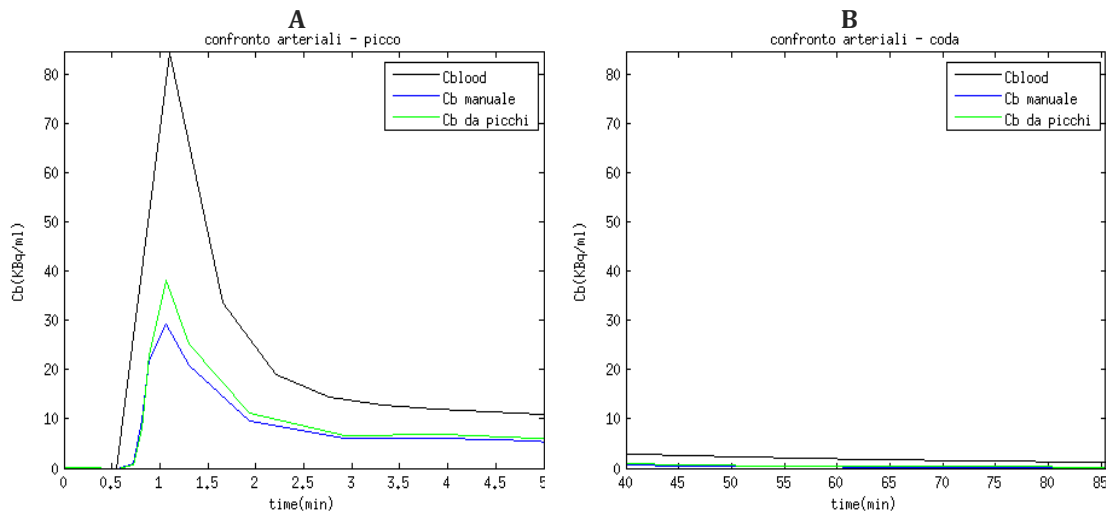


FIGURA 16 - ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ SUL SOGGETTO 4088. CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI CON I METODI MANUALE (BLU), AUTOMATICO (VERDE), CAMPIONAMENTO INVASIVO (NERO). NELL'IMMAGINE A È RIPORTATO L'ANDAMENTO NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, NELL'IMMAGINE B È RIPORTATO L'ANDAMENTO TRA I MINUTI 40 E 90.

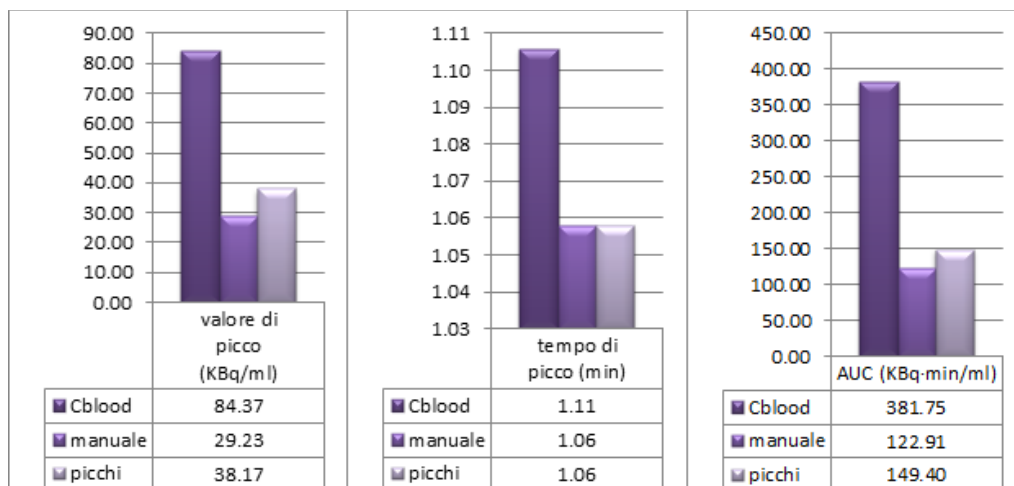


FIGURA 17 - CONFRONTO TRA I METODI DI ESTRAZIONE DI VOXEL ARTERIALI PER IL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ SUL SOGGETTO 4088 IN TERMINI DI VALORE DI PICCO, TEMPO DI PICCO, E AREA SOTTO LA CURVA TOTALE (AUC)

2. ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE

Vengono qui di seguito riportate le zone del volume PET selezionate con ogni metodo considerato, ed i corrispondenti andamenti dei voxel.

I metodi considerati consistono in: estrazione manuale ed estrazione automatica, mediante dilatazione della maschera che individua la ROI arteriale e sottrazione della stessa.

I dati riportati per ciascun tracciante sono relativi agli stessi soggetti ed agli stessi piani mostrati per l'estrazione della curva arteriale.

In generale i metodi considerati di estrazione manuale ed automatica, selezionano zone ben diverse tra loro.

Si nota che dal metodo automatico non vengono selezionati sempre voxel tessutali, ma spesso si tratta di voxel che ancora appartengono ai compartimenti ematici. Difatti, le curve di concentrazione ricavate assumono valori più elevati rispetto a quelli mostrati dalle curve di concentrazione manuale.

Contando che questa curva di concentrazione è estratta per correggere la curva ematica dagli effetti di spillover con il metodo di Chen, risulta comunque preferibile usare voxel adiacenti alle regioni selezionate come ematiche. Dal punto di vista teorico, è quindi sicuramente preferibile il metodo automatico, poiché più preciso.

In questo studio si è voluta verificare la reale influenza della curva di concentrazione tessutale nella precisione dell'approssimazione della curva plasmatica effettuata con l'ausilio del metodo di Chen. A tal proposito, la scelta tra quale delle due curve tessutali utilizzare di volta in volta è stata effettuata in base alla migliore precisione di approssimazione della curva plasmatica fornita, ed alla terna di campioni ematici che ha permesso di ottenere tale curva (sono preferibili terne che non comprendano l'estrazione di campioni nei primi minuti di scansione).

2.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

I dati riportati sono relativi al soggetto 5. In particolare, nelle figure 18 e 19 sono mostrate le aree selezionate dai vari metodi di estrazione delle curve di concentrazione tessutale nel piano sagittale, in corrispondenza di y=38

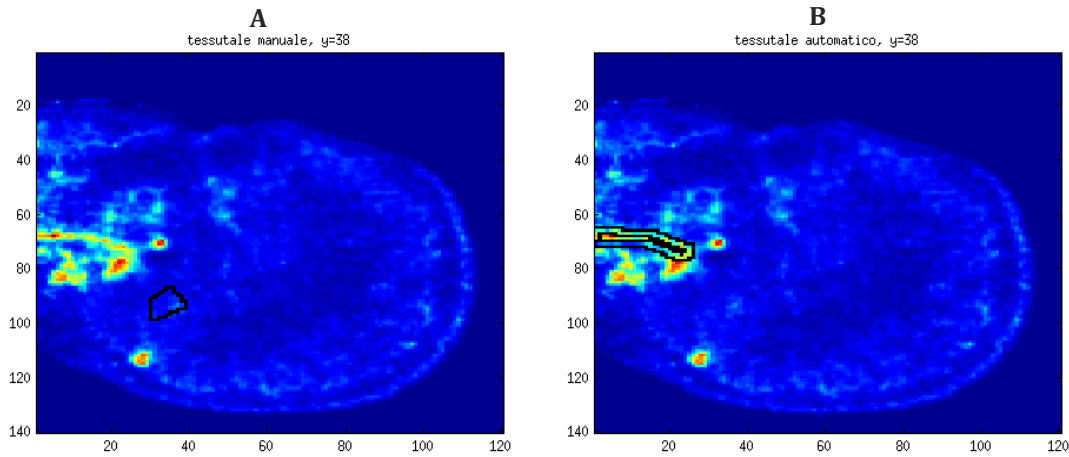


FIGURA 18 - ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE CON IL METODO MANUALE (COLONNA A) E AUTOMATICO (COLONNA B). SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NEL PIANO RELATIVO A Y=38 DEL SOGGETTO 5

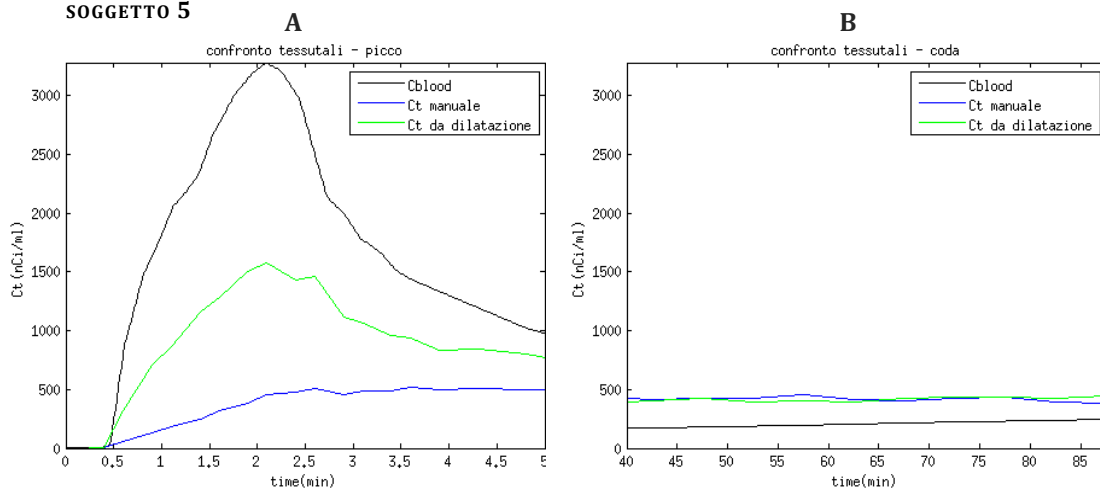


FIGURA 19 - ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE SUL SOGGETTO 5. CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI CON I METODI MANUALE (BLU) E AUTOMATICO (VERDE). NELL'IMMAGINE A È RIPORTATO L'ANDAMENTO NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, NELL'IMMAGINE B È RIPORTATO L'ANDAMENTO TRA I MINUTI 40 E 90.

2.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

I dati riportati sono relativi al soggetto 2480. In particolare, in figura 20 sono mostrate le aree selezionate dai vari metodi di estrazione delle curve di concentrazione tessutale nel piano frontale, in corrispondenza di $y=72$.

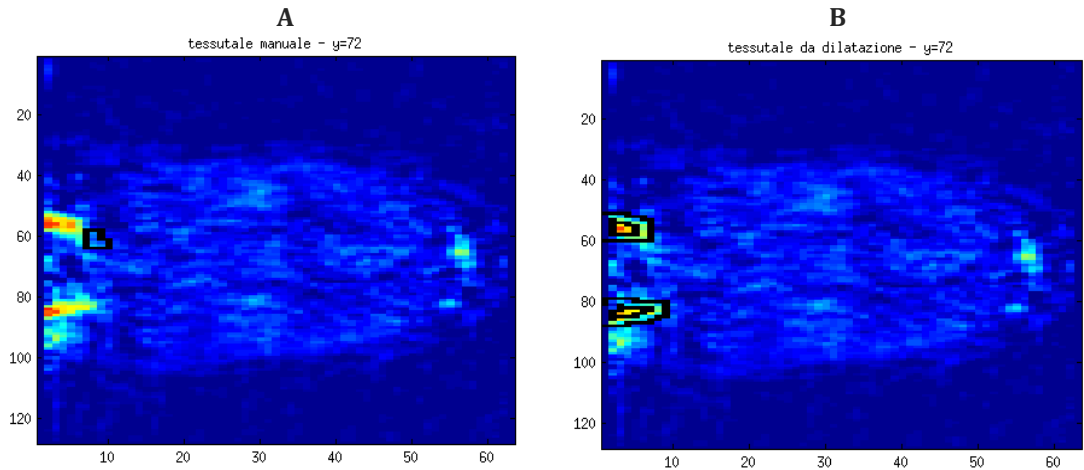


FIGURA 21 - ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ CON IL METODO MANUALE (COLONNA A) E AUTOMATICO (COLONNA B). SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NEL PIANO RELATIVO A $y=72$ DEL SOGGETTO 2480

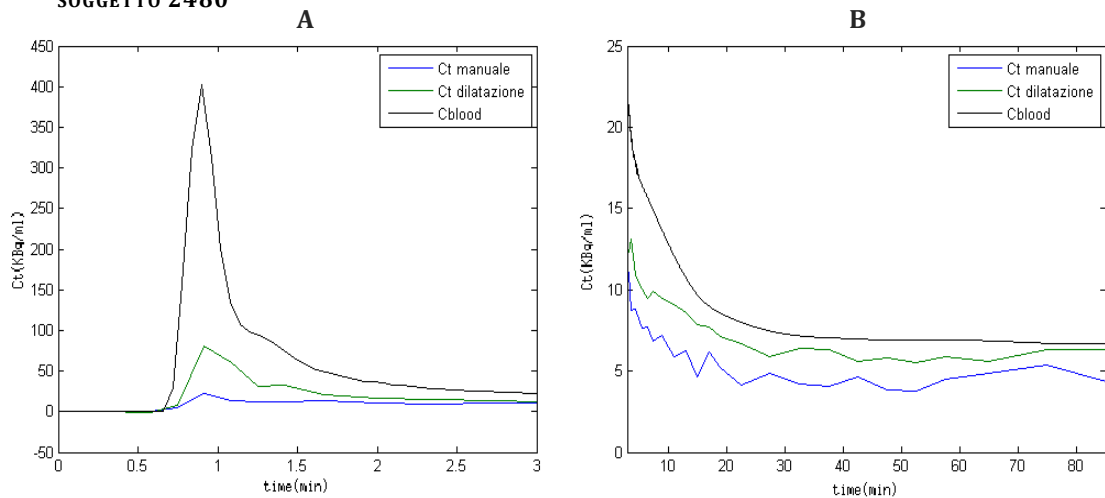


FIGURA 20 - ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ SUL SOGGETTO 2480. CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI MEDI DEI VOXEL SELEZIONATI CON I METODI MANUALE (BLU) E AUTOMATICO (VERDE). NELL'IMMAGINE A È RIPORTATO L'ANDAMENTO NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, NELL'IMMAGINE B È RIPORTATO L'ANDAMENTO TRA I MINUTI 5 E 90.

2.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

Per questo tracciante non è stata effettuata l'operazione di estrazione automatica, in quanto le regioni selezionate da tale tecnica sono risultate essere all'esterno della maschera che individua l'encefalo.

Vengono dunque riportati solo i dati relativi all'estrazione manuale della curva tessutale, relativi al soggetto 4088. In particolare, in figura 22 sono mostrate le aree selezionate dal metodo di estrazione manuale della curva di concentrazione tessutale nel piano frontale, in corrispondenza di $y=55$.

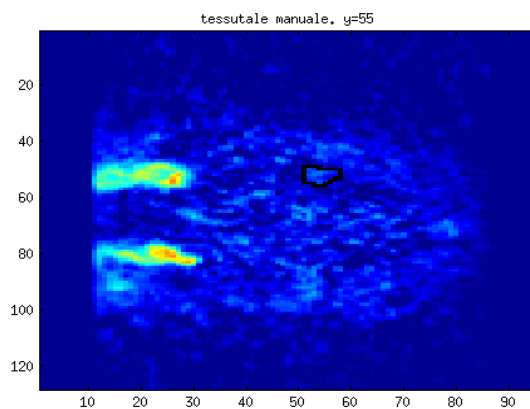


FIGURA 22- ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ CON IL METODO MANUALE. SONO RIPORTATE LE AREE SELEZIONATE NEL PIANO RELATIVO A $y=55$ DEL SOGGETTO 4088

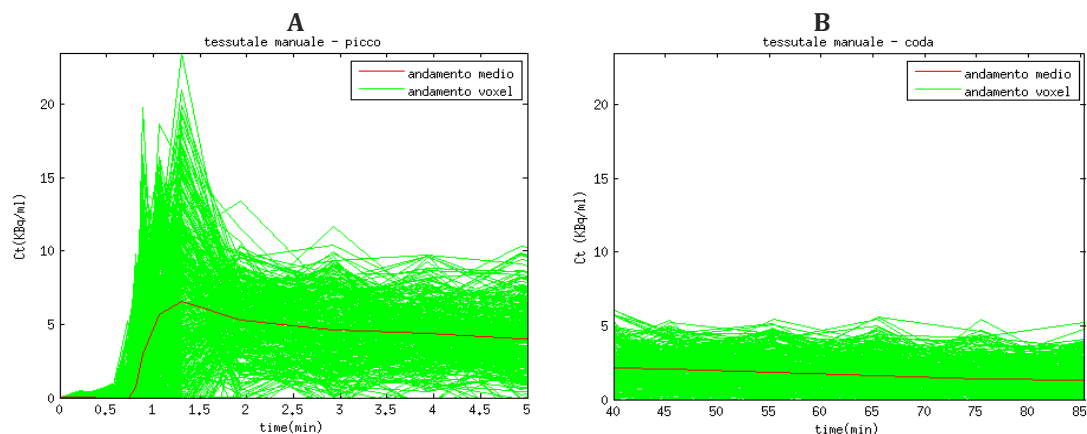


FIGURA 23 - ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE DA SCANSIONI PET RELATIVE ALL'UTILIZZO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ SUL SOGGETTO 4088. ANDAMENTO DEI VOXEL SELEZIONATI CON IL METODO MANUALE E LORO ANDAMENTO MEDIO. NELL'IMMAGINE A È RIPORTATO L'ANDAMENTO NEI PRIMI 5 MINUTI DI SCANSIONE, NELL'IMMAGINE B È RIPORTATO L'ANDAMENTO TRA I MINUTI 40 E 90.

In generale i metodi considerati di estrazione manuale ed automatica, selezionano zone ben diverse tra loro.

Si nota che dal metodo automatico non vengono selezionati sempre voxel tessutali, ma spesso si tratta di voxel che ancora appartengono ai compartimenti ematici. Difatti, le curve di concentrazione ricavate assumono valori più elevati rispetto a quelli mostrati dalle curve di concentrazione manuale.

Contando che questa curva di concentrazione è estratta per correggere la curva ematica dagli effetti di spillover con il metodo di Chen, risulta comunque preferibile usare voxel adiacenti alle regioni selezionate come ematiche. Dal punto di vista teorico, è quindi sicuramente preferibile il metodo automatico, poiché più preciso.

Nel caso del tracciante [^{11}C]WAY-10065 non è stato possibile effettuare l'operazione di estrazione automatica, in quanto le regioni che questa tecnica restituisce risultano non essere comprese nella maschera fornita che individua l'encefalo.

3. APPLICAZIONE DEL METODO DI CHEN

Il metodo di Chen permette di stimare l'errore di spillover da cui è affetta la curva ematica estratta dalle immagini, con l'utilizzo di campioni ematici misurati ed alla curva tessutale estratta anch'essa dalle immagini.

Per decretare quale tra le curve tessutali estratte sia più idonea all'approssimazione della curva plasmatica, è stata effettuata la stima dei parametri della funzione di Chen con l'utilizzo di entrambe le curve tessutali a disposizione, considerando inoltre tutte le possibili combinazioni di terne temporali di campioni ematici.

È valutata, inoltre, l'influenza della scelta del metodo di estrazione della curva arteriale sull'approssimazione della curva plasmatica.

A tale scopo, vengono qui riportati i valori degli RSS⁶ delle curve ematiche ottenibili con il metodo di Chen con l'utilizzo di tutte le combinazioni di terne temporali considerate dal programma. Nell'asse delle ascisse è riportato l'indice che permette di individuare univocamente una terna temporale. L'ordine riportato delle terne è quello seguito dal programma nella loro valutazione.

A tutti i valori degli RSS riportati è stato sottratto il valore dell'RSS minore in modo che entrambe le serie da confrontare abbiano il minimo in corrispondenza dello zero e sia più facile confrontare il loro andamento per individuare eventuali correlazioni.

3.1. ERRORE DI APPROSSIMAZIONE IN BASE ALLA CURVA ARTERIALE SCELTA

Si confrontano i valori degli RSS ottenuti con l'utilizzo sia della curva estratta manualmente che della curva estratta in modo automatico, utilizzando la stessa curva tessutale per entrambe (estratta manualmente).

3.1.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

La scelta del metodo di estrazione della curva arteriale è critica, soprattutto per questo tracciante, dove, come già visto in precedenza, il metodo automatico porta ad estrarre una curva arteriale inutilizzabile.

Dal confronto della variazione dell'errore di approssimazione in base alle terne di campioni ematici utilizzate (figura 24) risulta che il metodo manuale e automatico portino a risultati totalmente diversi tra loro.

Anche osservando la posizione dei primi migliori 100 indici delle terne temporali (figura 25), non si rileva alcun punto di somiglianza. Si conferma, dunque, quanto già precedentemente espresso riguardo all'inutilizzabilità della curva ematica ottenuta dal metodo automatico per questo tracciante

⁶ RSS: Residual Sum of Squares, somma dei residui al quadrato, indice che permette di quantificare l'errore di approssimazione. In questo caso

$$RSS = \sum_{t=1}^{nt} (C_{misurata} - C_{approssimata})^2$$

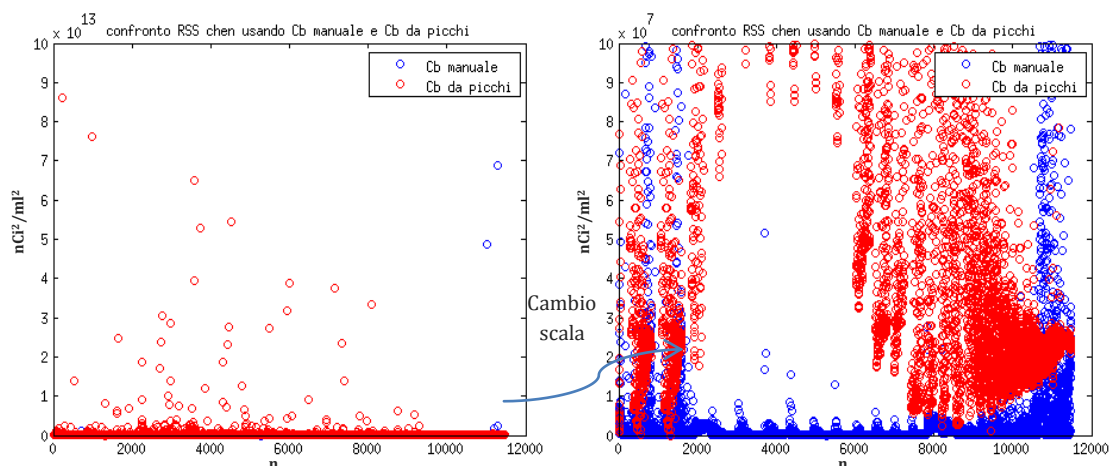


FIGURA 24 - CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI DELL'ERRORE DI APPROSSIMAZIONE AL VARIARE DELLA CURVA ARTERIALE SCELTA PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE: DA ESTRAZIONE MANUALE (BLU) O AUTOMATICA IN BASE AI VALORI DEI PICCHI (ROSSO). SI NOTANO ANDAMENTI ESTREMAMENTE DIFFERENTI NEI DUE CASI.

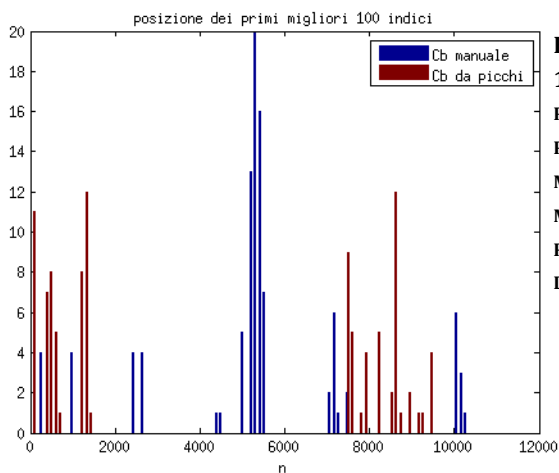


FIGURA 25 - CONFRONTO TRA LA POSIZIONE DEI 100 INDICI DELLE TERNE TEMPORALI CHE PORTANO ALL'APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL MINOR ERRORE IN BASE AL METODO DI ESTRAZIONE ARTERIALE SCELTO: MANUALE (BLU) O AUTOMATICA (ROSSO). SONO RIPORTATI I VALORI RELATIVI AL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE ([L-¹¹C]-LEUCINE)

3.1.2. [¹¹C]SCH442416

La scelta del metodo di estrazione della curva arteriale influisce sull'errore di approssimazione. Dall'analisi della variazione di tale errore in base alle terne di campioni ematici utilizzate risulta una certa correlazione tra i due metodi considerati (figura 26).

In particolare, esaminando la posizione dei 100 indici delle terne temporali che portano all'approssimazione della curva plasmatica con il minor errore (figura 27), si nota come gli indici intorno ad n=3000 siano preferibili in entrambi i casi. Questa posizione corrisponde a dover prelevare il primo campione in istanti temporali prossimi a 1.42 minuti, in corrispondenza, cioè, del punto di picco, che poco si coniuga con la necessità di utilizzare un numero ridotto di campioni, in quanto trattasi di una zona dalla rapida dinamica.

Considerando che le curve arteriali estratte dai due metodi, nel soggetto 2480 sono molto simili tra loro, ma non uguali, soprattutto nella parte del picco, è evidente come una minima differenza possa essere significativa nel processo di stima.

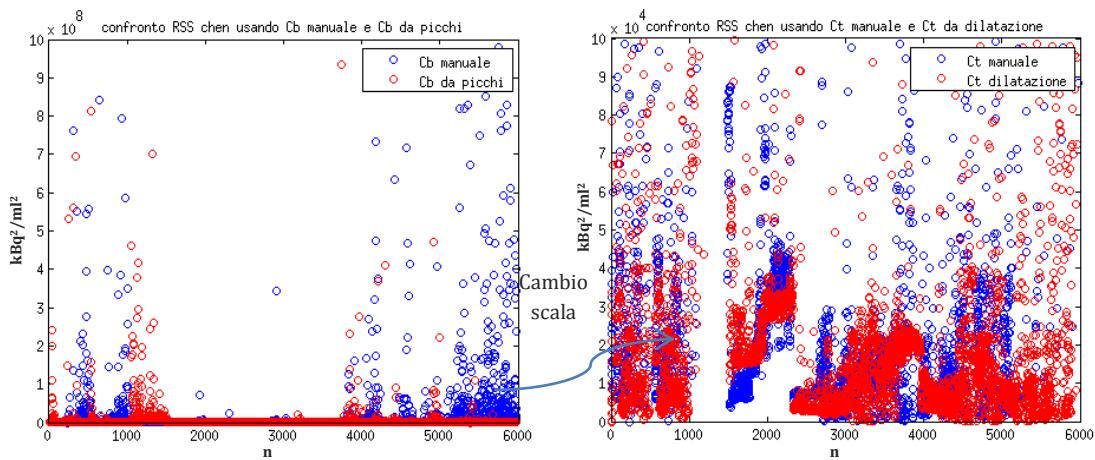


FIGURA 26 - CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI DELL'ERRORE DI APPROSSIMAZIONE AL VARIARE DELLA CURVA ARTERIALE SCELTA PER IL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$: DA ESTRAZIONE MANUALE (BLU) O AUTOMATICA IN BASE AI VALORI DEI PICCHI (ROSSO). SI NOTA UNA CERTA SOMIGLIANZA NEI DUE CASI

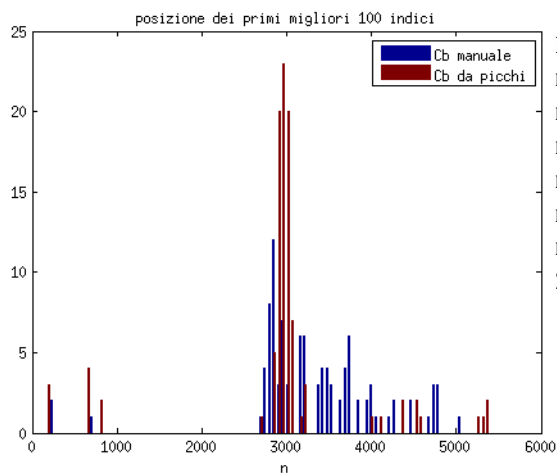


FIGURA 27 - CONFRONTO TRA LA POSIZIONE DEI 100 INDICI DELLE TERNE TEMPORALI CHE PORTANO ALL'APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL MINOR ERRORE IN BASE AL METODO DI ESTRAZIONE ARTERIALE SCELTO: MANUALE (BLU) O AUTOMATICA (ROSSO). SONO RIPORTATI I VALORI RELATIVI AL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

3.1.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

A parte per il soggetto 4021, le due curve ematiche utilizzate risultano essere equivalenti in termini di errore di approssimazione restituito, sia per quanto riguarda l'errore minimo, sia per quanto riguarda la variazione dell'errore di approssimazione in base alle terne di campioni ematici utilizzate. Per il soggetto 4021, si rileva una minima differenza: il minor errore di approssimazione è fornito dall'utilizzo della curva ematica da estrazione manuale. L'andamento dell'errore di stima in base alle terne di campioni ematici utilizzate risulta essere comunque molto simile tra i due metodi.

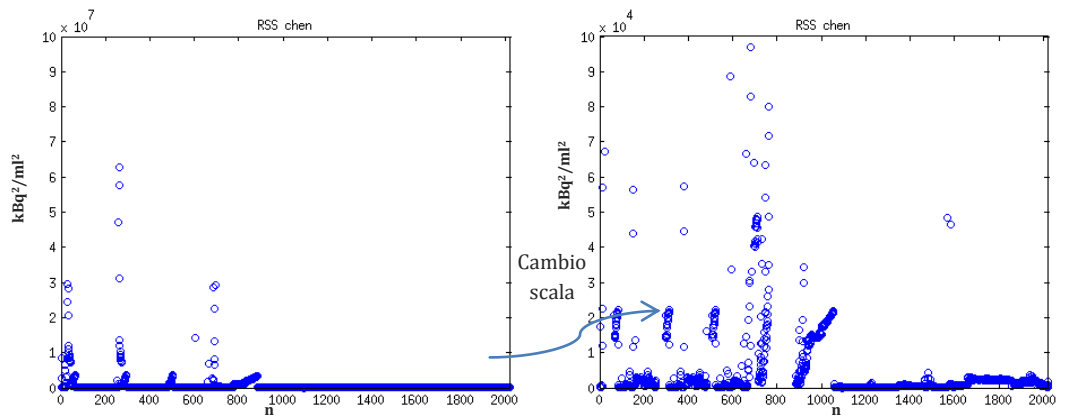


FIGURA 28 - ANDAMENTI DELL'ERRORE DI APPROSSIMAZIONE PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$. TRA L'UTILIZZO DELLA CURVA EMATICA ESTRATTA MANUALMENTE O PER VIA AUTOMATICA NON SI RILEVANO DIFFERENZE.

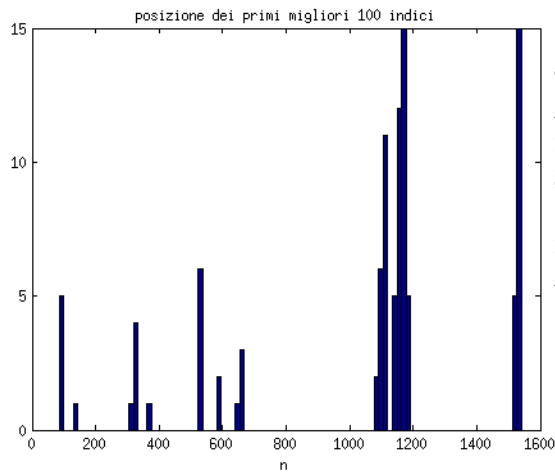


FIGURA 29 - POSIZIONE DEI 100 INDICI DELLE TERNE TEMPORALI CHE PORTANO ALL'APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL MINOR ERRORE NEL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$. TRA L'UTILIZZO DELLA CURVA EMATICA ESTRATTA MANUALMENTE O PER VIA AUTOMATICA NON SI RILEVANO DIFFERENZE.

3.2. ERRORE DI APPROSSIMAZIONE IN BASE ALLA CURVA TESSUTALE SCELTA

Si confrontano i valori degli RSS ottenuti con l'utilizzo sia della curva tessutale estratta manualmente che della curva estratta in modo automatico, utilizzando la stessa curva arteriale per entrambe. Sono inoltre riportati i migliori RSS ottenibili per ogni metodo e gli indici delle terne temporali tenuti in considerazione per la scelta della curva tessutale da utilizzare per ogni soggetto.

Osservando come varia l'errore di approssimazione della curva plasmatica in base alla curva tessutale utilizzata (estratta manualmente o con metodo automatico), si può notare (figure 30 e 32) come, in realtà, seppur essendo curve diverse tra loro, la loro scelta, in generale, non risulta essere poi così influente sull'errore dell'approssimazione finale. In genere, l'andamento dell'errore di approssimazione in base alle terne di campioni ematici utilizzate risulta essere molto simile tra i due metodi, soprattutto per quanto riguarda il tracciante $[\text{L-}^{11}\text{C}]\text{-leucine}$.

Esaminando la disposizione dei 100 indici delle terne di campioni ematici da prelevare per ottenere le migliori 100 approssimazioni della curva plasmatica reale (figure 31 e 33), però, non si identificano molte corrispondenze.

Per il tracciante $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$, essendo stato possibile considerare una sola curva tessutale, non è stato altrettanto possibile effettuare un confronto

3.2.1. $[\text{L-}^{11}\text{C}]\text{-LEUCINE}$

| soggetto | 5 | 6 | 7 |
|---|--------|---------|--------|
| RSS Ct manuale (nCi^2/ml^2) | 215020 | 1244643 | 735590 |
| RSS Ct automatico (nCi^2/ml^2) | 376136 | 2229556 | 840337 |

TABELLA 1 - VALORE DELL’RSS MINORE IN BASE ALLA CURVA DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE UTILIZZATA (ESTRATTA MANUALMENTE O AUTOMATICAMENTE), PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[\text{L-}^{11}\text{C}]\text{-LEUCINE}$. RISULTA ESSERE GENERALMENTE MIGLIORE LA CURVA DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE ESTRATTA MANUALMENTE

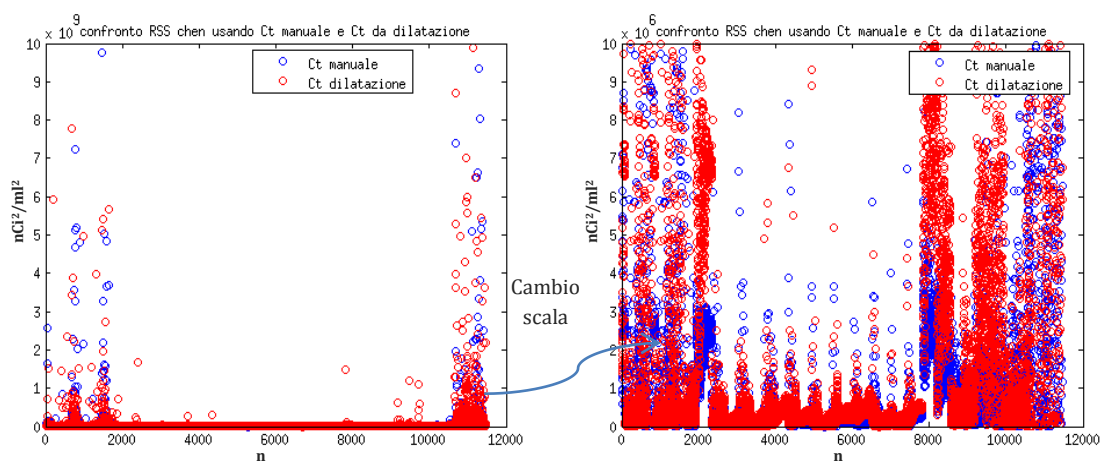


FIGURA 30 - CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI DELL’ERRORE DI APPROSSIMAZIONE AL VARIARE DELLA CURVA DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE SCELTA PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE $[\text{L-}^{11}\text{C}]\text{-LEUCINE}$: DA ESTRAZIONE MANUALE (BLU) O AUTOMATICA (ROSSO). SI NOTANO ANDAMENTI MOLTO SIMILI NEI DUE CASI.

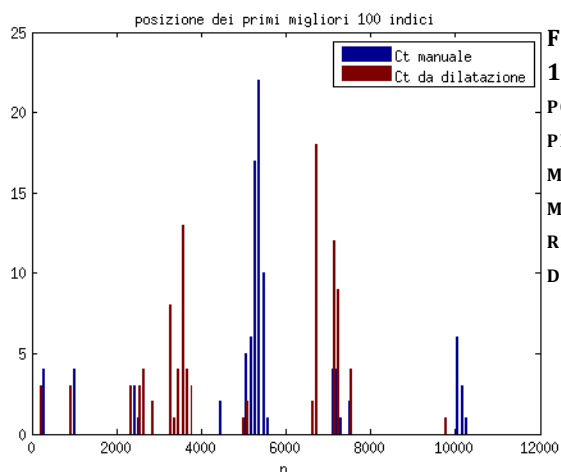


FIGURA 31 - CONFRONTO TRA LA POSIZIONE DEI 100 INDICI DELLE TERNE TEMPORALI CHE PORTANO ALL’APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL MINOR ERRORE IN BASE AL METODO DI ESTRAZIONE ARTERIALE SCELTO: MANUALE (BLU) O AUTOMATICA (ROSSO). SONO RIPORTATI I VALORI RELATIVI AL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE ($[\text{L-}^{11}\text{C}]\text{-LEUCINE}$)

3.2.2. [¹¹C]SCH442416

| soggetto | 2269 | 2414 | 2480 |
|---|------|------|-------|
| RSS Ct manuale (kBq ² /ml ²) | 4312 | 1496 | 19184 |
| RSS Ct automatico (kBq ² /ml ²) | 5055 | 3038 | 23548 |

TABELLA 2 - VALORE DELL’RSS MINORE IN BASE ALLA CURVA DI CONCENTRAZIONE TESSUALE UTILIZZATA (ESTRATTA MANUALMENTE O AUTOMATICAMENTE), PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416. RISULTA ESSERE GENERALMENTE MIGLIORE LA CURVA DI CONCENTRAZIONE TESSUALE ESTRATTA MANUALMENTE.

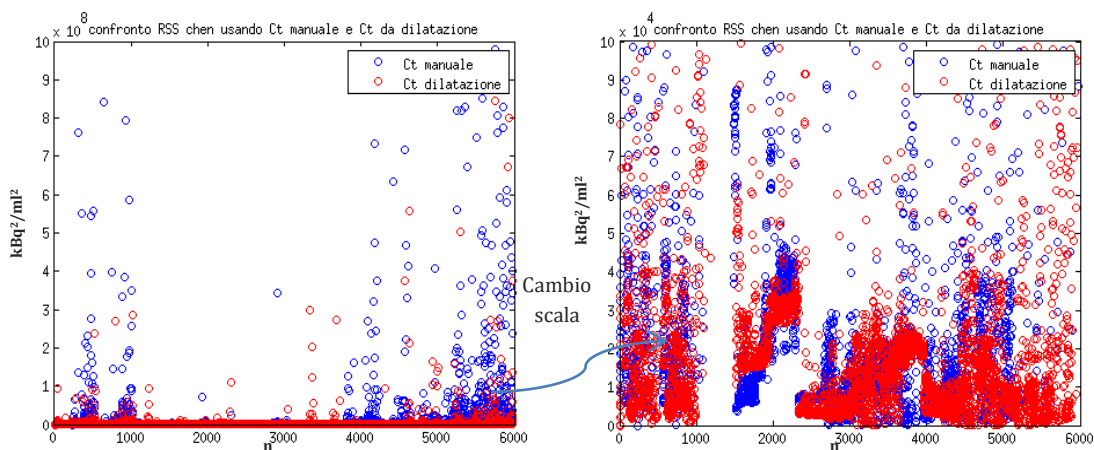


FIGURA 32 - CONFRONTO TRA GLI ANDAMENTI DELL’ERRORE DI APPROSSIMAZIONE AL VARIARE DELLA CURVA DI CONCENTRAZIONE TESSUALE SCELTA PER IL SOGGETTO 2048 DEL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416: DA ESTRAZIONE MANUALE (BLU) O AUTOMATICA (ROSSO). SI NOTANO ANDAMENTI MOLTO SIMILI NEI DUE CASI

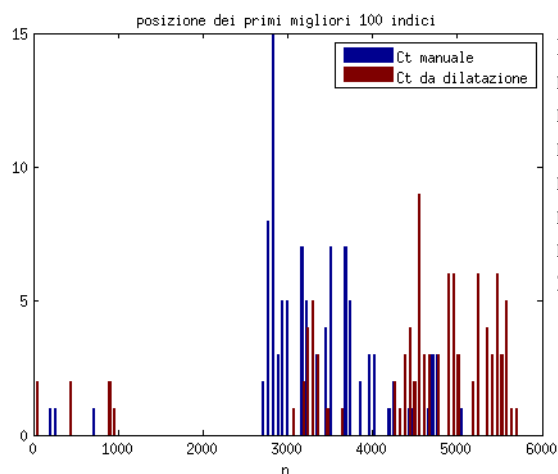


FIGURA 33 - CONFRONTO TRA LA POSIZIONE DEI 100 INDICI DELLE TERNE TEMPORALI CHE PORTANO ALL’APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL MINOR ERRORE IN BASE AL METODO DI ESTRAZIONE ARTERIALE SCELTO: MANUALE (BLU) O AUTOMATICA (ROSSO). SONO RIPORTATI I VALORI RELATIVI AL SOGGETTO 2048 DEL TRACCIANTE ([¹¹C]SCH442416)

3.2.3. [¹¹C]WAY-10065

Come già detto, è stata considerata la sola curva tessutale manuale. In tabella 3 viene riportato l’errore di approssimazione migliore per ciascun soggetto. L’andamento dell’errore di stima è rappresentato da quanto mostrato prima, in figura 28.

| soggetto | 4021 | 4028 | 4088 |
|--|---------|---------|---------|
| RSS Ct manuale (kBq ² /ml ²) | 1259.41 | 1369.33 | 1253.00 |

TABELLA 3 - VALORE DELL’RSS MINORE PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065

3.3. MIGLIORI ISTANTI DI CAMPIONAMENTO

Vengono ora riportate, per ogni soggetto, le dieci terne di istanti (valori riportati in minuti) da cui sono stati prelevati i campioni ematici che hanno portato all'approssimazione delle curve plasmatiche con i minori RSS. La prima terna migliore per ciascun soggetto sarà poi utilizzata per ricavare l'approssimazione della curva plasmatica indicata con IDIFm.

3.3.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

| Sogg. 5 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) | Sogg. 6 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) | Sogg. 7 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1.9 | 6.5 | 37.5 | | 1.9 | 11.3 | 37.5 | | 3.1 | 22.5 | 87.5 |
| | 1.6 | 2.6 | 3.9 | | 0.6 | 11.3 | 52.5 | | 3.1 | 42.5 | 67.5 |
| | 1.9 | 22.5 | 52.5 | | 0.6 | 11.3 | 37.5 | | 3.1 | 77.5 | 87.5 |
| | 1.9 | 6.5 | 57.5 | | 1.9 | 9.5 | 18.8 | | 3.1 | 9.5 | 57.5 |
| | 1.9 | 72.5 | 77.5 | | 4.3 | 11.3 | 18.8 | | 3.1 | 37.5 | 87.5 |
| | 3.1 | 3.6 | 42.5 | | 1.9 | 11.3 | 52.5 | | 4.8 | 7.5 | 87.5 |
| | 0.9 | 2.9 | 72.5 | | 1.9 | 11.3 | 16.3 | | 3.1 | 52.5 | 57.5 |
| | 1.9 | 9.5 | 22.5 | | 1.9 | 9.5 | 32.5 | | 0.1 | 3.1 | 52.5 |
| | 1.9 | 7.5 | 77.5 | | 0.6 | 9.5 | 18.8 | | 3.1 | 9.5 | 32.5 |
| | 0.9 | 2.9 | 13.8 | | 1.9 | 9.5 | 67.5 | | 3.1 | 32.5 | 42.5 |

TABELLA 4 - DIECI TERNE DI ISTANTI DA CUI SONO STATI PRELEVATI I CAMPIONI EMATICI CHE HANNO PORTATO ALL'APPROSSIMAZIONE DELLE CURVE PLASMATICHE CON L'ERRORE MINORE PER I SOGGETTI DEL DATA SET DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE.

3.3.2. [¹¹C]SCH442416

| Sogg. 2269 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) | Sogg. 2414 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) | Sogg. 2480 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) |
|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | 3.3 | 4.5 | 5.5 | | 3.3 | 47.5 | 85.0 | | 0.3 | 0.6 | 3.8 |
| | 1.4 | 1.7 | 3.3 | | 3.3 | 15.0 | 47.5 | | 1.7 | 19.0 | 37.5 |
| | 1.4 | 4.5 | 32.5 | | 3.3 | 32.5 | 65.0 | | 3.8 | 15.0 | 27.5 |
| | 1.4 | 4.5 | 85.0 | | 0.3 | 3.3 | 32.5 | | 1.7 | 13.0 | 22.5 |
| | 1.4 | 1.7 | 3.8 | | 0.3 | 3.3 | 65.0 | | 3.8 | 15.0 | 22.5 |
| | 1.4 | 2.0 | 7.5 | | 9.0 | 32.5 | 65.0 | | 4.5 | 5.5 | 85.0 |
| | 1.4 | 2.0 | 6.5 | | 3.3 | 9.0 | 32.5 | | 1.7 | 13.0 | 75.0 |
| | 1.4 | 4.5 | 5.5 | | 0.3 | 32.5 | 65.0 | | 3.8 | 17.0 | 42.5 |
| | 1.4 | 3.8 | 5.5 | | 3.3 | 9.0 | 65.0 | | 3.8 | 32.5 | 37.5 |
| | 1.4 | 3.3 | 3.8 | | 0.3 | 3.3 | 9.0 | | 3.8 | 13.0 | 22.5 |

TABELLA 5 - DIECI TERNE DI ISTANTI DA CUI SONO STATI PRELEVATI I CAMPIONI EMATICI CHE HANNO PORTATO ALL'APPROSSIMAZIONE DELLE CURVE PLASMATICHE CON L'ERRORE MINORE PER I SOGGETTI DEL DATA SET DEL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416.

3.3.3. [¹¹C]WAY-10065

| Sogg. 4021 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) | Sogg. 4028 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) | Sogg. 4088 | T1 (min) | T2 (min) | T3 (min) |
|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1.04 | 1.29 | 4.92 | | 1.92 | 55.42 | 85.42 | | 0.89 | 1.93 | 7.93 |
| | 0.21 | 0.88 | 12.92 | | 22.92 | 27.92 | 32.92 | | 0.89 | 1.93 | 2.93 |
| | 0.00 | 0.88 | 12.92 | | 1.92 | 27.92 | 45.42 | | 0.56 | 0.89 | 12.93 |
| | 0.54 | 0.88 | 12.92 | | 1.92 | 32.92 | 55.42 | | 0.22 | 0.89 | 12.93 |
| | 0.88 | 7.92 | 37.92 | | 1.92 | 32.92 | 37.92 | | 0.00 | 0.89 | 12.93 |
| | 1.04 | 1.29 | 2.92 | | 1.92 | 27.92 | 55.42 | | 0.89 | 12.93 | 17.93 |
| | 0.88 | 7.92 | 45.42 | | 0.21 | 1.92 | 27.92 | | 0.56 | 0.89 | 17.93 |
| | 0.88 | 1.92 | 37.92 | | 0.00 | 1.92 | 27.92 | | 0.89 | 12.93 | 22.93 |
| | 0.88 | 7.92 | 27.92 | | 22.92 | 27.92 | 85.42 | | 0.22 | 0.89 | 17.93 |
| | 1.04 | 1.29 | 3.92 | | 22.92 | 32.92 | 55.42 | | 0.00 | 0.89 | 17.93 |

TABELLA 6 - DIECI TERNE DI ISTANTI DA CUI SONO STATI PRELEVATI I CAMPIONI EMATICI CHE HANNO PORTATO ALL'APPROSSIMAZIONE DELLE CURVE PLASMATICHE CON L'ERRORE MINORE PER I SOGGETTI DEL DATA SET DEL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065

In tutti i traccianti considerati, non si individuano delle corrispondenze utili tra istanti temporali favorevoli di soggetti diversi. Dai dati a disposizione risulta solo evidente che sia necessario, per tutti, campionare in prossimità del picco. Ciò non permette, però di godere dei vantaggi legati al raccogliere un numero limitato di campioni ematici in corrispondenza della parte terminale della scansione, dalla dinamica più lenta e quindi più facilmente rilevabile.

In prospettiva del miglioramento della tecnica IDIF mediante implementazione del metodo di Chen, è suggeribile un accurato studio di popolazione per individuare la distribuzione dei campioni che permettano, in tutte le scansioni relative ad un tracciante, di poter approssimare la curva plasmatica con il metodo di Chen con una buona approssimazione, preferibilmente posizionati nella parte tarda della curva.

3.4. CURVE IDIF OTTENUTE

Vengono qui di seguito riportate le approssimazioni delle curve plasmatiche ottenute con l'applicazione del metodo di Chen alle curve arteriali estratte dalle immagini. Viene riportato come riferimento un soggetto per ciascun tracciante: soggetto 5 per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, soggetto 2048 per il tracciante [¹¹C]SCH442416, soggetto 4088 [¹¹C]WAY-10065.

3.4.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

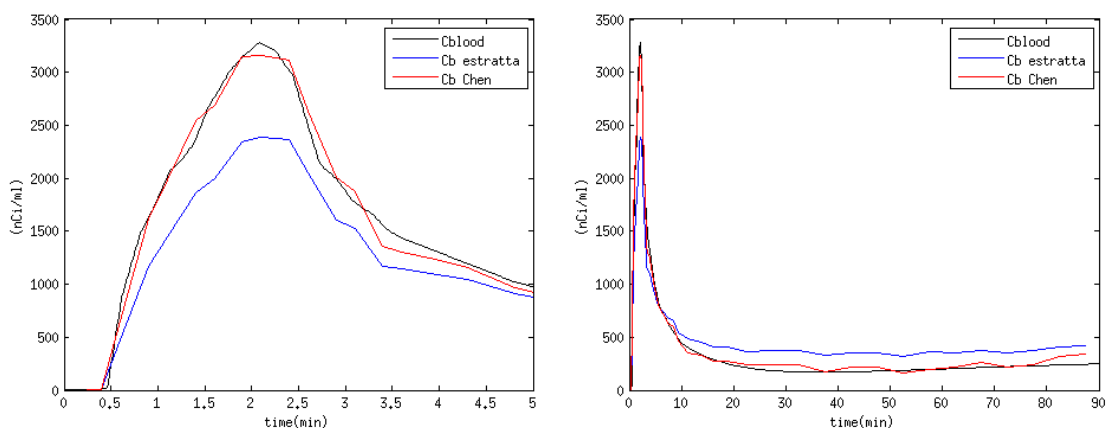


FIGURA 34 - RICOSTRUZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL METODO IDIF PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE. SONO RIPOSTATE: LA CURVA EMATICA REALE (CBLOOD, NERO), LA CURVA DI CONCENTRAZIONE ARTERIALE ESTRATTA DALLE IMMAGINI (BLU), E LA SUA CORREZIONE CON IL MODELLO DI CHEN MEDIANTE L'UTILIZZO DEI CAMPIONI EMATICI RILEVATISI MIGLIORI

3.4.2. [¹¹C]SCH442416

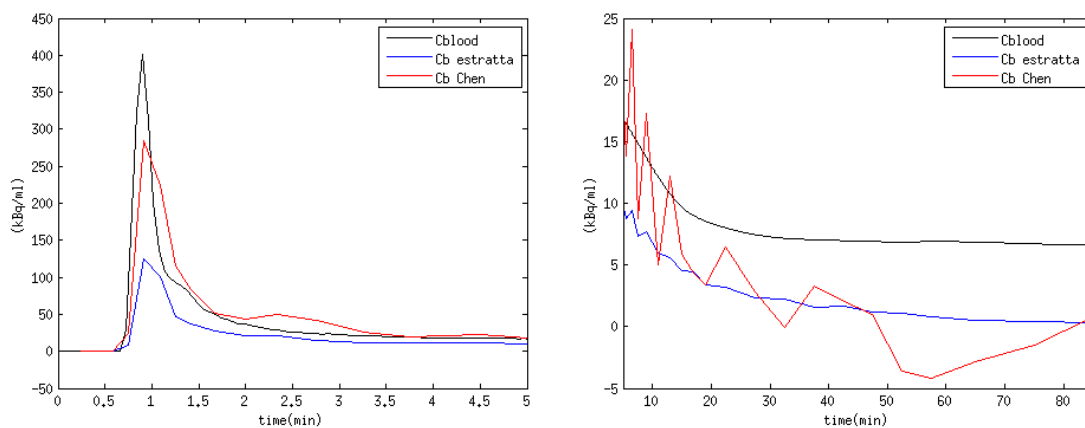


FIGURA 35 - RICOSTRUZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL METODO IDIF PER IL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416. SONO RIPOSTATE: LA CURVA EMATICA REALE (CBLOOD, NERO), LA CURVA DI CONCENTRAZIONE ARTERIALE ESTRATTA DALLE IMMAGINI (BLU), E LA SUA CORREZIONE CON IL MODELLO DI CHEN MEDIANTE L'UTILIZZO DEI CAMPIONI EMATICI RILEVATISI MIGLIORI

3.4.3. [^{11}C]WAY-10065

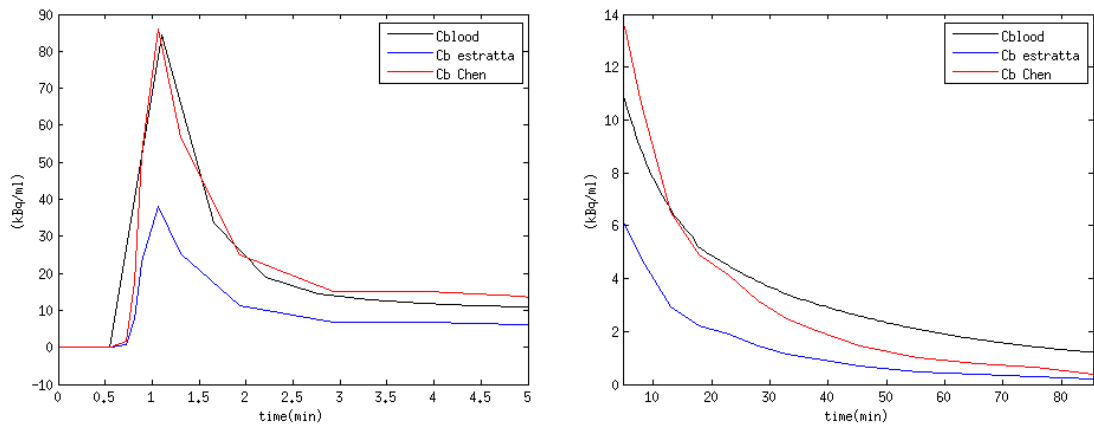


FIGURA 36 - RICOSTRUZIONE DELLA CURVA PLASMATICA CON IL METODO IDIF PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE [^{11}C]WAY-10065. SONO RIPORTATE: LA CURVA EMATICA REALE (CBLOOD, NERO), LA CURVA DI CONCENTRAZIONE ARTERIALE ESTRATTA DALLE IMMAGINI (BLU), E LA SUA CORREZIONE CON IL MODELLO DI CHEN MEDIANTE L'UTILIZZO DEI CAMPIONI EMATICI RILEVATISI MIGLIORI

È possibile notare come l'applicazione del metodo di Chen con l'utilizzo dei campioni ematici prelevati in corrispondenza dei migliori istanti temporali permetta un'approssimazione migliore dell'altezza del picco di concentrazione, ma comporti un'amplificazione del rumore presente in coda, soprattutto nel caso del tracciante [^{11}C]SCH442416, figura 35.

Si ricorda, però, che questi risultati sono difficilmente ricostruibili per via pratica, in quanto si dovrebbe valutare volta per volta la terna migliore di campioni ematici da utilizzare, vanificando lo scopo prefissato dell'applicazione del metodo IDIF.

3.5. EFFETTO SULL'ERRORE DI APPROSSIMAZIONE DI UN CAMPIONE AGGIUNTIVO O MANCANTE.

Alle migliori terne considerate per ogni soggetto, si è aggiunto o tolto un campione e si è considerata la variazione dell'errore, di cui viene qui riportato l'apporto dell'errore minimo rilevato per ogni soggetto.

3.5.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

| soggetto | 5 | 6 | 7 |
|----------------|--------|---------|--------|
| RSS 3 campioni | 215020 | 1244600 | 735590 |
| RSS 4 campioni | 215020 | 1244600 | 735590 |
| RSS 2 campioni | 215210 | 1498900 | 753290 |

TABELLA 7 - MIGLIORI ERRORI DI APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA OTTENUTI DALL'UTILIZZO DEI TRE MIGLIORI CAMPIONI CONSIDERATI PER OGNI SOGGETTO, DALL'UTILIZZO DEGLI STESSI CON UN CAMPIONE AGGIUNTIVO, E DALL'UTILIZZO DEGLI STESSI CON UN CAMPIONE IN MENO, PER IL DATA SET RELATIVO AL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE.

3.5.2. [¹¹C]SCH442416

| soggetto | 2269 | 2414 | 2480 |
|----------------|------|------|-------|
| RSS 3 campioni | 4312 | 1496 | 19184 |
| RSS 4 campioni | 4309 | 1496 | 19514 |
| RSS 2 campioni | 4326 | 1501 | 19174 |

TABELLA 8 - MIGLIORI ERRORI DI APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA OTTENUTI DALL'UTILIZZO DEI TRE MIGLIORI CAMPIONI CONSIDERATI PER OGNI SOGGETTO, DALL'UTILIZZO DEGLI STESSI CON UN CAMPIONE AGGIUNTIVO, E DALL'UTILIZZO DEGLI STESSI CON UN CAMPIONE IN MENO, PER IL DATA SET RELATIVO AL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416.

3.5.3. [¹¹C]WAY-10065

| soggetto | 4021 | 4028 | 4088 |
|----------------|--------|--------|------|
| RSS 3 campioni | 1259.4 | 1369.3 | 1253 |
| RSS 4 campioni | 1255.4 | 1369.3 | 1253 |
| RSS 2 campioni | 1801.9 | 1376.9 | 1270 |

TABELLA 9 - MIGLIORI ERRORI DI APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA OTTENUTI DALL'UTILIZZO DEI TRE MIGLIORI CAMPIONI CONSIDERATI PER OGNI SOGGETTO, DALL'UTILIZZO DEGLI STESSI CON UN CAMPIONE AGGIUNTIVO, E DALL'UTILIZZO DEGLI STESSI CON UN CAMPIONE IN MENO, PER IL DATA SET RELATIVO AL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065.

In generale, si nota che l'aggiunta di un campione alla terna migliore non comporta variazioni nel minor errore di approssimazione della curva plasmatica. Peggiora, invece, l'RSS minimo nel caso venga utilizzato un campione in meno. Quest'analisi necessita però di uno studio più approfondito che consideri tutte le possibili combinazioni di 2 e 4 campioni ematici.

4. FIT CON IL MODELLO DI FENG

Sono qui riportati i valori dei parametri che permettono di descrivere con il modello di Feng le varie curve IDIF considerate. Tali curve sono: la curva ottenuta con l'applicazione del metodo di Chen con l'utilizzo della terna che per ogni soggetto permette di stimare la curva ematica con il minor errore (qui indicata con IDIF, il suo fit verrà indicato con IDIFm). È inoltre eseguito il fit della curva ottenuta con l'utilizzo degli stessi tre campioni considerati nella tecnica SIME, prelevati in corrispondenza dei minuti 16, 40, 90 (qui indicato come IDIFs), per valutare quanto l'aleatorietà dei campioni scelti (preferibilmente non in corrispondenza del picco) possa influire sulle stime, e quanto i metodi SIME e IDIF possano essere diversi tra loro a parità di campioni prelevati. Sono inoltre riportati i valori dei parametri del fit con modello di Feng della curva plasmatica reale Cplasma (chiamato Cplasma fit), per valutare l'errore di stima dei parametri commesso con l'utilizzo delle curve ricavate da metodi IDIF.

Per ogni tracciante, sono riportati i valori relativi ai parametri di un solo soggetto: soggetto 5 per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, soggetto 2480 per il tracciante [¹¹C]SCH442416, soggetto 4088 per il tracciante [¹¹C]WAY-10065.

In generale, si nota che il modello di Feng risulta inappropriato a rappresentare le curve plasmatiche che caratterizzano la cinetica dei particolari traccianti considerati in questo studio. Infatti, anche effettuando il fit con il modello di Feng della curva Cplasma, in tutti i casi, risulta venire persa l'informazione su altezza e istante di picco, e sulla prima fase discendente della curva.

È evidente come l'utilizzo di un modellizzazione della curva plasmatica non appropriata possa inficiare sulle sue applicazioni. Ciò verrà osservato in seguito, in corrispondenza dell'analisi dei risultati relativi ai risultati della modellizzazione cinetica delle TAC tessutali.

Si osserva, come prevedibile, che tra le curve ricavate con i metodi IDIF, quelle che permettono di approssimare più verosimilmente l'andamento della curva plasmatica reale risultano essere le IDIFm. Nell'applicazione pratica, però, tali curve risultano inutilizzabili, in quanto non sono state rilevate, per soggetti diversi, analogie riguardo i campioni ematici da collezionare per avere le stime migliori.

Risultano più verosimili e compatibili con un apparato sperimentale, dunque, i risultati forniti dalle curve IDIFs, che si basano sull'estrazione di campioni ematici in corrispondenza degli stessi istanti temporali per tutti soggetti. Tali metodi restituiscono, però, un picco ancor più sottostimato di quello restituito dalle curve IDIFm.

Accurati studi di popolazione potrebbero permettere, però, di individuare degli istanti di campionamento favorevoli all'estrazione di una curva IDIF con bassi errori di stima.

4.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

| A1 (nCi·ml ⁻¹ ·min ⁻¹) | Parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
|--|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Cplasma fit | 6360.2970 | ±39.1027 | 0.6 | - |
| IDIFm | 5946.4290 | ±593.7640 | 10.0 | 6.5 |
| IDIFs | 6966.8906 | ±814.2660 | 11.7 | -9.5 |
| A2 (nCi·min⁻¹) | | | | |
| | parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
| Cplasma fit | 178.4137 | ±2.4571 | 1.4 | - |
| IDIFm | 82.5928 | ±28.5599 | 34.6 | 53.7 |
| IDIFs | 28.1732 | ±15.2614 | 54.2 | 84.2 |
| A3 (nCi·min⁻¹) | | | | |
| | parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
| Cplasma fit | 1002.5665 | ±9.4019 | 0.9 | - |
| IDIFm | 640.2238 | ±113.2390 | 17.7 | 36.1 |
| IDIFs | 636.8476 | ±118.8740 | 18.7 | 36.5 |
| λ1 (min⁻¹) | | | | |
| | parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
| Cplasma fit | 0.9260 | ±0.0038 | 0.4 | - |
| IDIFm | 0.9485 | ±0.0623 | 6.6 | -2.4 |
| IDIFs | 0.9294 | ±0.0646 | 6.9 | -0.4 |
| λ2 (min⁻¹) | | | | |
| | parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
| Cplasma fit | 0.0159 | ±0.0002 | 1.2 | - |
| IDIFm | -0.0150 | ±0.0046 | 30.7 | 194.6 |
| IDIFs | -0.0266 | ±0.0071 | 26.7 | 267.4 |
| λ3 (min⁻¹) | | | | |
| | parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
| Cplasma fit | 0.1058 | ±0.0010 | 1.0 | - |
| IDIFm | 0.0713 | ±0.0186 | 26.1 | 32.6 |
| IDIFs | 0.0644 | ±0.0153 | 23.7 | 39.1 |
| t0 (min) | | | | |
| | parametro | ±SD | CV (%) | Bias (%) |
| Cplasma fit | 0.4441 | ±0.0010 | 0.2 | - |
| IDIFm | 0.5257 | ±0.0272 | 5.2 | -18.4 |
| IDIFs | 0.5223 | ±0.0333 | 6.4 | -17.6 |

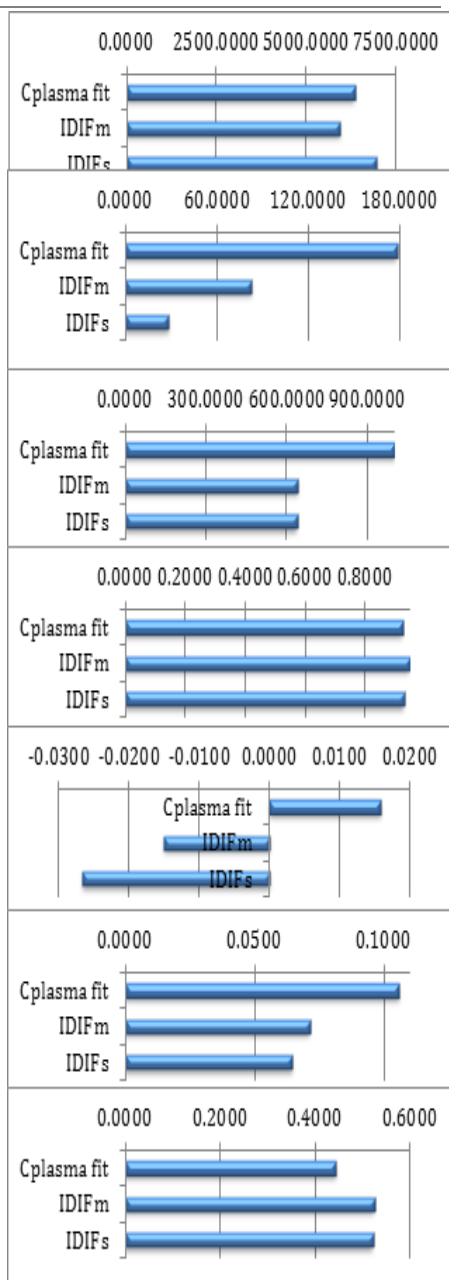


TABELLA 10 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CHE PERMETTONO DI RAPPRESENTARE LA CURVA EMATICA REALE (CPLASMA FIT), LA CURVA IDIFM E LA CURVA IDIFS PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE.

FIGURA 37 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

Le differenze più sostanziali tra le curve ricavate con il metodo IDIF e la curva ematica reale si vedono al livello dei parametri A2 ed λ_2 . I parametri λ_2 risultano infatti negativi nelle curve ottenute dai metodi IDIF, risultato legato alla crescita delle curve in coda. Gli altri parametri del modello presentano invece dei bias molto bassi (figura 39).

Si può notare, dalla figura 38 come il fit con il modello di Feng della curva plasmatica implichi in ogni caso uno smorzamento e anticipazione temporale del picco di concentrazione.

Si noti come anche IDIFm, rappresentante il fit della curva plasmatica ricavata dal metodo IDIF con il minor errore, risulti avere un picco più smorzato e temporalmente antecedente della curva che dovrebbe approssimare.

Si osserva inoltre come il fit di IDIFs del picco sia molto simile a quello di Cplasma fit. Invece IDIFm, da cui ci si sarebbe aspettati un fit migliore, in quanto rappresentante il fit della curva IDIF con minor errore di approssimazione rispetto a Cplasma originale, risulta avere un picco più basso delle altre due curve. Questo però avviene solo nel soggetto 5, mentre negli altri due soggetti si verifica il caso più prevedibile in cui IDIFm presenta un picco più elevato e più simile a quello di Cplasma fit.

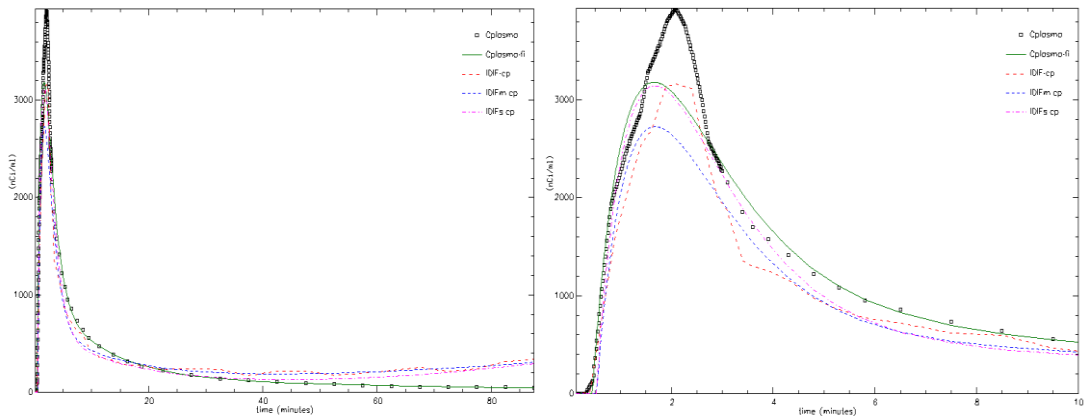


FIGURA 38 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE: LE CURVE OTTENUTE CON I METODI IDIF PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-11C]-LEUCINE: IDIF(ROSSO), IL SUO FIT IDIFM (BLU), IDIFs (MAGENTA), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

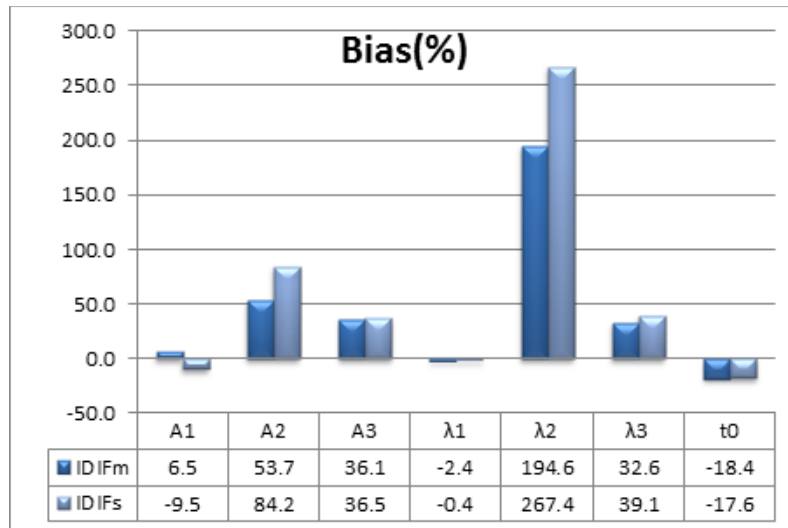


FIGURA 39 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-11C]-LEUCINE

4.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

| A1 ($\text{KBq}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) | parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) |
|---|----------------|------------------|-------------|-------------|
| Cplasma fit | 4529.2813 | ± 182.3000 | 4.0 | - |
| IDIFm | 8326.2749 | ± 12122.5000 | 145.6 | 83.8 |
| IDIFs | 939.8571 | ± 218.6820 | 23.3 | 79.2 |
| A2 ($\text{KBq}\cdot\text{min}^{-1}$) | | | | |
| parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | |
| Cplasma fit | 1.3470 | ± 0.0326 | 2.4 | - |
| IDIFm | 0.0000 | Fixed | Fixed | 100.0 |
| IDIFs | 6.2331 | ± 0.5149 | 8.3 | 362.7 |
| A3 ($\text{KBq}\cdot\text{min}^{-1}$) | | | | |
| parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | |
| Cplasma fit | 31.5326 | ± 0.5417 | 1.7 | - |
| IDIFm | 36.6534 | ± 14.9533 | 40.8 | 16.2 |
| IDIFs | 11.0608 | ± 0.6521 | 5.9 | 64.9 |
| $\lambda 1$ (min^{-1}) | | | | |
| parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | |
| Cplasma fit | 5.6100 | ± 0.0946 | 1.7 | - |
| IDIFm | 9.1938 | ± 5.3285 | 58.0 | 63.9 |
| IDIFs | 9.1997 | ± 1.0760 | 11.7 | 64.0 |
| $\lambda 2$ (min^{-1}) | | | | |
| parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | |
| Cplasma fit | 0.0027 | ± 0.0004 | 14.7 | - |
| IDIFm | 0.0000 | Fixed | Fix | 100.0 |
| IDIFs | -0.0017 | ± 0.0013 | 76.9 | 163.2 |
| $\lambda 3$ (min^{-1}) | | | | |
| parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | |
| Cplasma fit | 0.1807 | ± 0.0023 | 1.3 | - |
| IDIFm | 0.1866 | ± 0.0533 | 28.6 | 3.3 |
| IDIFs | 0.1000 | ± 0.0135 | 13.5 | 44.7 |
| t_0 (min) | | | | |
| parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | |
| Cplasma fit | 0.7105 | ± 0.0009 | 0.1 | - |
| IDIFm | 0.7374 | ± 0.0229 | 3.1 | 3.8 |
| IDIFs | 0.7375 | ± 0.0033 | 0.4 | 3.8 |

TABELLA 11 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CHE PERMETTONO DI RAPPRESENTARE LA CURVA EMATICA REALE (CPLASMA FIT), LA CURVA IDIFM E LA CURVA IDIFs PER IL SOGGETTO 2048 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$.

FIGURA 40 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

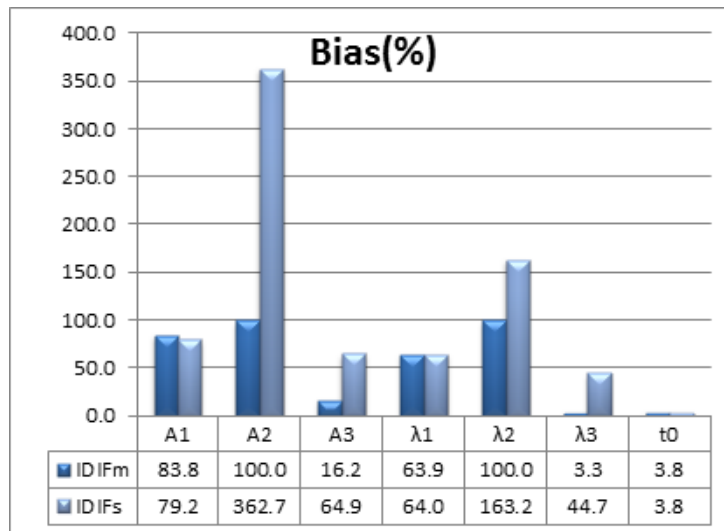


FIGURA 41 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

Anche per questo tracciante, come visto per il tracciante $[\text{L-}^{11}\text{C}]\text{-leucine}$, il fit delle curve IDIF porta alla stima di coefficienti negativi (tabella 11) e con bias maggiori del 20% per tutti i parametri salvo t_0 e A_3 e λ_3 relativi ad IDIFm (figura 41).

Come possibile valutare dalla figura 42, la curva IDIFm in questo caso non fa perdere informazioni sul valore di picco della curva di partenza, ma anticipa comunque l'istante temporale. Permette, però, di migliorarne molto la rumorosità eccessiva. Inoltre, permette di stimare l'altezza del picco addirittura meglio rispetto a Cplasma fit, ma perde, però, informazioni sulla coda.

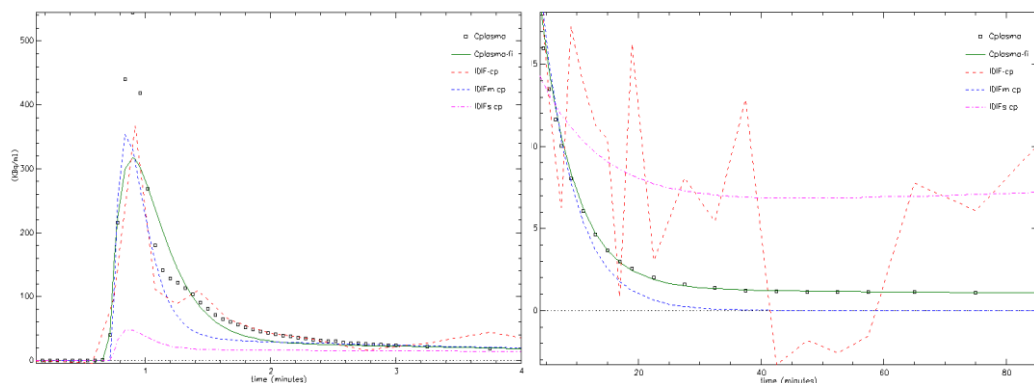


FIGURA 42 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE: LE CURVE OTTENUTE CON I METODI IDIF PER IL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$: IDIF(ROSSO), IL SUO FIT IDIFM (BLU), IDIFs (MAGENTA), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

La curva IDIFs assume in genere un valore di picco estremamente basso, poco informativo. Per il soggetto 2414, come si può vedere in figura 43, la curva IDIFs ottenuta non è utilizzabile, in quanto assume valori assolutamente non fisiologici, ed impossibili da correggere. Se ne deduce che l'utilizzo di tre campioni ematici estratti ad istanti temporali casuali possa non essere sufficiente a ricavare una approssimazione della reale curva plasmatica. Ciò rappresenta un grande limite della tecnica IDIF, in quanto la

modellizzazione con il metodo di Chen con l'utilizzo di un numero limitato di campioni può portare ad estrarre curve per niente informative del reale andamento della curva plasmatica. Ciò può essere dovuto all'eccessiva rumorosità delle TAC estratte direttamente dai voxel, che infatti il modello di Feng si propone di smorzare.

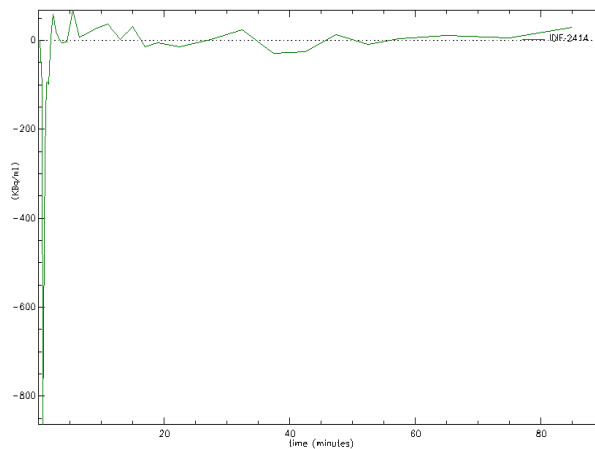


FIGURA 43 - IDIF DEL SOGGETTO 2414 DEL TRACCIANTE [11C]SCH442416 OTTENUTA CON IL METODO DI CHEN UTILIZZANDO TRE CAMPIONI A 16, 40, 90 MINUTI. SI PUÒ NOTARE COME IL SUO ANDAMENTO NON SIA ASSOLUTAMENTE FISIOLÓGICO.

Si può ipotizzare che applicare un modello come quello di Feng per eseguire il fit della TAC arteriale estratta dai voxel, prima che questa venga scalata con il metodo di Chen con l'utilizzo di un numero limitato di campioni, potrebbe permettere di approssimare in modo migliore la curva plasmatica. Soprattutto nel caso in cui i campioni utilizzati per l'applicazione del metodo di Chen siano tutti posti in corrispondenza della coda, parte solitamente più rumorosa delle TAC estratte, ma solitamente parte in cui è preferibile effettuare il campionamento. L'utilizzo di tali campioni porta, infatti, a scalare la TAC in base al valore assunto da questa nel punto corrispondente a quello di campionamento. Ma non risulta essere conveniente scalare un'intera curva in base al valore assunto da soli tre punti disposti nella zona più rumorosa.

4.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

| Parametro | parametro | $\pm\text{SD}$ | CV (%) | Bias (%) | | |
|--|-------------|----------------|----------------|----------|-------|--|
| A1 (kBq·ml⁻¹·min⁻¹) | Cplasma fit | 1264.5165 | ± 414.4490 | 32.8 | 0.0 | |
| | IDIFm | 999.3049 | ± 194.3950 | 19.5 | 21.0 | |
| | IDIFs | 1434.9365 | ± 560.0910 | 39.0 | -13.5 | |
| A2 (kBq·min⁻¹) | Cplasma fit | 6.2641 | ± 0.4678 | 7.5 | 0.0 | |
| | IDIFm | 6.4292 | ± 2.7753 | 43.2 | -2.6 | |
| | IDIFs | 0.0013 | ± 0.0059 | 452.3 | 100.0 | |
| A3 (kBq·min⁻¹) | Cplasma fit | 19.9405 | ± 15.7862 | 79.2 | 0.0 | |
| | IDIFm | 16.4059 | ± 2.3924 | 14.6 | 17.7 | |
| | IDIFs | 21.1758 | ± 1.6658 | 7.9 | -6.2 | |
| $\lambda 1$ (min⁻¹) | Cplasma fit | 4.0796 | ± 0.6543 | 16.0 | 0.0 | |
| | IDIFm | 6.5468 | ± 0.7666 | 11.7 | -60.5 | |
| | IDIFs | 6.4663 | ± 1.3657 | 21.1 | -58.5 | |
| $\lambda 2$ (min⁻¹) | Cplasma fit | 0.0949 | ± 0.0024 | 2.5 | 0.0 | |
| | IDIFm | 0.0230 | ± 0.0056 | 24.4 | 75.8 | |
| | IDIFs | -0.0745 | ± 0.0549 | 73.7 | 178.5 | |
| $\lambda 3$ (min⁻¹) | Cplasma fit | 0.6696 | ± 0.2770 | 41.4 | 0.0 | |
| | IDIFm | 0.0854 | ± 0.0186 | 21.8 | 87.2 | |
| | IDIFs | 0.0528 | ± 0.0037 | 7.0 | 92.1 | |
| t0 (min) | Cplasma fit | 0.5100 | ± 0.0000 | 0.0 | 0.0 | |
| | IDIFm | 0.7701 | ± 0.0055 | 0.7 | -51.0 | |
| | IDIFs | 0.7907 | ± 0.0099 | 1.2 | -55.0 | |

TABELLA 12 STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CHE PERMETTONO DI RAPPRESENTARE LA CURVA EMATICA REALE (CPLASMA FIT), LA CURVA IDIFM E LA CURVA IDIFs PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$.

FIGURA 44 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

Anche per questo tracciante, per il fit delle curve IDIFs è stato necessario l'utilizzo di coefficienti negativi, come si può notare dalla tabella 12. I bias dei parametri, come si può vedere dalla figura 45, risultano essere in generale superiori al 20%, tranne per i parametri A1, A2, A3 della curva IDIFm e A1, A3 della curva IDIFs.

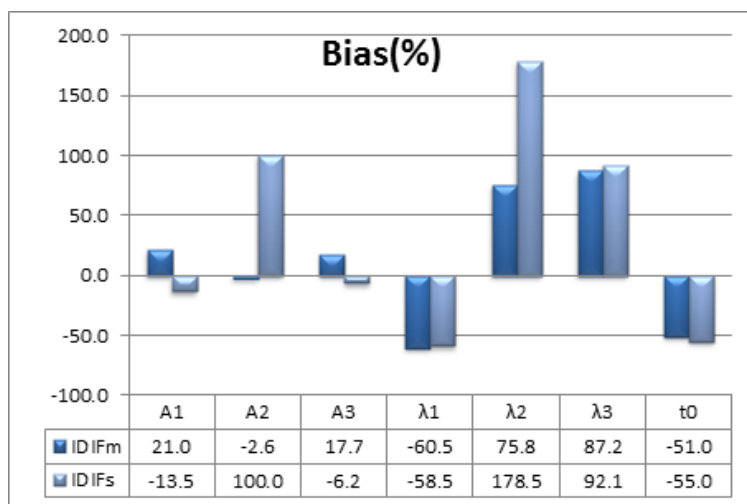


FIGURA 45 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

Il $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ risulta essere l'unico tracciante in cui il fit della curva plasmatica reale Cplasma_fit invece che sottostimare il picco, ne porta a sovrastimare ed anticipare il reale valore, come si può notare dalla figura 46.

La curva IDIFm presenta, tranne nel soggetto 4028, il picco più elevato tra le curve IDIF considerate, comunque non sufficiente a fornire una stima precisa del reale picco della curva plasmatica. Nei soggetti 4088 e 4028 IDIFm è inoltre quasi indistinguibile dalla curva di partenza che deve approssimare. Nel soggetto 4021 ne risulta invece sottostimato il picco.

La curva IDIFs presenta, come consueto, un picco ancor più sottostimato di quello di IDIFm. L'andamento della coda delle due curve risulta invece essere molto simile.

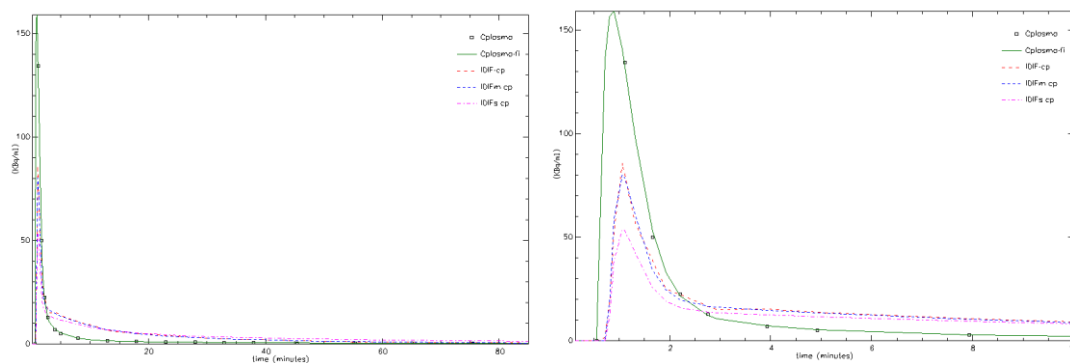


FIGURA 46 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE: LE CURVE OTTENUTE CON I METODI IDIF PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$: IDIF(ROSSO), IL SUO FIT IDIFM (BLU), IDIFs (MAGENTA), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

5. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE

Vengono riportati i valori dei parametri che permettono di descrivere la dinamica delle TAC tessutali, utilizzando, come funzione di ingresso, le curve: Cplasma reale (gold standard), Cplasma fit, IDIF, IDIFm, IDIFs.

Per ciascun tracciante sono riportati i valori relativi ai parametri del modello compartimentale relativi alla descrizione dinamica di una sola regione di un solo soggetto: per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, la regione Putamen del soggetto 5, per il tracciante [¹¹C]SCH442416, la regione del tessuto striato del soggetto 2480, per il tracciante [¹¹C]WAY-10065, la regione talamo del soggetto 4088.

Sono inoltre riportati i grafici di scatter plot dei macroparametri relativi a tutti i soggetti, che permettono di individuare eventuali correlazioni con il gold standard.

5.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

Vengono riportati i risultati relativi alla stima dei parametri della TAC della regione Putamen del soggetto 5.

| Vb | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|---------------|-----------|---------|-------|----------|
| gold standard | 0.0526 | ±0.0042 | 8.1 | - |
| Cplasma fit | 0.0429 | ±0.0040 | 9.2 | 18.4 |
| IDIF | 0.0016 | ±0.0019 | 121.3 | 97.0 |
| IDIFm | 0.0620 | ±0.0051 | 8.2 | -18.0 |
| IDIFs | 0.0522 | ±0.0044 | 8.5 | 0.6 |

| a0 (ml·g ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|---|-----------|---------|-------|----------|
| gold standard | 0.01471 | ±0.0006 | 4.3 | - |
| Cplasma fit | 0.0152 | ±0.0004 | 2.7 | -3.3 |
| IDIF | 0.00993 | ±0.0010 | 10.1 | 32.5 |
| IDIFm | 0.00891 | ±0.0007 | 7.6 | 39.4 |
| IDIFs | 0.01254 | ±0.0006 | 5.1 | 14.8 |

| a1 (ml·g ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|---|-----------|---------|--------|----------|
| gold standard | 0.01498 | ±0.2739 | 1828.5 | - |
| Cplasma fit | 0.034 | ±0.0816 | 239.7 | -127.0 |
| IDIF | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |
| IDIFm | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |
| IDIFs | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |

| a2 (ml·g ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|---|-----------|---------|-------|----------|
| gold standard | 0.02931 | ±0.2721 | 928.5 | - |
| Cplasma fit | 0.0134 | ±0.0787 | 589.6 | 54.3 |
| IDIF | 0.06906 | ±0.0041 | 5.9 | -135.6 |
| IDIFm | 0.05902 | ±0.0019 | 3.2 | -101.4 |
| IDIFs | 0.04685 | ±0.0017 | 3.5 | -59.8 |

| b1 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|----------|
| gold standard | 0.09452 | ±0.3854 | 407.7 | - |
| Cplasma fit | 0.1171 | ±0.0883 | 75.4 | -23.9 |
| IDIF | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |
| IDIFm | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |
| IDIFs | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |

| b2 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|----------|
| gold standard | 0.14957 | ±0.3619 | 241.9 | - |
| Cplasma fit | 0.2321 | ±0.6478 | 279.1 | -55.2 |
| IDIF | 0.1109 | ±0.0117 | 10.6 | 25.9 |
| IDIFm | 0.07938 | ±0.0053 | 6.7 | 46.9 |
| IDIFs | 0.07811 | ±0.0059 | 7.5 | 47.8 |

TABELLA 13 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA REGIONE PUTAMEN DEL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE, UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIF, IDIFM, IDIFs

FIGURA 47 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

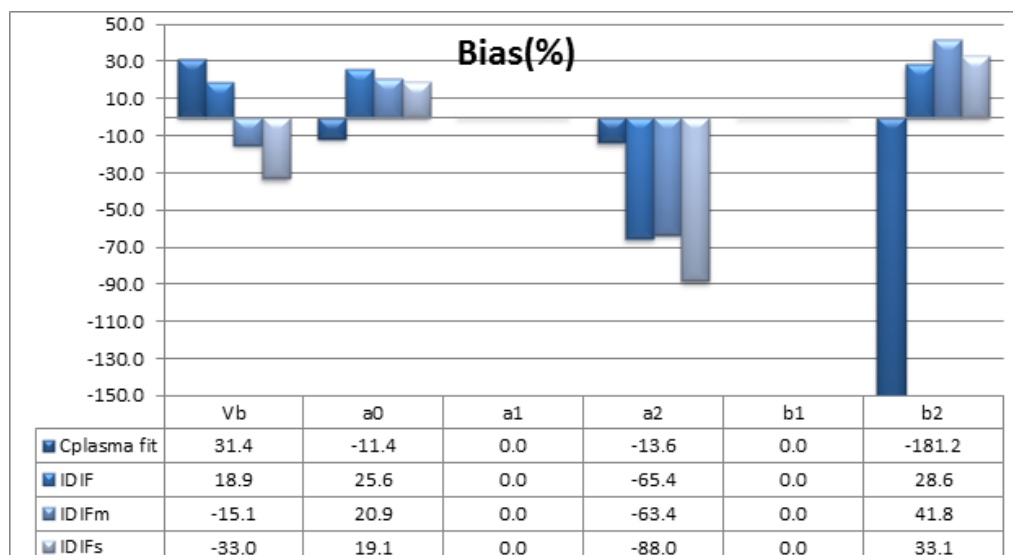


FIGURA 48 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI. IL VALORE PARI A 0 DEI PARAMETRI A1 E B1 NON INDICA IN QUESTO CASO UNA STIMA OTTIMA, MA È LEGATO ALL'ELIMINAZIONE DI UN COMPARTIMENTO.

Dalla tabella 13 si nota, in generale, che le precisioni (CV) delle stime ottenute usando la curva Cplasma fit risultano essere migliori di quelle ottenute con il gold standard. I parametri ottenuti con i due metodi non sono sempre simili tra loro. Si rileva un bias elevato (in alcuni casi arriva a superare il 1000%) soprattutto nella stima dei parametri a1, b1, b2. In alcune regioni la stima con Cplasma fit ha però portato all'eliminazione di un compartimento reversibile ed al conseguente aumento di b2. Il parametro a0 risulta essere quello stimato con migliore precisione e minore bias.

L'utilizzo di una qualsiasi delle curve IDIF considerate ha portato all'eliminazione di un compartimento reversibile (fissando i parametri a1 e b1 a 0), al fine di permettere all'algoritmo di stima di convergere. Come si può vedere dalla figura 49, la coda crescente che caratterizza le curve plasmatiche stimate influisce sulla stima delle TAC delle ROI, provocando anche in esse la stima di una coda crescente, non fisiologica.

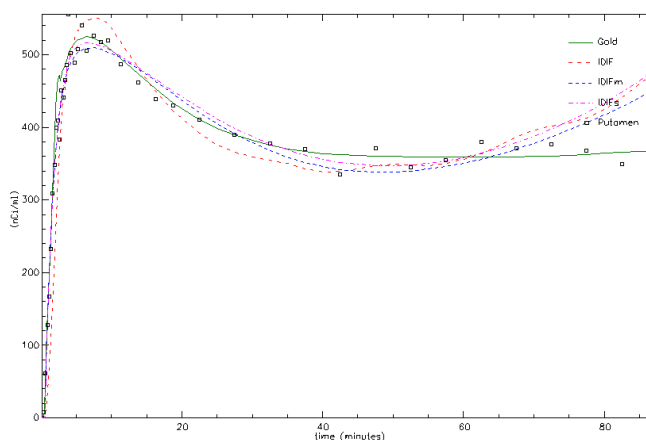


FIGURA 49 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE PUTAMEN DEL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIF, IDIFM, IDIFs. SI NOTA L'ANDAMENTO NON FISILOGICO DELLA CODA DELLA CURVA FORNITO DALL'UTILIZZO DELLE CURVE OTTENUTE DA METODI IDIF.

Le stime dei parametri del modello compartimentale con l'utilizzo della curva IDIF che non ha subito fit con il modello di Feng, risultano essere quelle meno precise tra le stime con le curve ottenute da metodi IDIF. Il fit delle TAC delle ROI risulta essere quello più impreciso e rumoroso, soprattutto al livello del picco.

L'utilizzo del fit della curva plasmatica IDIF, IDIFm, permette di stimare delle TAC meno rumorose. Le precisioni delle stime ottenute utilizzando questa curva plasmatica risultano la migliori tra quelle relative alle stime ottenute da metodi IDIF. Anche riferendosi ai parametri stimati con il gold standard, la stima dei parametri con l'utilizzo di IDIFm è in genere migliore a livello di bias rispetto agli altri metodi. Solo per il soggetto 5 la differenza di bias con le stime ottenute da IDIFs non è marcata.

L'utilizzo della curva plasmatica IDIFs, permette di approssimare l'andamento delle TAC in maniera molto simile a quelle approssimate con l'utilizzo di IDIFm. Le differenze maggiori si concentrano a livello del picco, dove le plasmatiche usate differiscono maggiormente. Le precisioni dei parametri ottenuti con la curva IDIFs risultano essere, in genere, molto simili a quelle dei parametri ottenuti usando IDIFm, anche se lievemente peggiori. Solo nel soggetto 7 la differenza nella precisione dei parametri è più marcata.

Si considerino ora i valori assunti dai macroparametri, mostrati in figura.51.

Analizzando il bias medio si rileva, per tutti i parametri, un bias intorno al 20%, indice di stime alquanto simili a quelle ottenute con il gold standard (figura 50).

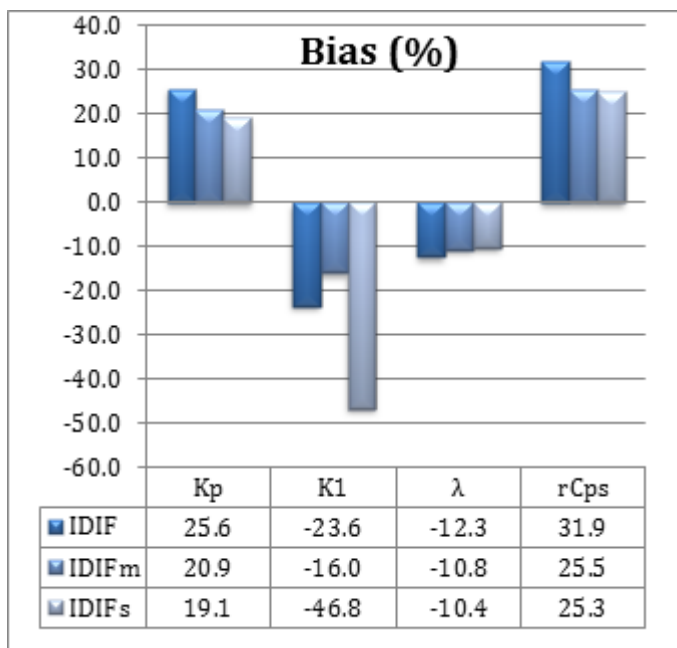


FIGURA 50 - BIAS MEDIO DEI MACROPARAMETRI OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs.

Per il macroparametro Kp è possibile notare come i parametri stimati con IDIFs risultino avere una correlazione ottima con il gold standard, e decisamente migliore degli altri due metodi.

Per il macroparametro K1, i valori ottenuti con i metodi IDIF ed IDIFm presentano una correlazione con il gold standard molto simile tra loro, e decisamente migliore di quella ottenuta con il metodo IDIFs. Riguardo i valori del macroparametro stimati con il metodo

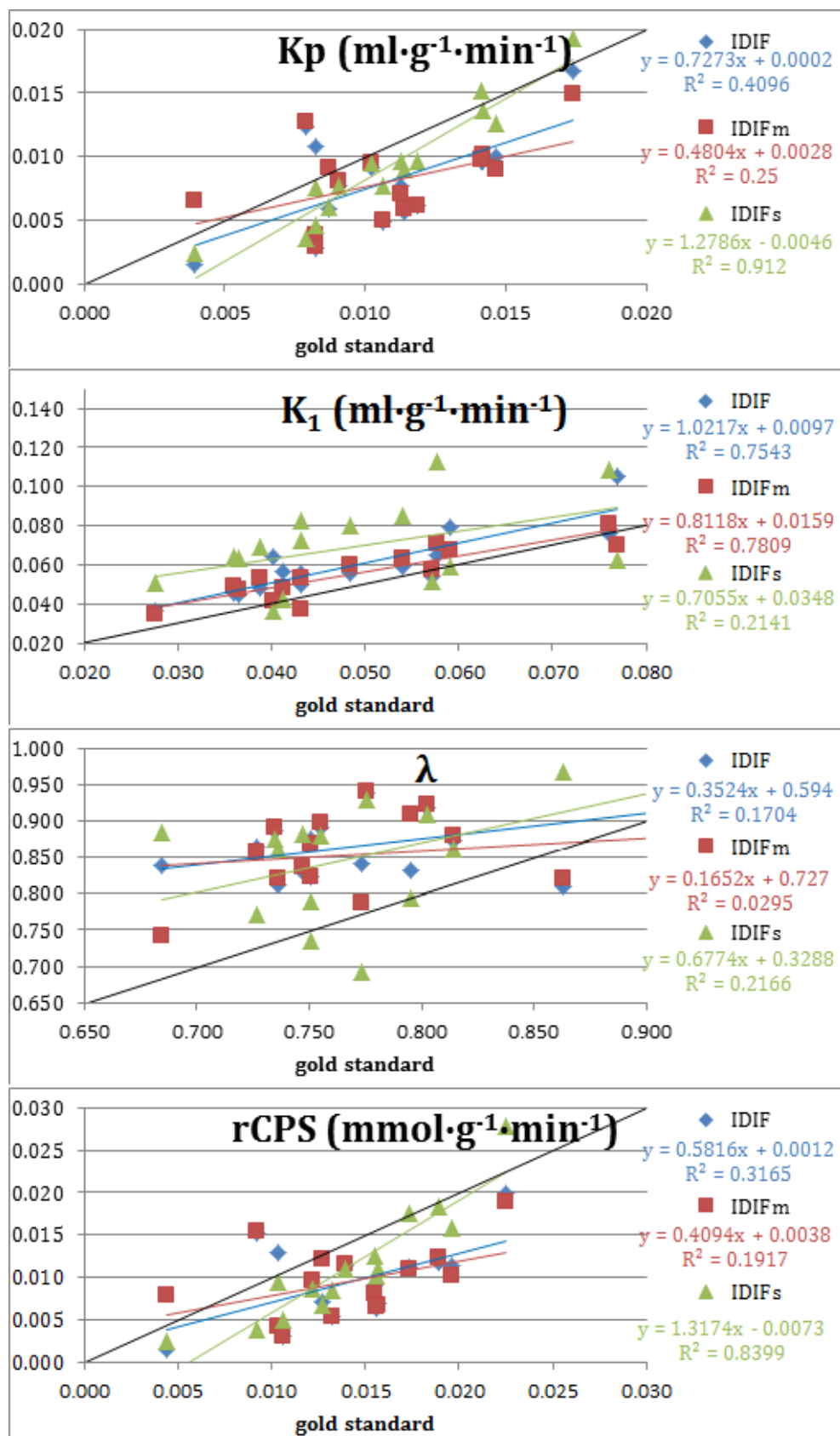


FIGURA 51 - SCATTER PLOT DEI MACROPARAMETRI K_p, K₁, λ, rCPS (ESSENDO UNA CURVA DI CONCENTRAZIONE, DI QUEST'ULTIMO SONO STATI RIPORTATI I VALORI DEI COEFFICIENTI CHE MOLTIPLICANO C_{COLD}, CURVA CHE RESTA UGUALE PER TUTTE LE REGIONI DI OGNI SOGGETTO) OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs

IDIFs, è possibile notare l'esistenza di due distinte serie di dati. In figura 52 è possibile notare come, togliendo rispettivamente i parametri relativi al soggetto 5 prima, ed ai soggetti 6,7 poi, sia possibile migliorare enormemente la correlazione dei parametri ottenuti con il metodo IDIFs con quelli ottenuti con il gold standard. In entrambi i casi, la correlazione derivata risulta essere migliore di quelle relative all'utilizzo di IDIF ed IDIFm.

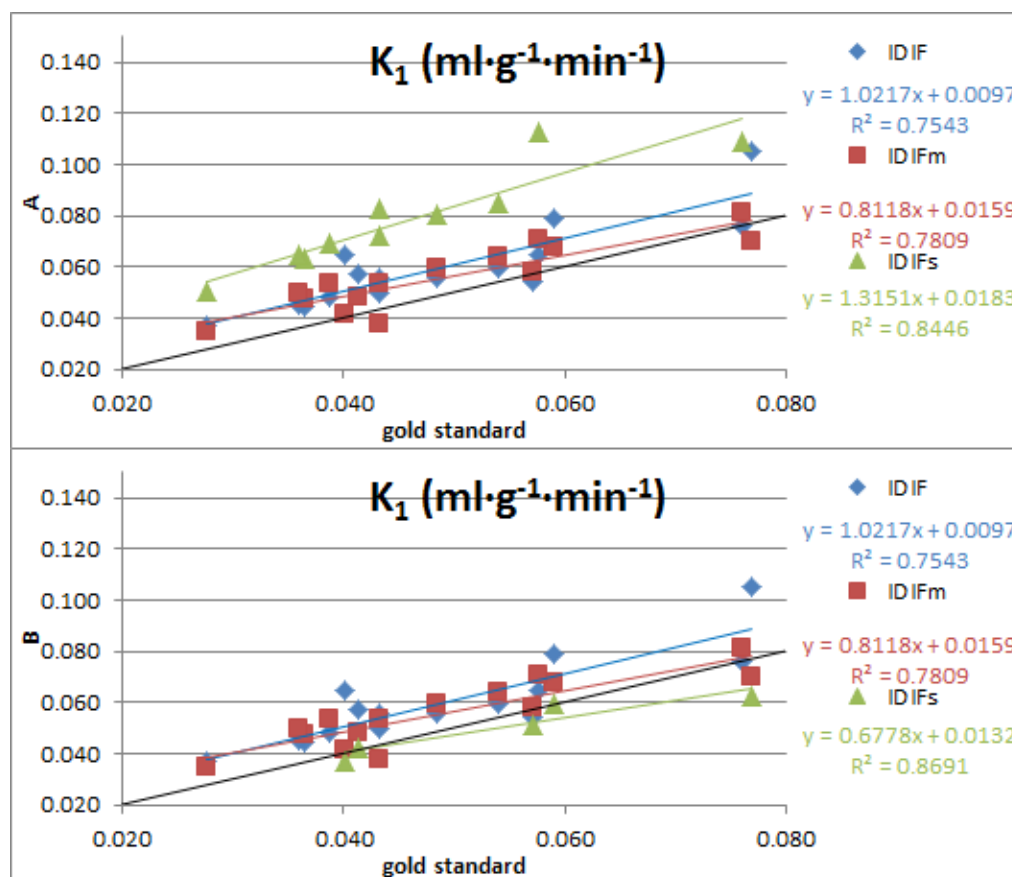


FIGURA 52 - SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO K1 OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs. CONFRONTO TRA LA CORRELAZIONE CON IL GOLD STANDARD DEI PARAMETRI OTTENUTI CON IDIFs NEI SOGGETTI 6, 7 (A) E QUELLI OTTENUTI NEL SOGGETTO 5 (B)

Per il macroparametro λ si riscontrano, per tutti i metodi, parametri assolutamente scorrelati con quelli relativi al gold standard. Nonostante ciò, risulta essere il macroparametro per la stima del quale si riscontra il bias minore (figura 50) in tutti e tre i metodi analizzati.

Del macroparametro rCPS, essendo una curva di concentrazione, sono stati riportati i valori dei coefficienti che moltiplicano C_{cold} , curva che resta costante per tutte le regioni di ogni soggetto. Nella sua stima, si rileva un'ottima correlazione dei parametri stimati con il metodo IDIFs rispetto a quelli stimati con il gold standard. Risultano invece scorrelati dai parametri stimati con il gold standard i parametri stimati con i metodi IDIF e IDIFm.

5.2. [¹¹C]SCH442416

Vengono riportati i risultati relativi alla stima dei parametri della TAC della regione striato del soggetto 2048

| Kb (ml·g ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|---|-----------|---------|-------|----------|
| old standard | 0.23224 | ±0.0224 | 9.6 | - |
| Cplasma fit | 0.30047 | ±0.0322 | 10.7 | -29.4 |
| IDIF | 0.15076 | ±0.0887 | 58.8 | 35.1 |
| IDIFm | 0.381 | ±0.0340 | 8.9 | -64.1 |
| IDIFs | 0 | Fixed | Fixed | 100.0 |

| Vb | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|---------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.03807 | ±0.0034 | 8.9 | - |
| Cplasma fit | 0.03313 | ±0.0035 | 10.5 | 13.0 |
| IDIF | 0.03391 | ±0.0189 | 55.8 | 10.9 |
| IDIFm | 0.03891 | ±0.0034 | 8.8 | -2.2 |
| IDIFs | 0.25184 | ±0.0565 | 22.4 | -561.5 |

| k1 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.04332 | ±0.0017 | 3.9 | - |
| Cplasma fit | 0.04927 | ±0.0023 | 4.8 | -13.7 |
| IDIF | 0.04038 | ±0.0106 | 26.2 | 6.8 |
| IDIFm | 0.06666 | ±0.0030 | 4.5 | -53.9 |
| IDIFs | 0.70906 | ±0.2210 | 31.2 | -1536.8 |

| k2 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.14683 | ±0.0067 | 4.5 | - |
| Cplasma fit | 0.15134 | ±0.0083 | 5.5 | -3.1 |
| IDIF | 0.14429 | ±0.0416 | 28.9 | 1.7 |
| IDIFm | 0.22882 | ±0.0111 | 4.9 | -55.8 |
| IDIFs | 1.35897 | ±0.3735 | 27.5 | -825.5 |

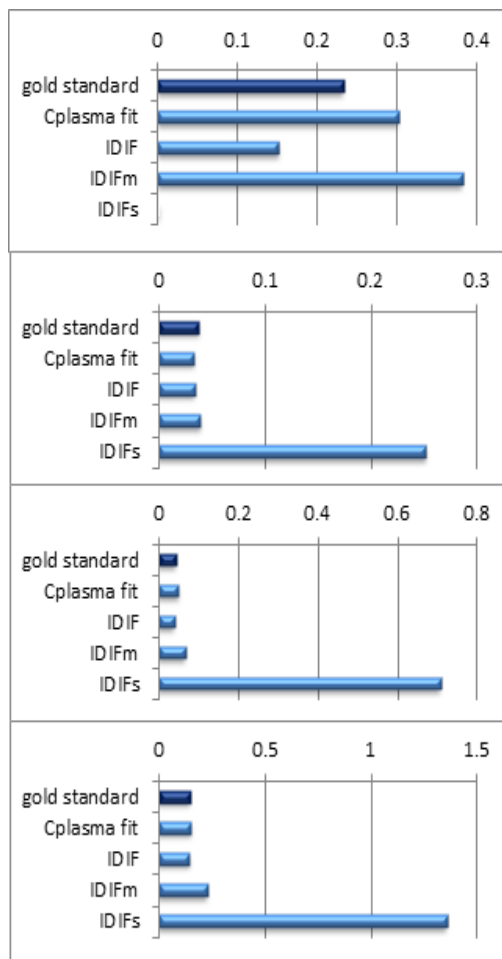


TABELLA 14 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA REGIONE STRIATO DEL SOGGETTO 2048 DEL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416 UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIF, IDIFM, IDIFs

FIGURA 53 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

Per il tracciante considerato, nonostante il fit della plasmatica con il metodo di Feng sacrifichi informazioni sul picco, si può notare come le stime del modello compartimentale effettuate con la curva plasmatica reale (gold standard) ed il suo fit (Cplasma fit) siano praticamente indistinguibili, presentando in genere un bias inferiore al 20% (figura 54 e figura55).

L'utilizzo della curva plasmatica IDIF porta a stimare un andamento delle TAC delle ROI eccessivamente rumoroso, come visibile in figura 55. Nonostante questo, in molti casi i parametri stimati dimostrano bias non eccessivamente elevati (intorno al 50%), soprattutto per quanto riguarda il soggetto 2480.

Il fit di tale curva plasmatica, IDIFm, permette di stimare delle TAC meno rumorose, e con precisioni migliori. I bias dei parametri ottenuti, però, risultano essere più elevati di quelli ottenibili dalla sola curva IDIF. Nei soggetti 2269 e 2480, i fit delle TAC delle ROI risultano comparabili a quelli del gold standard. Nel caso del soggetto 2414, invece, l'andamento stimato non riesce comunque a riprodurre fedelmente quello dei dati

raccolti, in quanto viene a perdersi informazione sulla prima parte discendente del picco plasmatico, e di conseguenza anche quello delle TAC delle ROI.

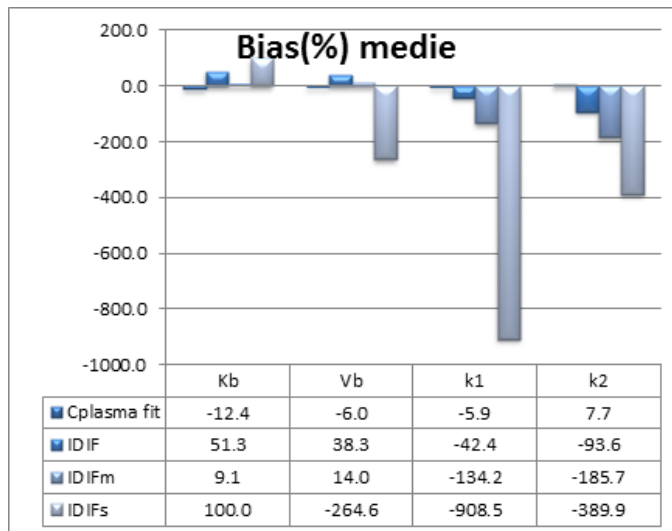


FIGURA 54 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI, FATTA ECCEZIONE PER IL SOGGETTO 2269, IL QUALE, PRESENTANDO UNA DINAMICA NON CARATTERISTICA DEL TRACCIANTE, POTREBBE FALSARE I DATI RELATIVI AGLI STUDI DI POPOLAZIONE.

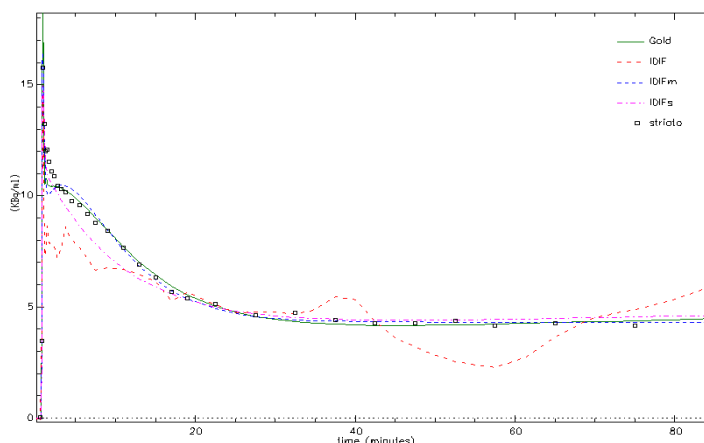


FIGURA 55 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE STRIATO DEL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$, UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIF, IDIFM, IDIFs.

L'utilizzo della curva IDIFs, permette di ottenere dei buoni fit. Ma porta a sottostimare l'altezza del picco delle TAC tessutali, soprattutto nel soggetto 2269, legato alla sottostima del picco di concentrazione della curva plasmatica. Per il soggetto 2480, è stato invece necessario eliminare il compartimento irreversibile (fissando il parametro K_b a zero) per poter ottenere delle stime fisiologiche. Questo si ripercuote sulle stime degli altri parametri, che risultano enormemente maggiori di quelli ottenibili con il gold standard (con bias superiori al 1000%). Per il soggetto 2414 è stato impossibile effettuare le stime, in quanto la curva plasmatica risulta avere un andamento non fisiologico.

Esaminando lo scatter plot del macroparametro V_t in figura 56, relativo ai risultati ottenuti per i soggetti 2414 e 2480, si nota un'ottima correlazione tra i parametri di IDIF

e IDIFm con i parametri ottenuti dal gold standard (intorno allo 0.97 per entrambi). Per quanto riguarda i parametri ricavati con IDIFs, sono presenti solo quelli relativi al soggetto 2480, in quanto la curva IDIFs del soggetto 2414 è inutilizzabile, perché non fisiologica. Tali parametri risultano avere una correlazione con il gold standard molto più bassa ed assumono valori con bias elevati, intorno al 100%.

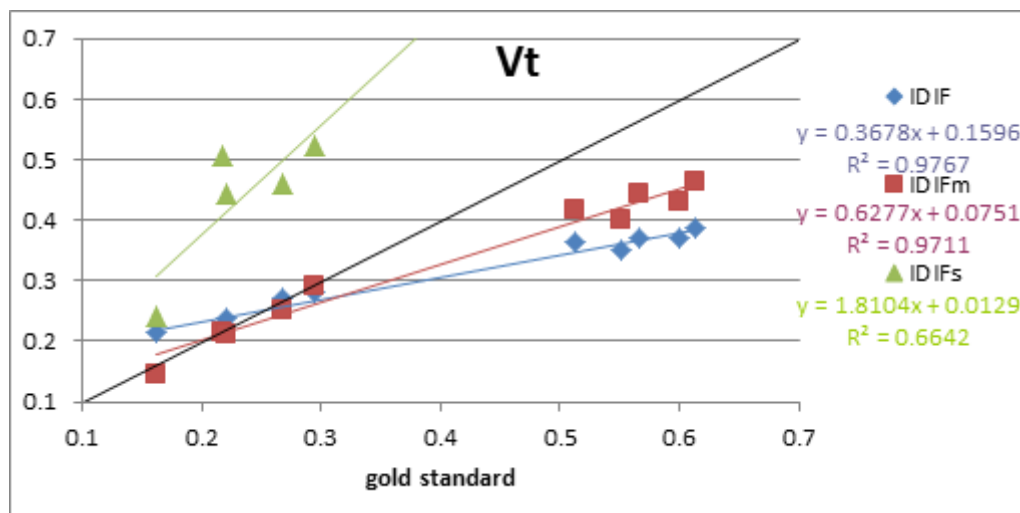


FIGURA 56 - SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO Vt OTTENUTI DALLE STIME SUI SOGGETTI 2414 E 2480 DEL TRACCIANTE ¹¹C]SCH442416, UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs. PER I RISULTATI RELATIVI ALLA CURVA IDIFs SONO RIPORTATI SOLO I PARAMETRI RICAVATI DAL PARAMETRO 2480, IN QUANTO LA CURVA IDIFs RELATIVA AL SOGGETTO 2414, PRESENTANDO UN ANDAMENTO NON FISILOGICO, RISULTA ESSERE INUTILIZZABILE.

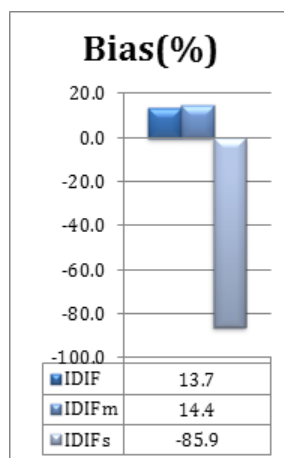


FIGURA 57 - BIAS MEDIO DEL MACROPARAMETRO Vt OTTENUTO DALLE STIME SUI SOGGETTO 2414 E 2480 DEL TRACCIANTE ¹¹C]SCH442416 UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs.

5.3. [11C]WAY-10065

Vengono riportati i risultati relativi alla stima dei parametri della TAC della regione talamo del soggetto 4088.

| K1 (ml·g ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.05778 | ±0.0074 | 12.8 | - |
| Cplasma fit | 0.02886 | ±0.0089 | 30.7 | 50.1 |
| IDIF | 0.10677 | ±0.0056 | 5.2 | -84.8 |
| IDIFm | 0.12306 | ±0.0179 | 14.5 | -113.0 |
| IDIFs | 0.15091 | ±0.0211 | 14.0 | -161.2 |

| Vb | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|---------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.00514 | ±0.0063 | 122.9 | - |
| Cplasma fit | 0.01 | Fixed | Fixed | -94.6 |
| IDIF | 0.04946 | ±0.0016 | 3.3 | -862.3 |
| IDIFm | 0.04369 | ±0.0076 | 17.3 | -750.0 |
| IDIFs | 0.07478 | ±0.0091 | 12.2 | -1354.9 |

| k2 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|----------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.29474 | ±0.0498 | 16.9 | - |
| Cplasma fit | 0.14833 | ±0.0734 | 49.5 | 49.7 |
| IDIF | 0.69389 | ±0.0439 | 6.3 | -135.4 |
| IDIFm | 0.82524 | ±0.1088 | 13.2 | -180.0 |
| IDIFs | 0.66995 | ±0.1267 | 18.9 | -127.3 |

| k3 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|----------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.03421 | ±0.0085 | 24.9 | - |
| Cplasma fit | 0.02379 | ±0.0228 | 95.8 | 30.5 |
| IDIF | 0.00409 | ±0.0023 | 57.4 | 88.0 |
| IDIFm | 0.00796 | ±0.0018 | 22.1 | 76.7 |
| IDIFs | -0.06989 | ±0.0423 | 60.6 | 304.3 |

| k4 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|----------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| gold standard | 0.02506 | ±0.0050 | 20.0 | - |
| Cplasma fit | 0.02043 | ±0.0184 | 90.2 | 18.5 |
| IDIF | -0.00816 | ±0.0133 | 163.3 | 132.6 |
| IDIFm | 0.00474 | ±0.0042 | 89.2 | 81.1 |
| IDIFs | 0.26454 | ±0.1009 | 38.2 | -955.6 |

TABELLA 15 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA REGIONE TALAMO DEL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE [11C]WAY-10065 UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIF, IDIFM, IDIFs

FIGURA 58 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

L'utilizzo del fit di Feng della curva plasmatica reale per la stima dei parametri compartimentale porta ad avere sensibili differenze sia a livello di stime (bias sempre superiori al20%, in alcuni casi anche intorno al 200%, figura 59) e precisioni (tabella 15) che a livello di fit delle TAC (figura 60). Difatti, la parte di picco delle TAC delle ROI risulta essere sottostimata con l'utilizzo di Cplasma fit. È stato inoltre necessario, in tutti i processi di stima con Cplasma fit, fissare il parametro Vb affinché il programma riuscisse a convergere nella stima di un set di parametri.

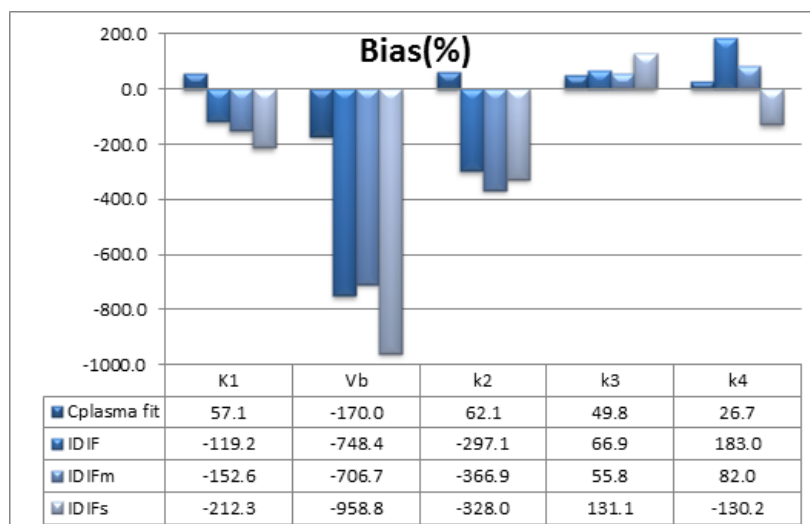


FIGURA 59 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI.

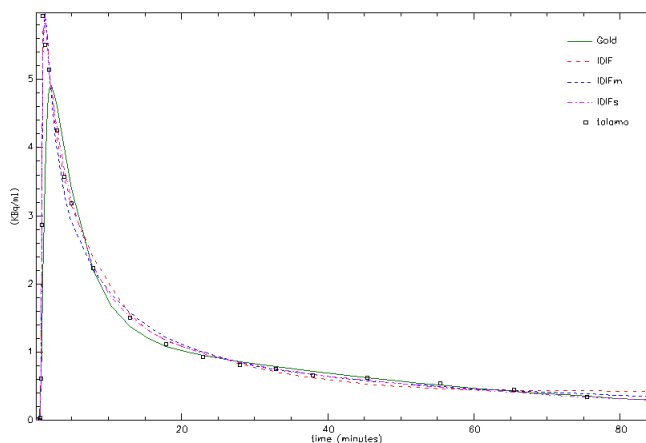


FIGURA 60 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE TALAMO DEL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIF, IDIFM, IDIFs.

Utilizzando le curve IDIF per la stima dei parametri, si nota un migliore fit dei dati di TAC delle ROI rispetto al gold standard, soprattutto per quanto riguarda il valore assunto dal picco, che con il gold standard verrebbe sottostimato. Però, alcuni parametri del modello compartimentale sono risultati essere negativi, non fisiologici, in genere il parametro k_4 , sia per IDIF che per IDIFm ed IDIFs, a volte anche il parametro k_3 .

In generale, i migliori risultati dimostrati sia per precisione delle stime sia per bias, risultano essere quelli relativi all'utilizzo di IDIFm.

I maggiori errori di stima (bias anche del 1000%) si incontrano in tutti i metodi per il parametro V_b . Rendere fisso il parametro potrebbe permettere di stimare gli altri parametri con maggiori precisioni e bias migliori.

Dallo scatter plot del macroparametro V_t (figura 61), calcolato per tutti i soggetti, si evidenzia una correlazione ottima dei parametri ottenuti dai metodi IDIFm ed IDIFs con i parametri calcolati con il gold standard (intorno allo 0.9). Di poco migliore risulta essere la correlazione dei parametri legati a IDIFm, che presentano inoltre il minore bias medio (comunque elevato, intorno al 50%, figura 62). Si osserva inoltre che due dati relativi al

metodo IDIF, invece, assumono valori negativi e molto elevati causando un elevato peggioramento della retta di tendenza. Tali valori si hanno in corrispondenza delle regioni ippocampo e talamo del soggetto 4021, in cui il parametro k4 assume valori negativi ma prossimi allo zero.

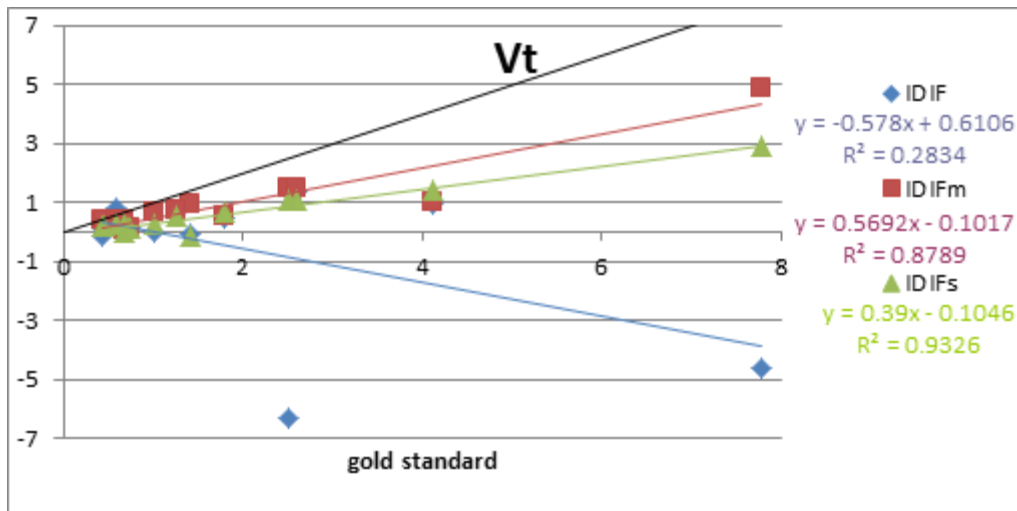


FIGURA 61 - SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO V_t OTTENUTO DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}C]WAY-10065$, UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs. SI NOTA ALCUNI PARAMETRI STIMATI CON LA CURVA IDIF ASSUMONO VALORI NEGATIVI, NON FISIOLGICI.

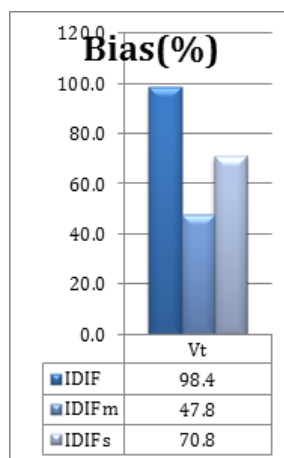


FIGURA 62 - BIAS MEDIO DEL MACROPARAMETRO V_t OTTENUTO DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}C]WAY-10065$ UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO LE CURVE IDIF, IDIFm, IDIFs.

SIME

La tecnica SIME prevede la stima simultanea dei parametri che descrivono la dinamica di molteplici regioni e dei parametri che descrivono la dinamica della curva plasmatica che agisce come funzione d'ingresso comune a tutte le regioni.

Si mostrano ora i risultati relativi alle stime dei parametri che permettono di descrivere un'approssimazione della curva plasmatica e la dinamica delle TAC delle ROI.

1. APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA

Sono qui riportati i valori dei parametri stimati con le varie applicazioni del metodo SIME considerate, che permettono di rappresentare la funzione d'ingresso comune alle TAC delle ROI considerate nella stima.

Le applicazioni considerate differiscono per i campioni ematici utilizzati come riferimento per la stima della curva plasmatica: verrà indicata con la sigla SIMEcp l'applicazione che fa utilizzo dell'intera curva Cplasma, ovvero di tutti i campioni ematici prelevati; viene indicata con la sigla SIME3 l'applicazione che fa utilizzo di tre campioni ematici prelevati, rispettivamente a 16, 40, 90 minuti; infine, viene indicata con la sigla SIME0 l'applicazione che non fa utilizzo di alcun campione ematico.

Sono inoltre riportati i valori dei parametri del fit con modello di Feng della curva plasmatica reale Cplasma (chiamato Cplasma fit), per valutare l'errore di stima dei parametri commesso rispetto al fit ottimale.

Per ogni tracciante, sono riportati i valori relativi ai parametri di un solo soggetto: soggetto 5 per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, soggetto 2480 per il tracciante [¹¹C]SCH442416, soggetto 4088 per il tracciante [¹¹C]WAY-10065.

Come detto in precedenza, il modello di Feng risulta essere inappropriato a rappresentare le curve plasmatiche che caratterizzano la cinetica dei particolari traccianti considerati in questo studio. Effettuando il fit con il modello di Feng della curva Cplasma, è evidente, in tutti i casi, come venga persa l'informazione su altezza e istante di picco, e sulla prima fase discendente della curva.

Nei risultati relativi alle applicazioni della tecnica SIME considerate, si nota, come prevedibile, che la miglior approssimazione della curva plasmatica è fornita dall'utilizzo di tutti i campioni ematici. Ciò non rappresenta un'alternativa utile a scopo pratico, in quanto non si ovvia al problema del collezionamento di un gran numero di campioni ematici, soprattutto nei primi istanti temporali, in corrispondenza del picco di concentrazione del tracciante nel plasma. In base alle approssimazioni fornite dai vari metodi, ed al fatto che il modello di Feng risulti non essere accurato per l'approssimazione delle curve plasmatiche di questo tracciante, i risultati relativi all'approccio SIMEcp verranno considerati per comprendere come l'errore nell'approssimazione della curva plasmatica derivante da un problema di modellizzazione si possa ripercuotere sulle stime dei parametri cinetici dei modelli compartimentale.

In generale, l'utilizzo dei tre campioni ha permesso di stimare correttamente la coda della curva plasmatica, ma non di ricostruire la dinamica del picco. Ancor peggiori risultano le stime effettuate senza l'ausilio di alcun campione, sia a livello di precisione dei parametri (si rilevano coefficienti di variazione elevatissimi), sia come approssimazione del reale andamento della curva: si perde facilmente l'informazione sia sulla coda che sul picco.

1.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

| A1 (nCi·ml ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--|-----------|-------------|------------|---------|
| Cplasma fit | 6360.29 | ±39.1027 | 0.6 | - |
| SIMEcp | 6338.54 | ±156.63 | 2.5 | 0.3 |
| SIME3 | 2234.84 | ±799.38 | 35.8 | 64.9 |
| SIME0 | 12994.00 | ±1658810000 | 12765900.0 | -104.3 |

| A2 (nCi·min ⁻¹) | Parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--------------------------------|-----------|----------|------------|---------|
| Cplasma fit | 178.41 | ±2.4571 | 1.4 | - |
| SIMEcp | 108.38 | ±159.23 | 146.9 | 39.2 |
| SIME3 | 227.49 | ±82.9970 | 36.5 | -27.5 |
| SIME0 | 12.57 | ±1605900 | 12766000.0 | 92.9 |

| A3 (nCi·min ⁻¹) | Parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--------------------------------|-----------|------------|------------|---------|
| Cplasma fit | 1002.56 | ±9.40 | 0.9 | - |
| SIMEcp | 719.56 | ±173.54 | 24.1 | 28.2 |
| SIME3 | 611.39 | ±57.99 | 9.5 | 39.0 |
| SIME0 | 1529.47 | ±195252000 | 12765900.0 | -52.6 |

| λ1 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 0.9260 | ±0.0038 | 0.4 | - |
| SIMEcp | 0.8088 | ±0.0213 | 2.6 | 12.7 |
| SIME3 | 1.6246 | ±0.1098 | 6.8 | -75.4 |
| SIME0 | 1.5493 | ±0.1644 | 10.6 | -67.3 |

| λ2 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| Cplasma fit | 0.0159 | ±0.0002 | 1.2 | - |
| SIMEcp | 0.0139 | ±0.0193 | 138.6 | 12.2 |
| SIME3 | 0.0239 | ±0.0057 | 24.0 | -50.9 |
| SIME0 | 0.0047 | ±0.0732 | 1549.4 | 70.2 |

| λ3 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 0.1058 | ±0.0010 | 1.0 | - |
| SIMEcp | 0.0750 | ±0.0241 | 32.2 | 29.1 |
| SIME3 | 0.0812 | ±0.0107 | 13.1 | 23.3 |
| SIME0 | 0.1308 | ±0.0727 | 55.6 | -23.6 |

| t0 (min) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 0.4441 | ±0.0010 | 0.2 | - |
| SIMEcp | 0.4563 | ±0.0058 | 1.3 | -2.7 |
| SIME3 | 0.3140 | ±0.0364 | 11.6 | 29.3 |
| SIME0 | 0.4028 | ±0.0711 | 17.6 | 9.3 |

TABELLA 16 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CHE PERMETTONO DI RAPPRESENTARE LA CURVA EMATICA REALE (CPLASMA FIT), E LE CURVE OTTENUTE DAI VARI APPROCCI DI STIME SIME: SIMECP, SIME3, SIME0 PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE.

FIGURA 63 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

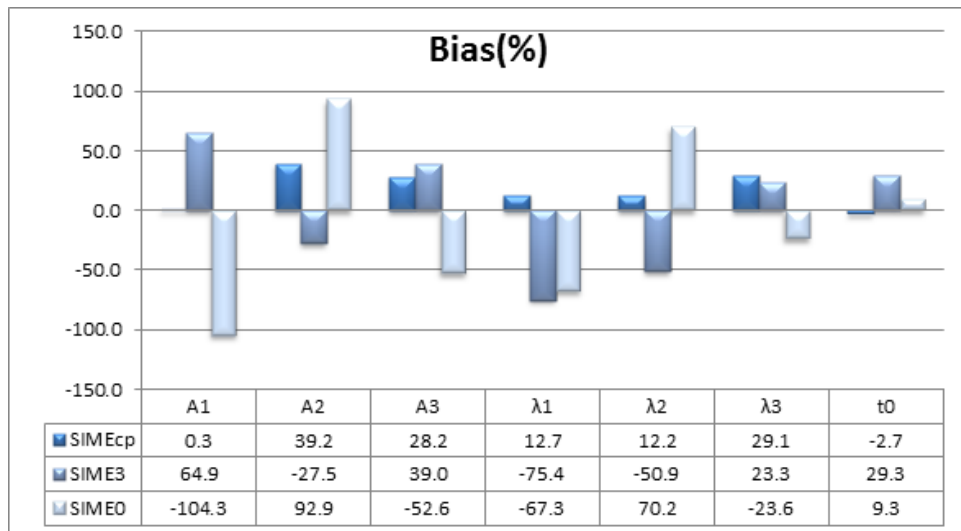


FIGURA 64 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG OTTENUTI CON I METODI SIME CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE

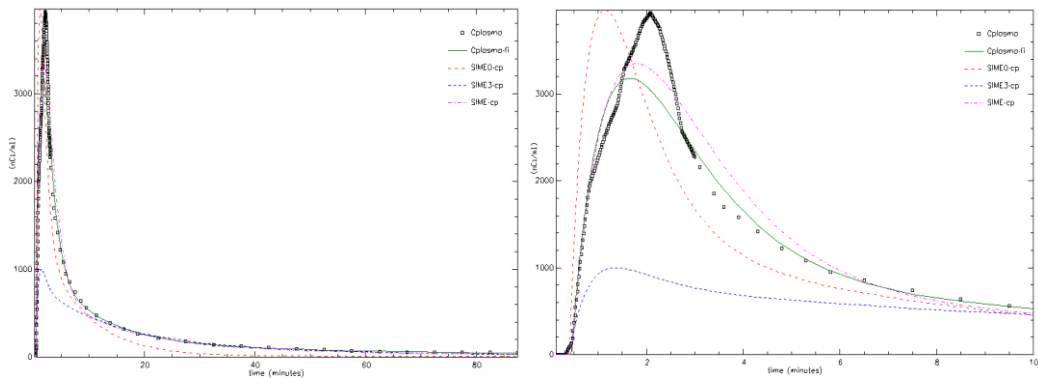


FIGURA 65 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE: LE CURVE OTTENUTE CON I METODI SIME PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE: SIMECP (MAGENTA), SIME3 (BLU), SIME0 (ROSSO), I CAMPIONI RICAIVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

Si nota, dalla figura 65, che l'approccio SIMEcp permette di ottenere una plasmatica caratterizzata da un picco più elevato e a un istante temporale più simili a quelli della curva plasmatica reale rispetto a quelli di Cplasma fit. Questo avviene a scapito della perdita di precisione sulla stima della prima fase discendente della curva. Si rilevano bias accettabili, generalmente intorno al 20-30%

Le curve ottenute dall'approccio SIME3 approssimano correttamente solo l'andamento della coda della curva reale, mentre viene persa l'informazione su ampiezza e tempo di picco.

Ancor peggiori sono le curve ottenute dall'approccio SIME0, le quali non riescono ad approssimare correttamente nemmeno la coda della plasmatica. Inoltre, presentano un picco ancora più basso delle curve ottenute con SIME3, salvo nel caso del soggetto 5, dove il valore di picco assunto è molto elevato, e comparabile con quello della plasmatica reale, ma il tempo di picco non viene stimato correttamente. Osservando le precisioni relative ai coefficienti dei termini esponenziali nelle stime di tutti i soggetti (tabella 16), si notano, inoltre, dei coefficienti di variazione elevatissimi.

1.2. [¹¹C]SCH442416

| A1 (kBq·ml ⁻¹ ·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--|-----------|------------|-------|---------|
| Cplasma fit | 4529 | ±182.3000 | 4.0 | - |
| SIMEcp | 7454 | ±692.6780 | 9.3 | 64.6 |
| SIME3 | 1580 | ±1024.1800 | 64.8 | 65.1 |
| SIME0 | 7249 | ±2048.4300 | 28.3 | 60.0 |

| A2 (kBq·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--------------------------------|-----------|----------|-------|---------|
| Cplasma fit | 1.347 | ±0.0326 | 2.4 | - |
| SIMEcp | 304.6 | ±52.4204 | 17.2 | 22516.5 |
| SIME3 | 37.85 | ±31.6974 | 83.7 | 2709.9 |
| SIME0 | 150.7 | ±39.1900 | 26.0 | 11085.4 |

| A3 (kBq·min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|--------------------------------|-----------|----------|-------|---------|
| Cplasma fit | 31.53 | ±0.5417 | 1.7 | - |
| SIMEcp | 26.67 | ±2.7984 | 10.5 | 15.4 |
| SIME3 | 27.48 | ±11.9676 | 43.5 | 12.8 |
| SIME0 | 120.2 | ±46.0369 | 38.3 | 281.3 |

| λ1 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 5.61 | ±0.0946 | 1.7 | - |
| SIMEcp | 11.58 | ±1.2172 | 10.5 | 106.4 |
| SIME3 | 12.89 | ±0.5472 | 4.2 | 129.8 |
| SIME0 | 14.35 | ±2.5035 | 17.4 | 155.8 |

| λ2 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 0.003 | ±0.0004 | 14.7 | - |
| SIMEcp | 2.153 | ±0.2509 | 11.7 | 79922.3 |
| SIME3 | 1.098 | ±0.1507 | 13.7 | 40703.0 |
| SIME0 | 1.205 | ±0.1867 | 15.5 | 44677.0 |

| λ3 (min ⁻¹) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 0.181 | ±0.0023 | 1.3 | - |
| SIMEcp | 0.131 | ±0.0067 | 5.2 | 27.8 |
| SIME3 | 0.137 | ±0.0112 | 8.2 | 24.4 |
| SIME0 | 0.123 | ±0.0055 | 4.4 | 31.8 |

| t0 (min) | parametro | ±SD | CV(%) | Bias(%) |
|-------------|-----------|---------|-------|---------|
| Cplasma fit | 0.711 | ±0.0009 | 0.1 | - |
| SIMEcp | 0.743 | ±0.0009 | 0.1 | 4.6 |
| SIME3 | 0.743 | Fixed | Fixed | 4.6 |
| SIME0 | 0.743 | ±0.0018 | 0.2 | 4.6 |

TABELLA 17 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CHE PERMETTONO DI RAPPRESENTARE LA CURVA EMATICA REALE (CPLASMA FIT), E LE CURVE OTTENUTE DAI VARI APPROCCI DI STIME SIME: SIMECP, SIME3, SIME0 PER IL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE [¹¹C]SCH442416.

FIGURA 66 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

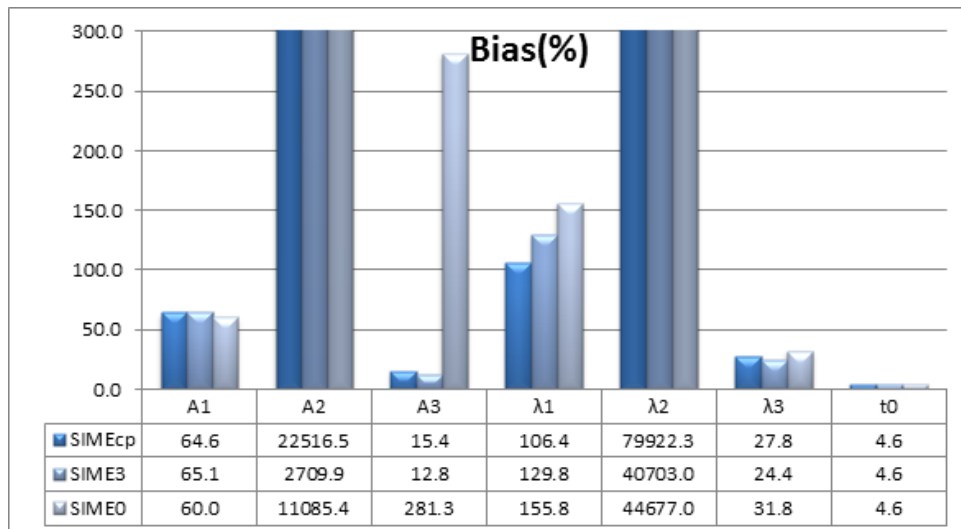


FIGURA 67 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG OTTENUTI CON I METODI SIME CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

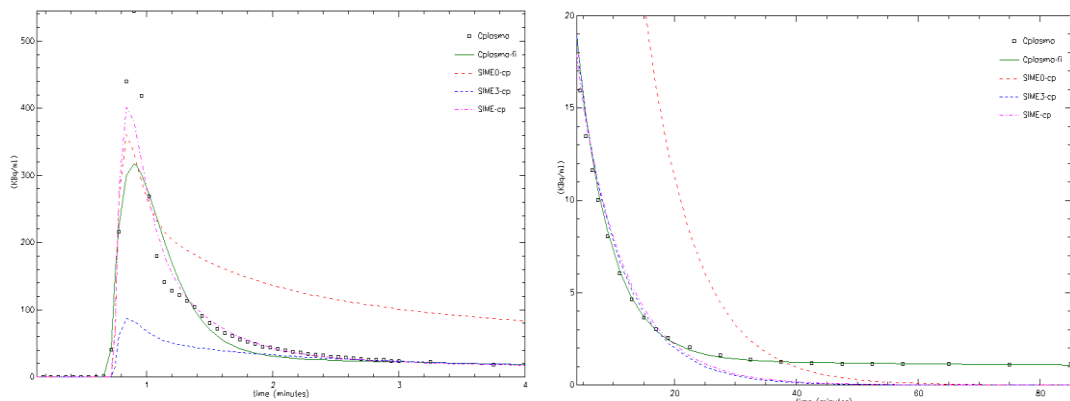


FIGURA 68 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE: LE CURVE OTTENUTE CON I METODI SIME PER IL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$: SIMECP (MAGENTA), SIME3 (BLU), SIME0 (ROSSO), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

Tutti gli approcci considerati forniscono dei valori di A_2 e λ_2 che si discostano di molto da quelli stimati dal fit della curva plasmatica reale, assumendo valori estremamente più elevati, soprattutto per quanto riguarda il soggetto 2480 (tabella 17 e figura 67).

I parametri forniti dall'approccio SIMEcp, come si può vedere in figura 68, permettono di ottenere un picco più elevato rispetto a quello della curva Cplasma fit, ed anche un migliore fit dei campioni plasmatici iniziali. Viene persa, però, l'informazione sui campioni finali.

Le curve plasmatiche ricavate con l'approccio SIME3 sono sostanzialmente diverse tra loro: quella relativa al soggetto 2414 permette un'approssimazione del picco comparabile a quella restituita da SIMEcp, ma perde totalmente informazioni sulla coda. Per il soggetto 2480, invece, il picco è sottostimato, ma il fit della coda è buono.

È da sottolineare come, a parità di campioni ematici prelevati, la curva plasmatica ottenibile con il metodo IDIF, IDIFs, del soggetto 2414 risultasse assolutamente non

fisiologica, mentre con il metodo SIME sia possibile ottenere una curva dall'andamento fisiologico, per quanto questa perda comunque informazioni.

Le curve plasmatiche ricavate con l'approccio SIME0 presentano una dinamica troppo lenta dopo il picco, discendendo troppo lentamente. Nel soggetto 2480 si osserva, però, come istante ed ampiezza di picco siano comparabili a quelli ottenuti con l'approccio SIMEcp, ma tali elementi non vengono mantenuti nel soggetto 2414. Osservando le precisioni relative ai coefficienti dei termini esponenziali nelle stime di tutti i soggetti, si notano, inoltre, dei coefficienti di variazione elevatissimi.

1.3. [¹¹C]WAY-10065

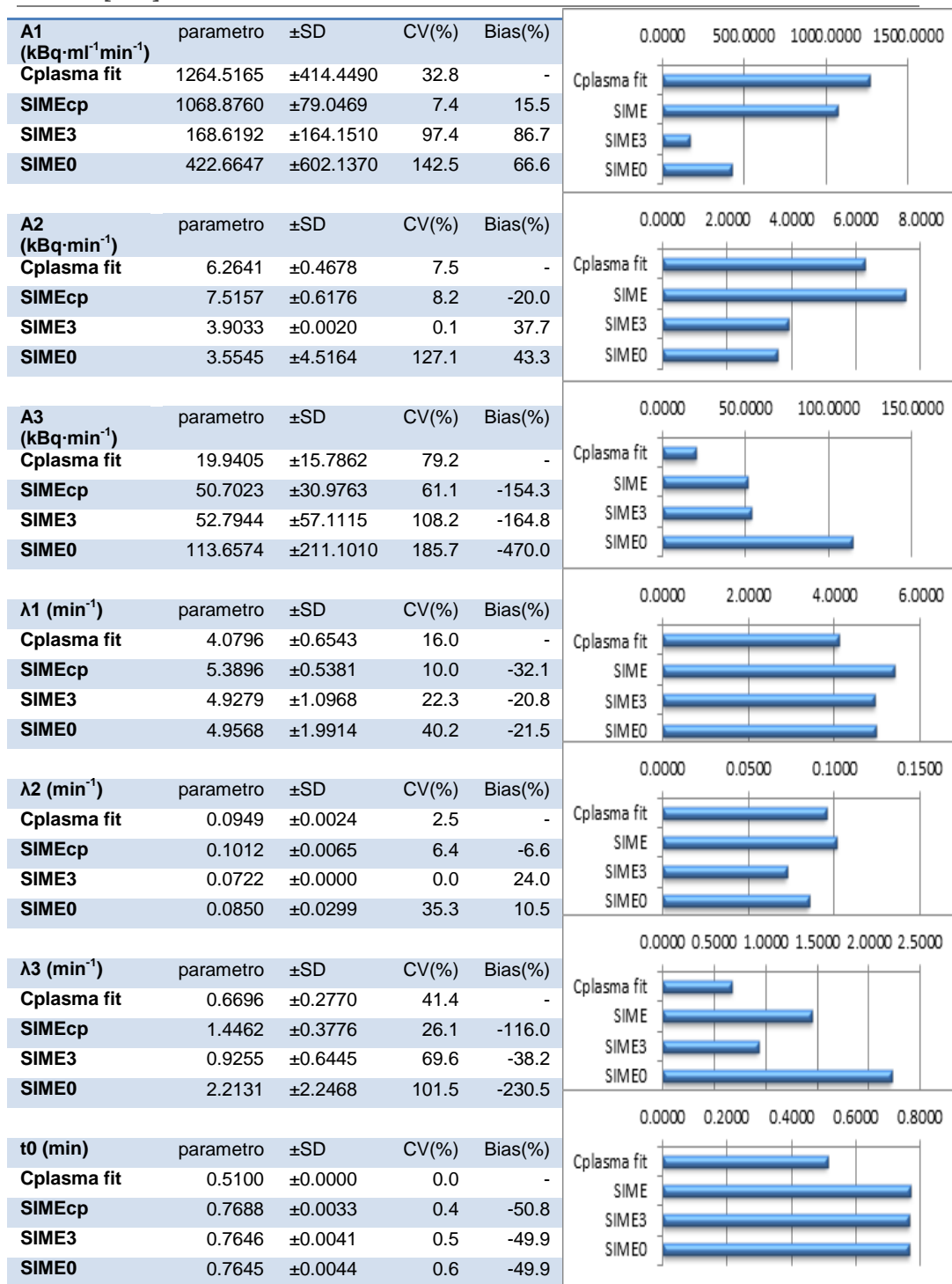


TABELLA 18 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG CHE PERMETTONO DI RAPPRESENTARE LA CURVA EMATICA REALE (CPLASMA FIT), E LE CURVE OTTENUTE DAI VARI APPROCCI DI STIME SIME: SIMEcp, SIME3, SIME0 PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065.

FIGURA 69 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI.

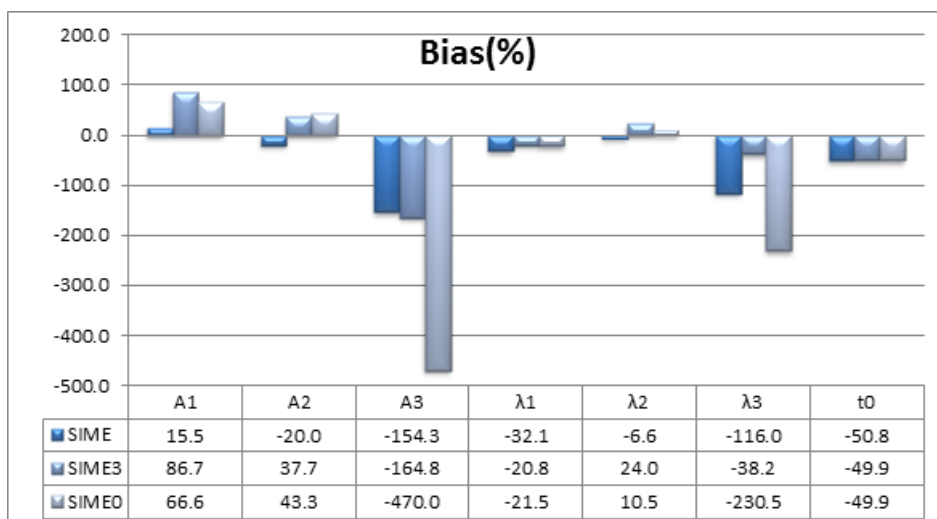


FIGURA 70 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG OTTENUTI CON I METODI SIME CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

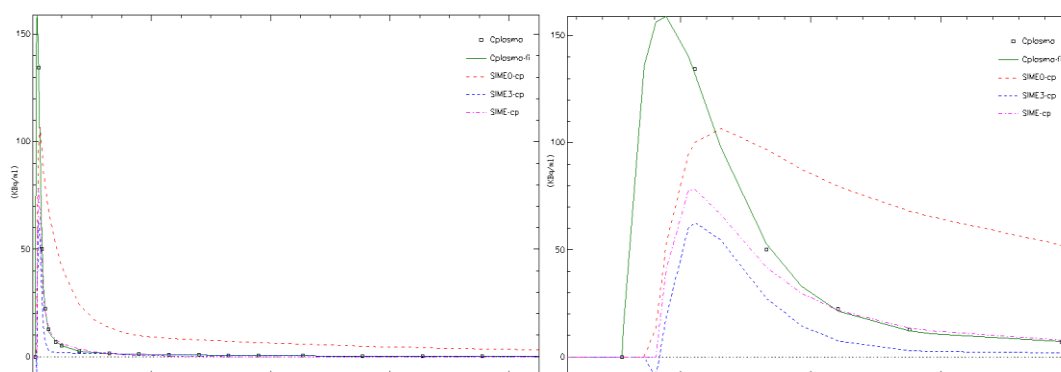


FIGURA 71 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE: LE CURVE OTTENUTE CON I METODI SIME PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$: SIMECP (MAGENTA), SIME3 (BLU), SIME0 (ROSSO), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

I parametri forniti dall'approccio SIMEcp restituiscono una curva plasmatica che, in relazione alla curva ematica reale, presenta normalmente un picco più basso, tranne nel caso del soggetto 4028, ma che approssima bene la fase discendente e di coda della curva.

Come è possibile vedere dalla figura 72 nel soggetto in questione la curva plasmatica ricavata ricalca perfettamente l'andamento dei campioni ematici prelevati, mantenendo perfettamente il valore e l'istante del picco, contrariamente a quanto accade durante l'operazione di fit con modello di Feng della plasmatica intera.

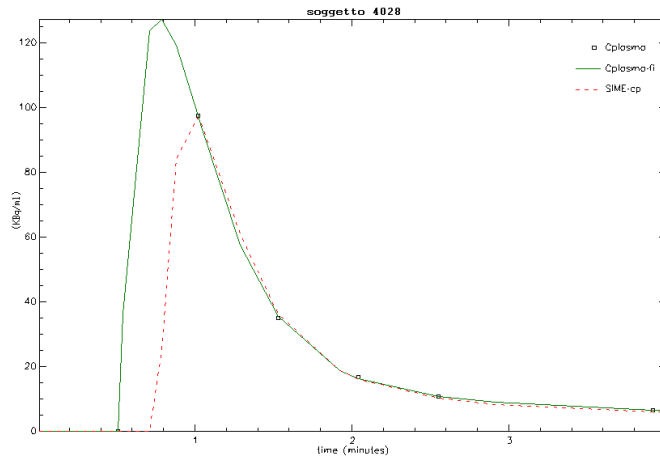


FIGURA 72 - CONFRONTO DELLE CURVE CPLASMA FIT E PLASMATICA OTTENUTA DA SIME3 PER IL SOGGETTO 4021 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

La stima con l'approccio SIME3 porta invece a perdere ulteriori informazioni su altezza di picco e prima fase discendente della curva.

La stima con l'approccio SIME0 permette, tranne per il soggetto 4028, di riuscire ad ottenere la corretta altezza del picco. La fase discendente non riesce però a venire approssimata correttamente. Nel soggetto 4028, invece, il picco è sottostimato ma la dinamica discendente corrisponde maggiormente a quella reale. Osservando le precisioni relative ai coefficienti dei termini esponenziali nelle stime di tutti i soggetti, si notano, inoltre, dei coefficienti di variazione elevatissimi.

2. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE

Vengono riportati i valori dei parametri che permettono di descrivere la dinamica di ogni TAC tessutale, stimati con le varie applicazioni delle tecniche SIME: SIMEcp, SIME3, SIME0.

Per ciascun tracciante sono riportati i valori relativi ai parametri del modello compartimentale relativi alla descrizione dinamica di una sola regione di un solo soggetto: per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, la regione Putamen del soggetto 5, per il tracciante [¹¹C]SCH442416, la regione del tessuto striato del soggetto 2480, per il tracciante [¹¹C]WAY-10065, la regione talamo del soggetto 4088.

Sono inoltre riportati i grafici di scatter plot dei macroparametri relativi a tutti i soggetti, che permettono di individuare eventuali correlazioni con il gold standard.

Per tutti i traccianti si è rilevato, come del resto prevedibile, un livello di precisione della stima dei parametri dipendente dal numero di campioni ematici utilizzati. Tuttavia, l'utilizzo di un numero ridotto di campioni ematici, come avviene per il metodo SIME3, può portare a stimare parametri con bias maggiori rispetto agli altri metodi, persino di SIME0.

Per le stime ottenute con SIME0 si rileva troppa variabilità nelle precisioni per poter dichiarare il metodo affidabile, nonostante sia preferibile come apparato sperimentale. Si rilevano spesso parametri molto simili a quelli stimati con il gold standard. Ma risulta anche facile imbattersi in stime dotate di coefficienti di variazione estremamente elevati. Dallo scatter plot dei parametri ricavati con questo approccio si rilevano spesso popolazioni tra loro evidentemente distinte. Ciò sembra legato al fatto che esistano soluzioni tra loro equivalenti per l'approssimazione della funzione di ingresso che differiscono unicamente per un fattore di scala, il quale è stimato con l'utilizzo dei campioni ematici acquisiti (Ogden, et al., 2010).

È per questo motivo, infatti, che è stato esaminato il caso SIME3. Ma i campioni ematici acquisiti sono affetti da un errore di misura. Puntando a disporre del minor numero di campioni disponibili, la varianza dell'errore da cui sono affetti resta elevata ed influisce quindi molto sulla stima finale. È anche per ciò che, per la tecnica IDIF, non si riescono ad individuare ricorrenze di istanti temporali in cui effettuare l'operazione di estrazione di campioni arteriali che permettano di stimare con errore minimo la curva plasmatica.

Inoltre, come già descritto, il modello di Feng non permette di stimare correttamente la dinamica della curva plasmatica in corrispondenza del picco. Anche questo errore, non ignorabile, si ritorce sulle stime dei parametri dei modelli compartimentali effettuate.

2.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

Vengono riportati i risultati relativi alla stima dei parametri della TAC della regione Putamen del soggetto 5.

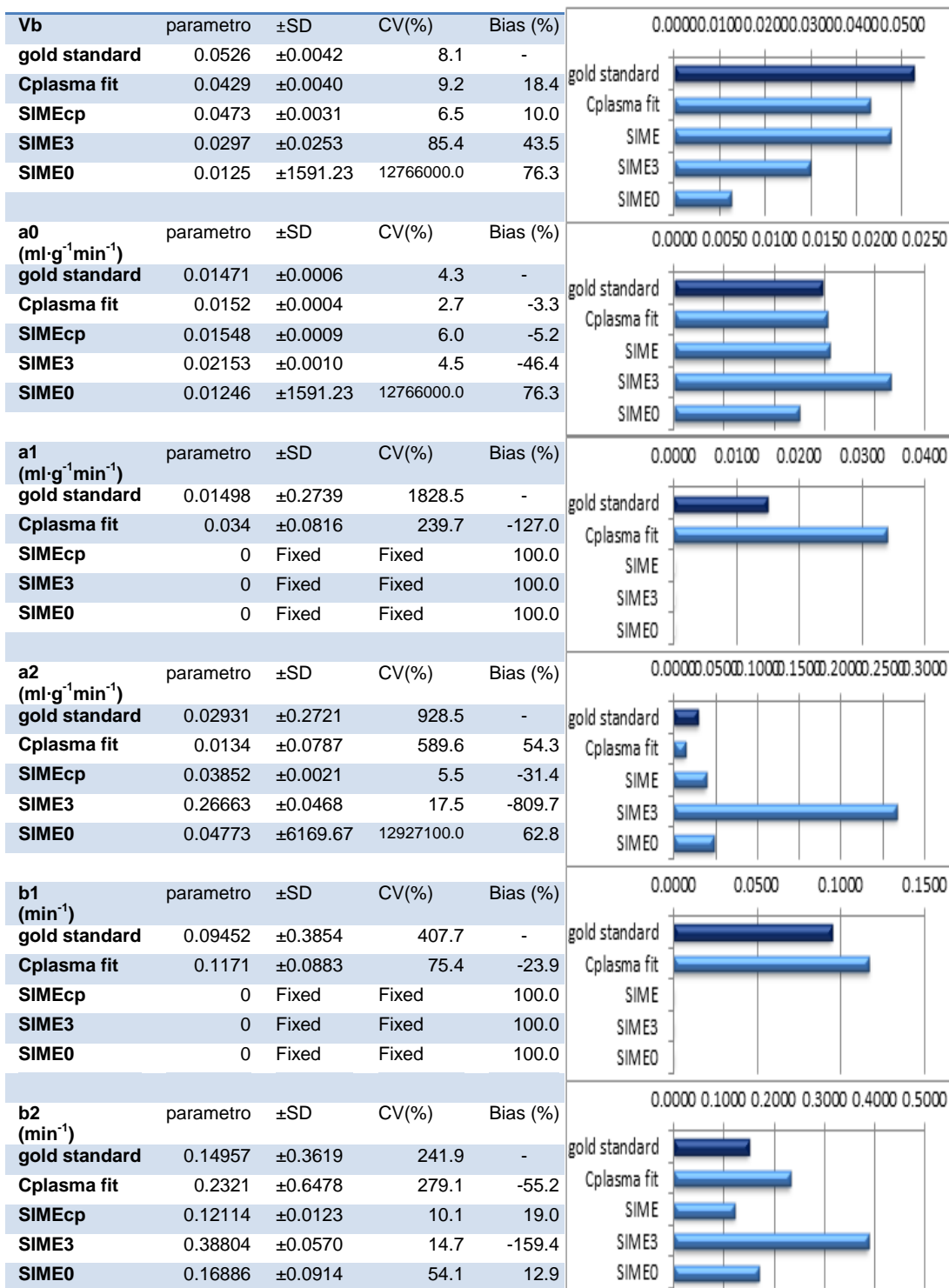


TABELLA 19 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA REGIONE PUTAMEN DEL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE EFFETTUATE CON IL GOLD STANDARD, L'UTILIZZO DELLA FUNZIONE CPLASMA FIT COME FORZANTE, GLI APPROCCI SIMECP, SIME3, SIME0.

FIGURA 73 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

La differenza maggiore tra i fit forniti dai tre metodi, seppur minima, è visibile a livello della coda (figura 74). Tutti permettono comunque di ottenere fit molto accurati, ma le stime che forniscono spesso non sono affidabili (assumono CV elevatissimi). Si nota che in tutti i casi è stato necessario eliminare un compartimento reversibile per far convergere le stime. Ciò è probabilmente legato alla dimensione troppo ingente dello spazio dei parametri ed al modello compartimentale usato, oltre alla stima scorretta della funzione plasmatica fornita dal modello di Feng.

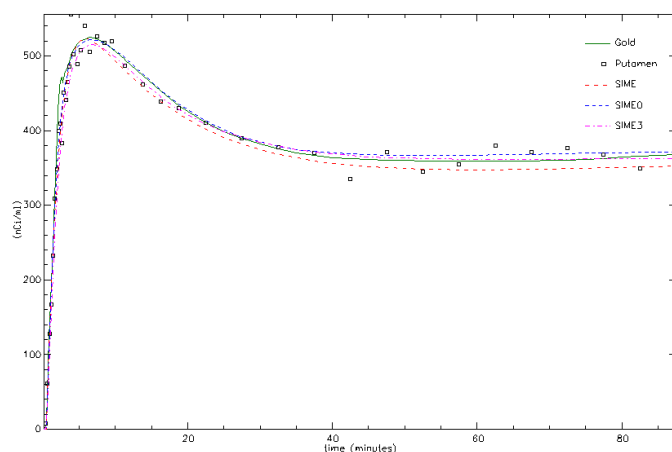


FIGURA 74 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE PUTAMEN DEL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-11C]-LEUCINE UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, E QUELLE OTTENUTE DALLE STIME SIMECP, SIME3, SIME0.

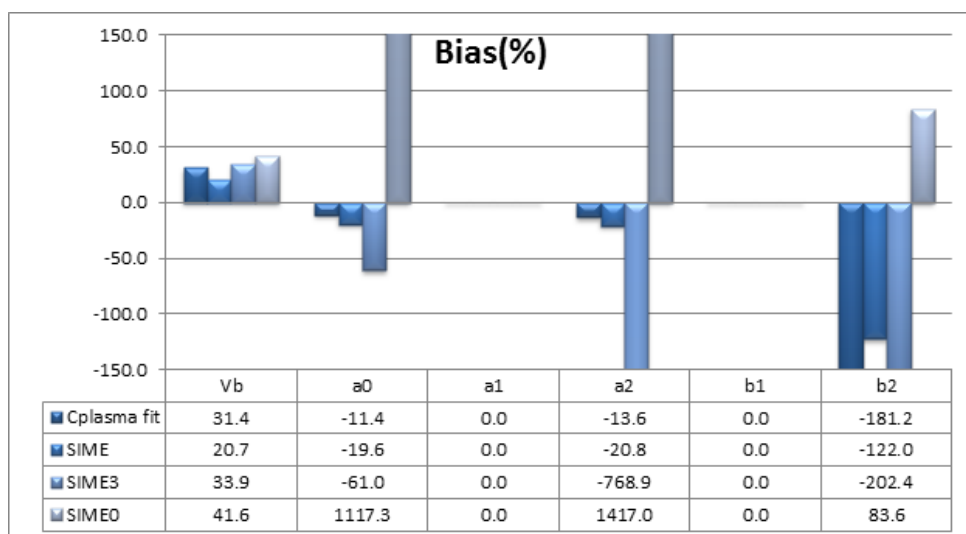


FIGURA 75 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE [L-11C]-LEUCINE STIMATI CON I METODI SIME, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI. IL VALORE PARI A 0 DEI PARAMETRI A1 E B1 NON INDICA IN QUESTO CASO UNA STIMA OTTIMA, MA È LEGATO ALL'ELIMINAZIONE DI UN COMPARTIMENTO.

La stima con l'approccio SIMEcp restituisce parametri con precisioni ottime (CV inferiori al 10%), e valori comparabili a quelli del gold standard, se non fosse per l'assenza di un compartimento reversibile. Certamente, l'assenza di un compartimento è attribuibile all'approssimazione scorretta della curva plasmatica ad opera del modello di Feng, che porta a compensare il compartimento assente. Difatti, anche le stime del modello compartimentale con l'utilizzo di Cplasma fit, hanno portato ugualmente all'eliminazione

di un compartimento. Si possono notare bias medi elevati (intorno al 100%, figura 75) in corrispondenza dei parametri a2 e b2. Il loro valore elevato è legato alle stime di quei pochi tessuti in cui non è stato necessario eliminare un compartimento. In questi casi, infatti, si riscontrano bias elevati per i parametri a1, b1, a2, b2. L'assenza di un compartimento porta normalmente ad avere bias minori, inferiori al 20%.

La stima con l'approccio SIME3 ha portato alla stima di parametri estremamente diversi da quelli del gold standard, presentando, nel solo caso del soggetto mostrato, bias maggiori persino di quelli legati alla stima con l'approccio SIME0, che arrivano anche intorno all'800%.

La stima con l'approccio SIME0 porta anch'essa alla stima di parametri estremamente diversi da quelli del gold standard, presentando, tranne nel caso del soggetto 5, i bias più elevati. Si notano, inoltre, delle precisioni di stima estremamente scarse (CV elevatissimi, assumendo il valore di 12766000%), soprattutto per quanto riguarda i parametri Vb, a0, a2.

Esaminando gli scatter plot dei macroparametri, (figura 77) non si evidenzia, per nessun metodo, un'ottima correlazione con il gold standard.

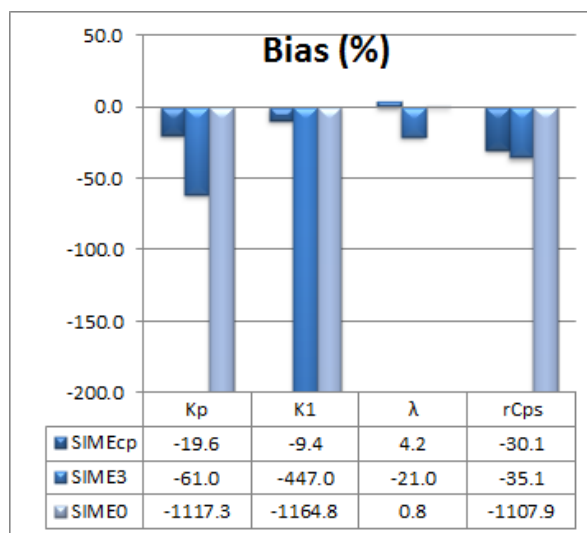


FIGURA 76 - BIAS MEDIO DEI MACROPARAMETRI OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-11C]-LEUCINE UTILIZZANDO I METODI SIMECP, SIME3, SIME0.

Si nota, inoltre, come i parametri ricavati con SIME0 siano costituiti da due serie distinte di parametri tra loro scorrelate. Una di queste due serie risulta, inoltre, assumere valori molto diversi da quelli ottenibili dai metodi SIME3 e SIMEcp. Si prenda come esempio il macroparametro Kp, e si noti in figura 78 come varia la distribuzione dei parametri in seguito all'eliminazione di quelli relativi alla stima del soggetto 5. Restano solo i parametri con valori molto diversi da quelli ottenibili dagli altri due metodi.

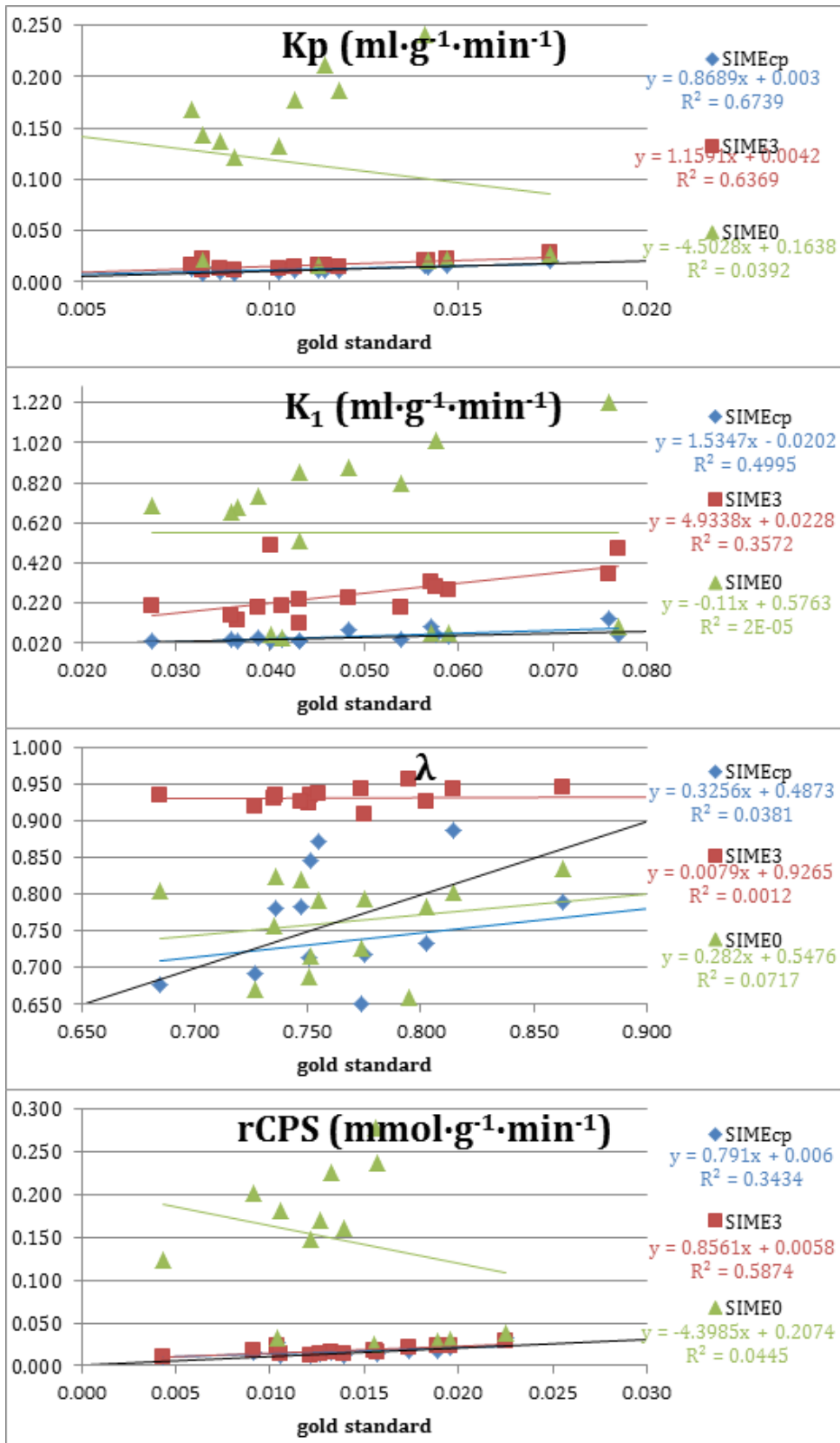


FIGURA 77 - SCATTER PLOT DEI MACROPARAMETRI K_p , K_1 , λ , $r\text{CPS}$ (DI QUEST'ULTIMO, ESSENDO UNA CURVA DI CONCENTRAZIONE, SONO STATI RIPORTATI I VALORI DEI COEFFICIENTI CHE MOLTIPLICANO C_{COLD} , CURVA CHE RESTA LA STESSA PER TUTTE LE REGIONI DI OGNI SOGGETTO) OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[L-^{11}\text{C}]$ -LEUCINE, UTILIZZANDO I METODI SIMECP, SIME3, SIME0

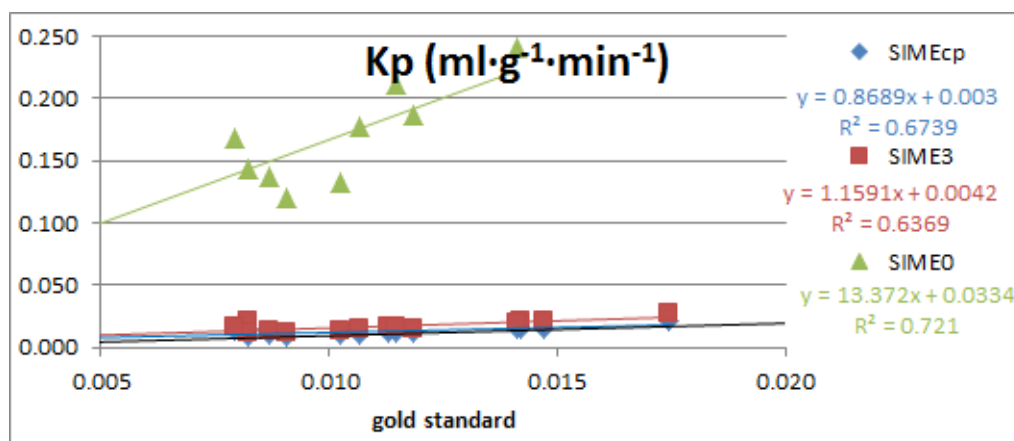


FIGURA 78 - SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO K_1 OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[L-^{11}C]$ -LEUCINE UTILIZZANDO I METODI SIMECP, SIME3, SIME0. PER IL METODO SIME0 SONO RIPORTATI SOLAMENTE I RISULTATI RELATIVI AI SOGGETTI 6 E 7

Tenendo, invece, solo i parametri relativi alla stima del soggetto 5 (figura 79), restano solo i parametri che assumono i valori più simili a quelli stimati con gli altri metodi. In effetti, l'errore di stima dei parametri del soggetto 5 stimati con il metodo SIME0 non è così elevato quanto lo sono invece gli errori di stima legati ai parametri degli altri due soggetti.

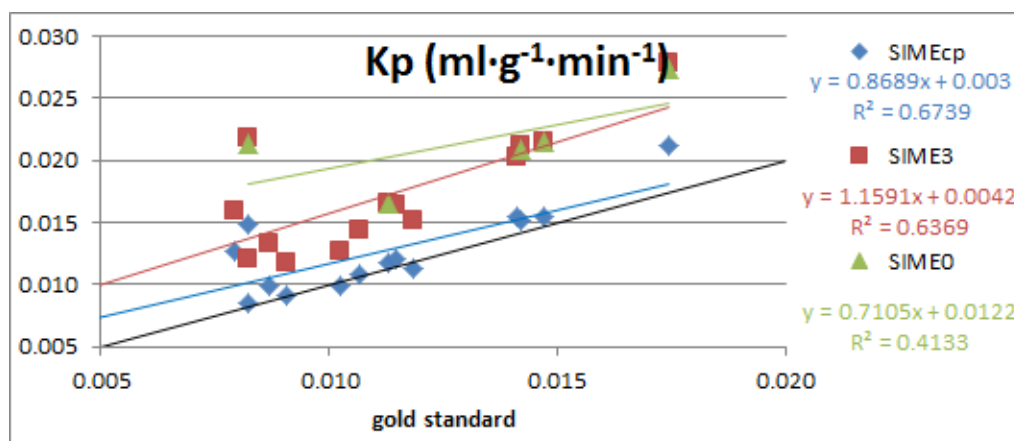


FIGURA 79 - SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO K_1 OTTENUTI DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[L-^{11}C]$ -LEUCINE UTILIZZANDO I METODI SIMECP, SIME3, SIME0. PER IL METODO SIME0 SONO RIPORTATI SOLAMENTE I RISULTATI RELATIVI AL SOGGETTO 5.

2.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

Vengono riportati i risultati relativi alla stima dei parametri della TAC della regione striato del soggetto 2480.

| Kb ($\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) | parametro | $\pm\text{SD}$ | CV(%) | Bias(%) |
|--|-----------|----------------|-------|---------|
| gold standard | 0.2322 | ± 0.0224 | 9.6 | - |
| Cplasma fit | 0.3005 | ± 0.0322 | 10.7 | -29.4 |
| SIMEcp | 0.3139 | ± 0.0259 | 8.3 | -35.1 |
| SIME3 | 0.0908 | ± 0.0309 | 34.0 | 60.9 |
| SIME0 | 0.0761 | ± 0.0223 | 29.3 | 67.2 |

| Vb | parametro | $\pm\text{SD}$ | CV(%) | Bias(%) |
|---------------|-----------|----------------|-------|---------|
| gold standard | 0.0381 | ± 0.0034 | 8.9 | - |
| Cplasma fit | 0.0331 | ± 0.0035 | 10.5 | 13.0 |
| SIMEcp | 0.0363 | ± 0.0027 | 7.3 | 4.7 |
| SIME3 | 0.1956 | ± 0.1252 | 64.0 | -413.9 |
| SIME0 | 0.0500 | Fixed | Fixed | 31.3 |

| k1 (min^{-1}) | parametro | $\pm\text{SD}$ | CV(%) | Bias(%) |
|------------------------------------|-----------|----------------|-------|---------|
| gold standard | 0.0433 | ± 0.0017 | 3.9 | - |
| Cplasma fit | 0.0493 | ± 0.0023 | 4.8 | -13.7 |
| SIMEcp | 0.0472 | ± 0.0026 | 5.5 | -9.0 |
| SIME3 | 0.0829 | ± 0.0496 | 59.8 | -91.4 |
| SIME0 | 0.0167 | ± 0.0075 | 45.0 | 61.5 |

| k2 (min^{-1}) | parametro | $\pm\text{SD}$ | CV(%) | Bias(%) |
|------------------------------------|-----------|----------------|-------|---------|
| gold standard | 0.1468 | ± 0.0067 | 4.5 | - |
| Cplasma fit | 0.1513 | ± 0.0083 | 5.5 | -3.1 |
| SIMEcp | 0.1927 | ± 0.0152 | 7.9 | -31.2 |
| SIME3 | 0.2619 | ± 0.0478 | 18.3 | -78.4 |
| SIME0 | 0.3072 | ± 0.0428 | 13.9 | 109.2 |

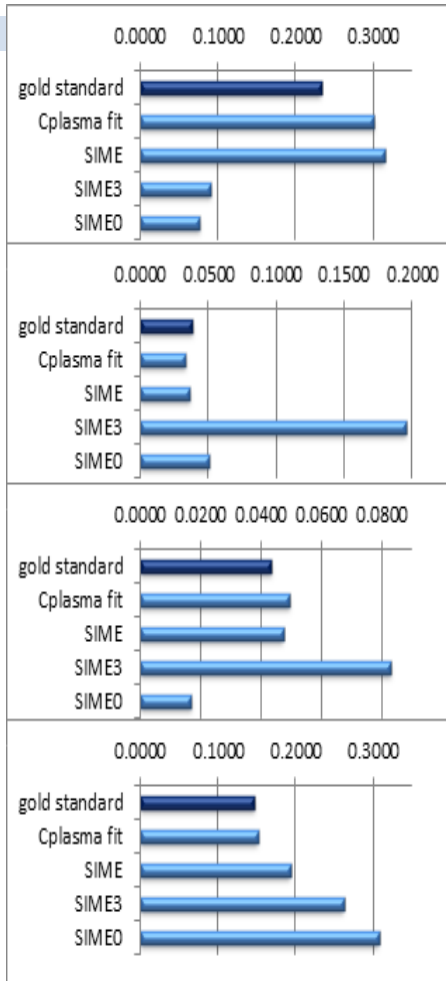


TABELLA 20 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA REGIONE STRIATO DEL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ EFFETTUATE CON IL GOLD STANDARD, L'UTILIZZO DELLA FUNZIONE CPLASMA FIT COME FORZANTE, GLI APPROCCI SIMECP, SIME3, SIME0.

FIGURA 80 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

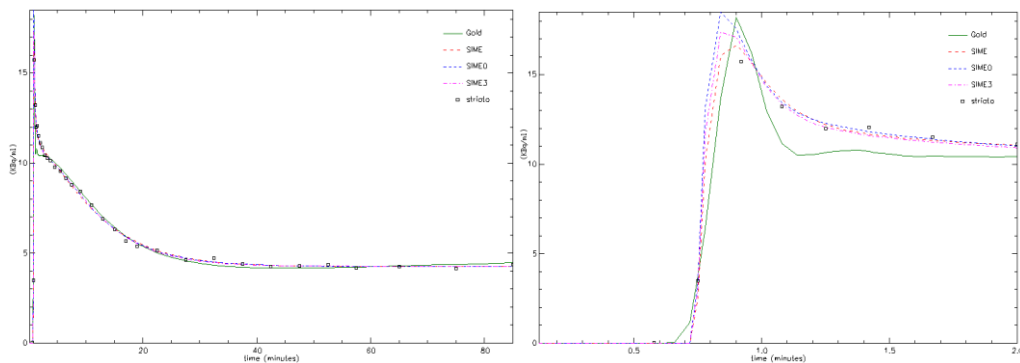


FIGURA 81 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE STRIATO DEL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, E QUELLE OTTENUTE DALLE STIME SIMECP, SIME3, SIME0.

Si nota come i fit delle TAC delle ROI (figura 81) effettuati con i tre metodi SIME siano molto simili tra loro. Le maggiori differenze si evidenziano a livello di picco. Per il soggetto 2480, le curve di fit sembrano approssimare l'andamento della TAC meglio di quanto si sia potuto fare con il gold standard

La stima con l'approccio SIMEcp permette di ottenere dei parametri molto simili a quelli del gold standard, con bias al massimo di poco superiori al 20% (figura 82), con delle precisioni ottime (CV sempre inferiori al 10%).

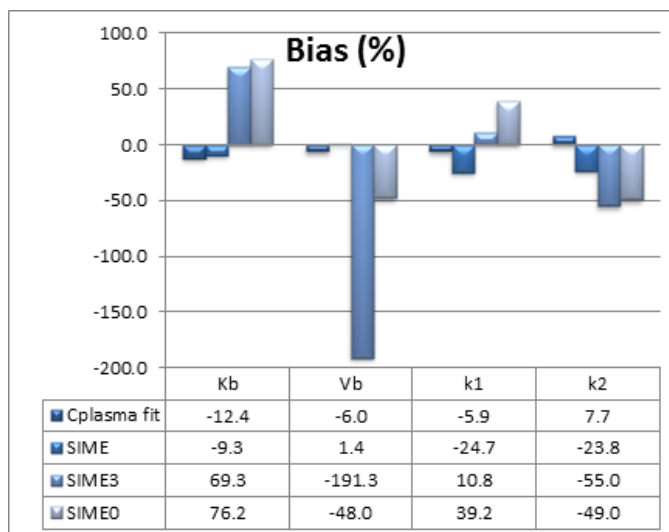


FIGURA 82 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE [11C]SCH442416 STIMATI CON I METODI SIME, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI

Si nota, in generale, come la differenza tra i parametri stimati con il metodo SIME3 e quelli del gold standard risulti essere sempre la più elevata dei tre metodi considerati. Ciò è sicuramente legato ai campioni ematici utilizzati come riferimento. Già per il metodo IDIF si era notato come l'utilizzo degli stessi campioni ematici considerati per l'approccio SIME3 portasse, nel caso del soggetto 2414, alla stima di una curva plasmatica assolutamente non fisiologica ed inutilizzabile per la stima. Certamente, con la tecnica SIME, a parità di campioni, è stato possibile valutare una curva plasmatica nettamente migliore, ma comunque non sufficiente a permettere una stima affidabile dei parametri.

Risultano invece totalmente inaffidabili le stime ottenute con l'approccio SIME0 per quanto riguarda i parametri Vb e k1 del soggetto 2414, che mostrano dei CV eccessivi, dell'ordine del 10⁸⁰%. Per quanto riguarda gli altri soggetti, invece, i CV delle stime risultano comunque elevati (intorno al 50%-100%), ma non così eccessivi.

Dallo scatter plot del macroparametro Vt (figura 83A) calcolato per i soggetti 2414 e 2480, si notano ottime correlazioni con il gold standard mostrate sia dal metodo SIMEcp che dal metodo SIME0, nonostante quest'ultimo presenti dei bias decisamente più elevati.

Per quanto riguarda i parametri ricavati col metodo SIME3, si notano due serie distinte di parametri tra loro scorrelate. Si noti in figura 83B come migliora la correlazione con il gold standard se si considerano solo i parametri relativi al soggetto 2480, ed in figura 83C se si considerano solo i parametri relativi al soggetto 2414.

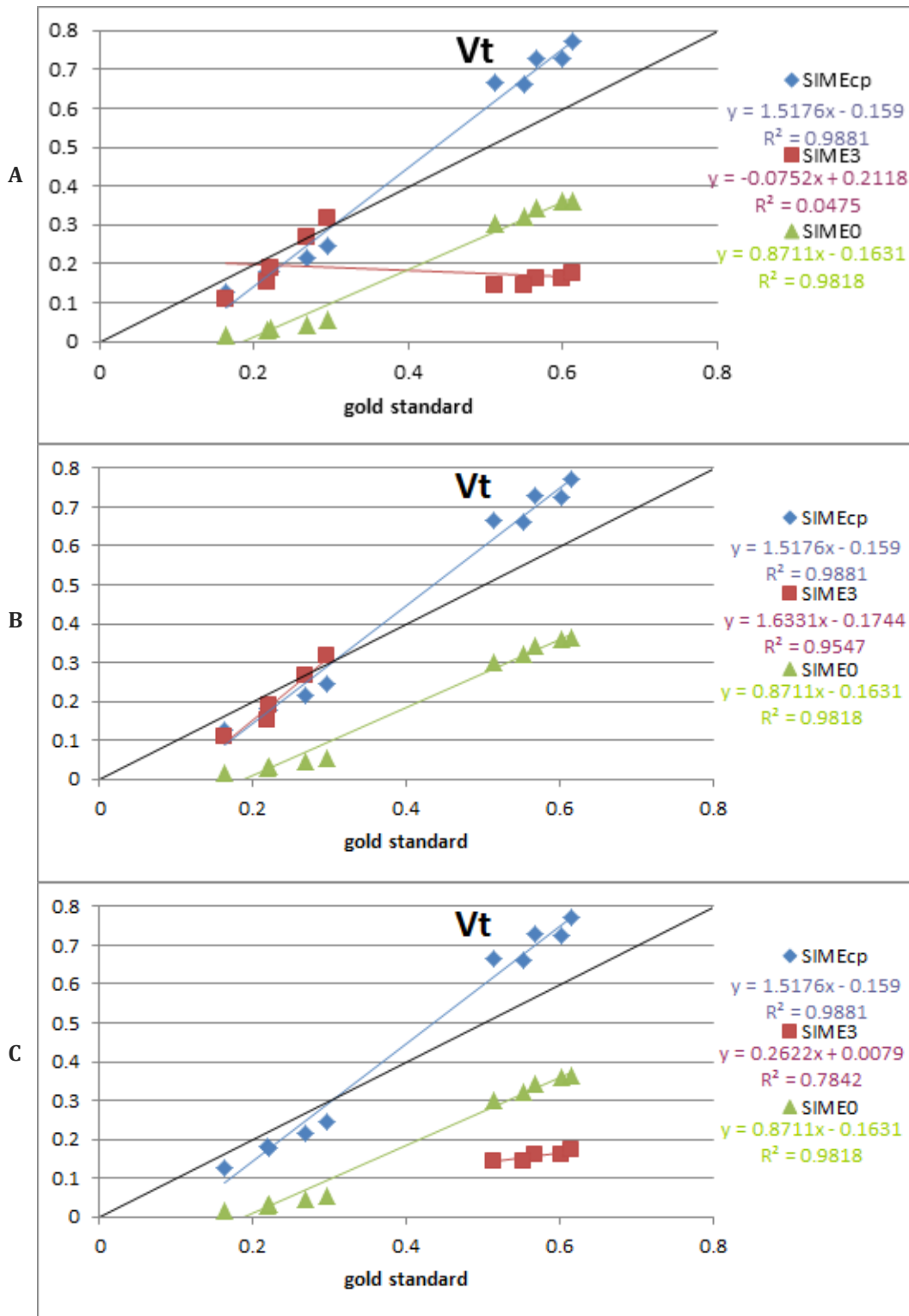


FIGURA 83 SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO V_t OTTENUTO DALLE STIME SUI SOGGETTI 2414 E 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}C]SCH442416$, UTILIZZANDO I METODI SIMEcp, SIME3, SIME0 (A); CONSIDERANDO SOLO I PARAMETRI RELATIVI AL SOGGETTO 2480 PER IL METODO SIME3 (B); CONSIDERANDO SOLO I PARAMETRI RELATIVI AL SOGGETTO 2414 PER IL METODO SIME3 (C)

2.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

Vengono riportati i risultati relativi alla stima dei parametri della TAC della regione talamo del soggetto 4088

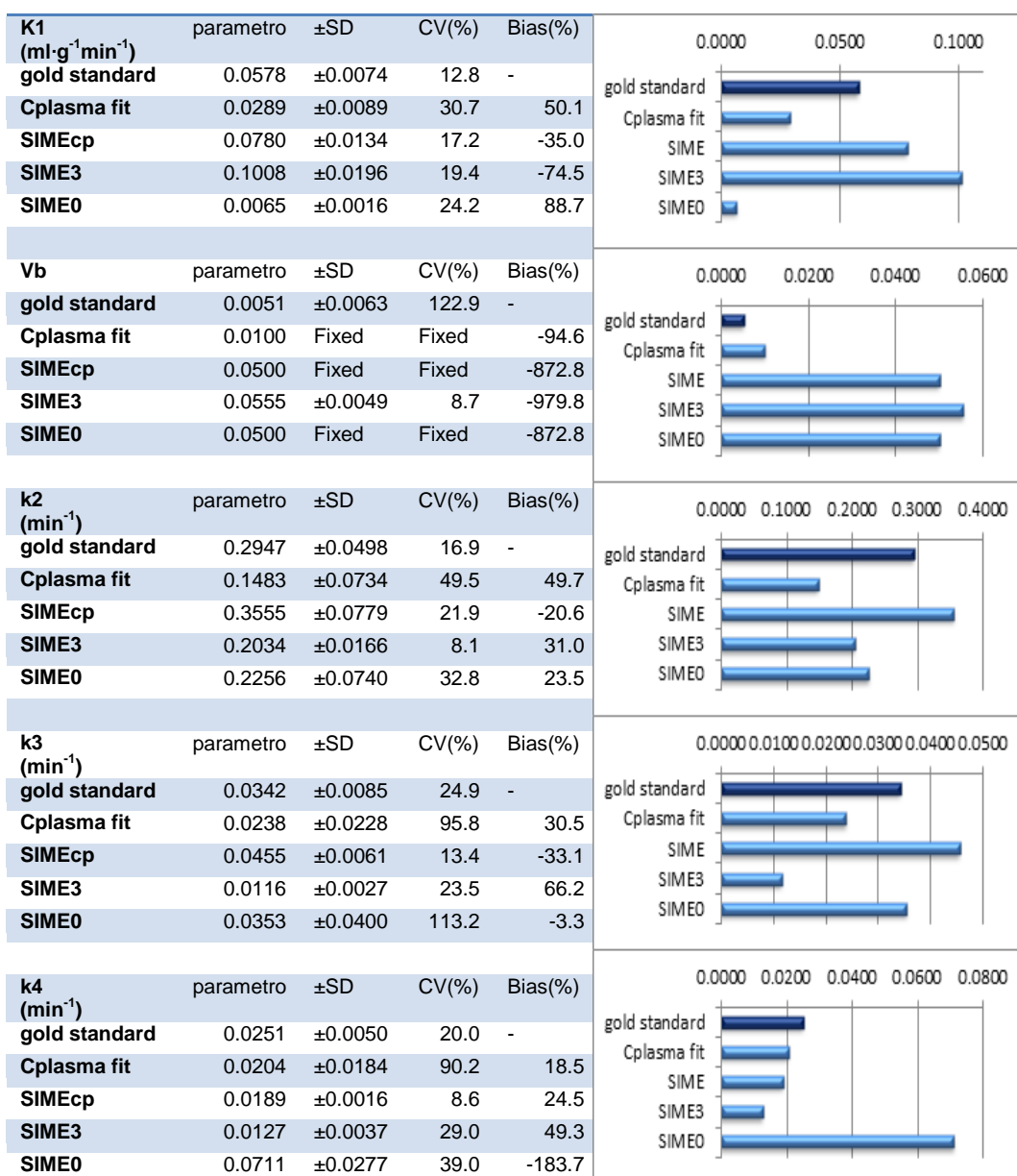


TABELLA 21 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA REGIONE TALAMO DEL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$, EFFETTUATE CON IL GOLD STANDARD, L'UTILIZZO DELLA FUNZIONE CPLASMA FIT COME FORZANTE, GLI APPROCCI SIMECP, SIME3, SIME0.

FIGURA 84 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

Osservando i fit delle TAC relativi ai metodi utilizzati (figura 85), si osserva che, in generale, questi risultano migliori persino del fit fornito dal gold standard, in quanto il picco di concentrazione riesce ad essere approssimato in maniera migliore.

Si rilevano consistenti errori di stima per il parametro Vb per il quale il bias risulta essere intorno al 1000% (figura 86) per tutti i metodi SIME, e ciò suggerisce che sarebbe opportuno considerarlo come parametro fisso nel processo di stima.

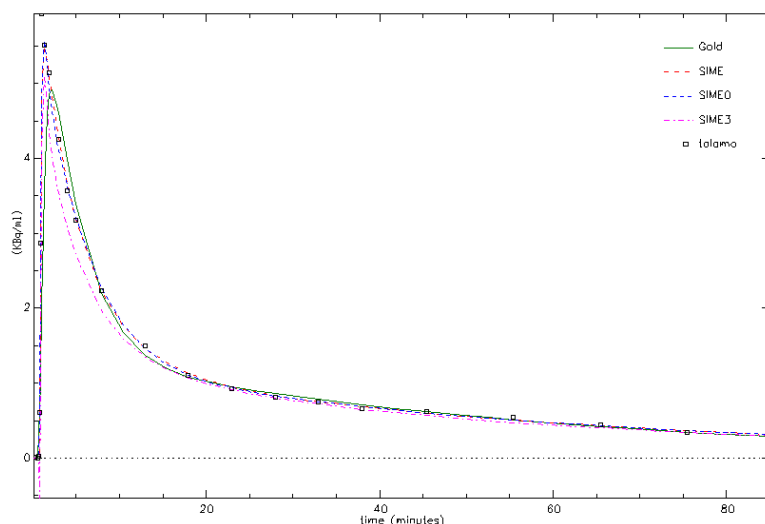


FIGURA 85 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE TALAMO DEL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, E QUELLE OTTENUTE DALLE STIME SIMECP, SIME3, SIME0.

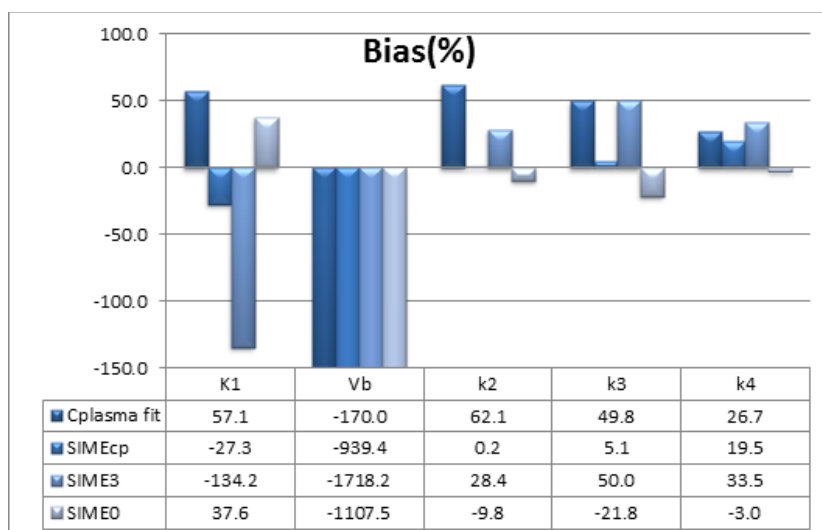


FIGURA 86 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ STIMATI CON I METODI SIME, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI.

In generale tutti i metodi utilizzati forniscono, per i soggetti relativi a questo tracciante, precisioni affidabili (CV inferiori al 20%, solo in alcuni casi arrivano al 50% o al 100%), persino per il metodo SIME0, tranne per i parametri K1 e Vb del soggetto 4021, per i quali si rilevano CV nell'ordine del 10⁷%. Risulta, però, che i valori delle stime fornite dal metodo SIME3 siano quelli con bias maggiori.

Dall'osservazione dello scatter plot del macroparametro Vt (figura 87) si rilevano ottime correlazioni dei metodi SIMEcp e SIME3 con il gold standard (0.97 per il primo e 0.9 per il secondo). La correlazione relativa la metodo SIME0 è estremamente bassa (0.1), ma i parametri stimati risultano essere quelli più simili a quelli del gold standard (bias medio minore degli altri).

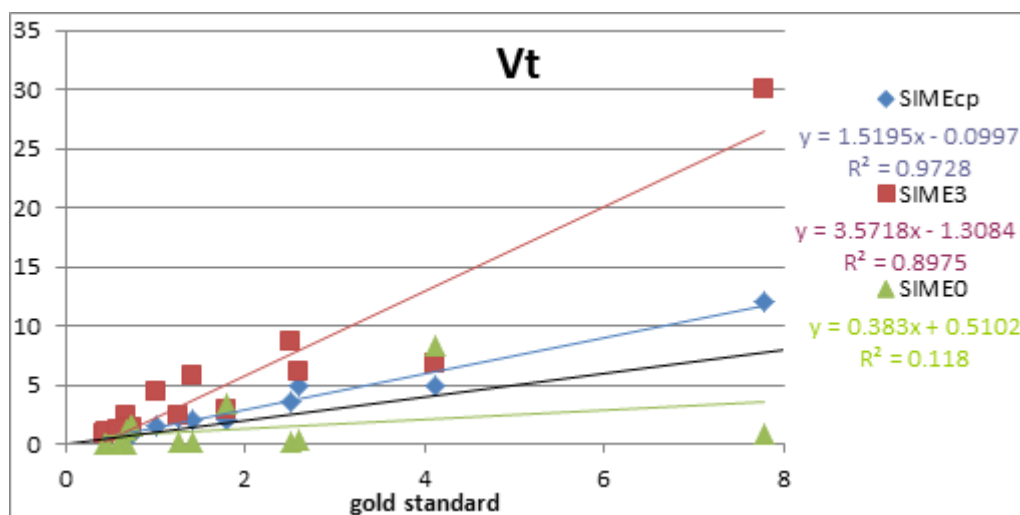


FIGURA 87 - SCATTER PLOT DEL MACROPARAMETRO Vt OTTENUTO DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065, UTILIZZANDO I METODI SIMECP, SIME3, SIME0

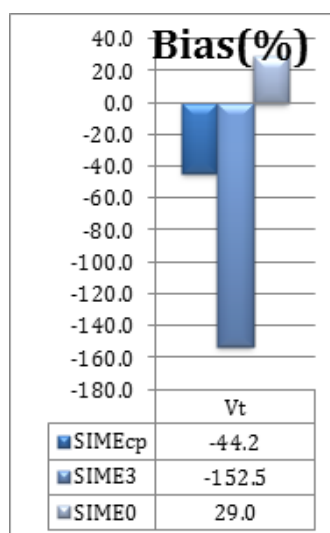


FIGURA 88 - BIAS MEDIO DEL MACROPARAMETRO Vt OTTENUTO DALLE STIME SU TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065 UTILIZZANDO I METODI SIMECP, SIME3, SIME0.

CONFRONTO IDIF-SIME

Si vogliono ora confrontare le performance dei due metodi a parità di campioni ematici acquisiti. Si considerano i risultati ottenuti dalle curve IDIFs e dall'approccio SIME3, entrambi adoperanti tre campioni acquisiti, rispettivamente a 16, 40, 90 minuti.

Vengono riportati, per ogni tracciante, i risultati dell'approssimazione della curva plasmatica relativi ad un singolo soggetto: soggetto 5 per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, soggetto 2480 per il tracciante [¹¹C]SCH442416, soggetto 4088 per il tracciante [¹¹C]WAY-10065 . Vengono valutati i fit ottenuti ed i bias relativi al confronto tra i parametri stimati con i parametri ottenuti con il gold standard.

I risultati relativi alla stima dei parametri dei modelli compartimentali saranno riferiti ad una sola regione di un solo soggetto per ogni tracciante: regione putamen del soggetto 5 per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, regione striato del soggetto 2480 per il tracciante [¹¹C]SCH442416, regione talamo del soggetto 4088 per il tracciante [¹¹C]WAY-10065 .

1.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

Come si può vedere in figura 89, l'approssimazione della curva plasmatica risulta migliore, a livello di picco, per la curva IDIFs. Tale curva, però, mostra notevoli peggioramenti a livello della coda, dove presenta un andamento crescente, al contrario del comportamento della curva plasmatica ottenuta con il metodo SIME3, che pur presentando un picco molto più basso, riesce ad approssimare perfettamente la forma della coda della curva plasmatica.

L'utilizzo dell'approccio SIME3 permette di approssimare l'andamento fisiologico della coda, coerentemente con quello della curva plasmatica reale. I maggiori errori di stima si incontrano a livello del picco, del quale si perde totalmente l'informazione sull'altezza. Le TAC delle ROI (figura 91) risultano, però, approssimate in maniera efficace, tant'è che risultano essere comparabili a quelle ottenute dal gold standard.

Per entrambi i metodi, nella stima dei parametri del modello compartimentale, è stato necessario togliere un compartimento reversibile per far sì che il processo di stima potesse convergere su stime fisiologiche. Si osserva, inoltre, che precisioni e bias dei parametri ottenuti con il metodo IDIFs sono migliori di quelli ottenuti con il metodo SIME3 (figure 90, 92). Ma i fit delle TAC delle ROI risentono dell'andamento crescente in coda della plasmatica IDIFs, e risultano essere ben peggiori di quelli ottenuti con la stima SIME3

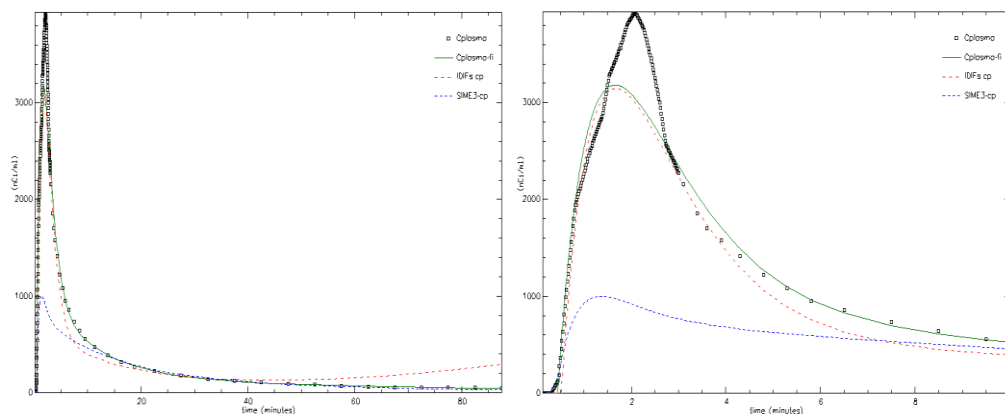


FIGURA 89 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE PER IL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE: IDIFs(ROSSO), SIME3(BLU, I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE.

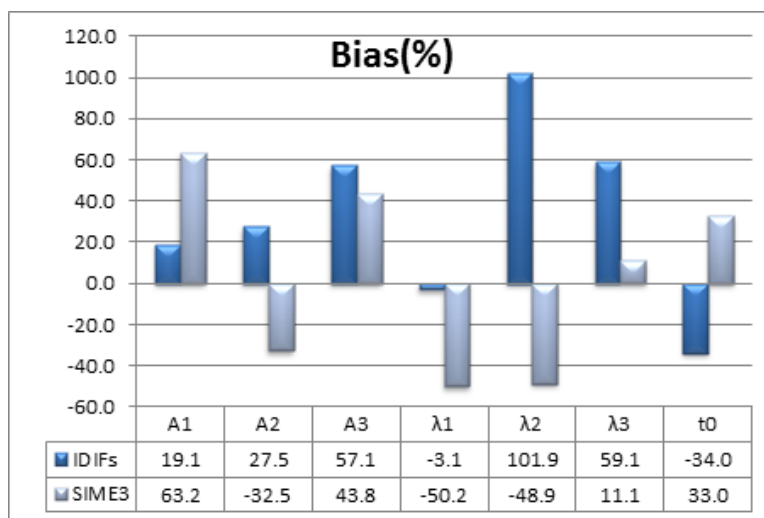


FIGURA 90 – MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG PER DESCRIVERE LE CURVE IDIFs E LA CURVA PLASMATICA STIMATA CON SIME3, CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE

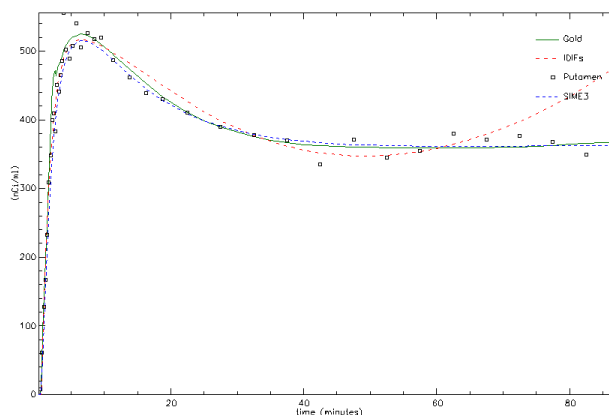


FIGURA 91 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE PUTAMEN DEL SOGGETTO 5 DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIFs, E LA CURVA PLASMATICA OTTENUTA CON IL METODO SIME3

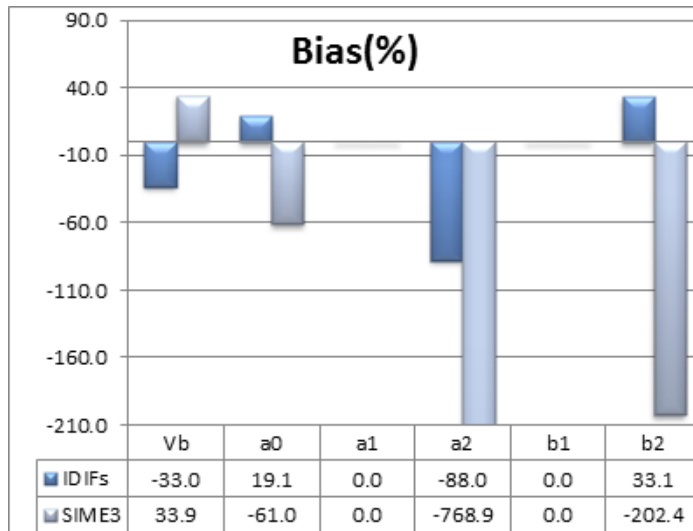


FIGURA 92 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE STIMATI CON I METODI SIME E IDIFs, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI. IL VALORE PARI A 0 DEI PARAMETRI A1 E B1 NON INDICA IN QUESTO CASO UNA STIMA OTTIMA, MA È LEGATO ALL'ELIMINAZIONE DI UN COMPARTIMENTO

1.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

L'utilizzo della curva IDIFs, per questo tracciante, risulta sconveniente sotto tutti i punti di vista rispetto all'utilizzo della tecnica SIME3. Difatti, la curva plasmatica risulta essere caratterizzata da un picco più basso di quello ottenibile da SIME3, già basso di per sé, e da una coda più elevata di quella fisiologica (figura 93).

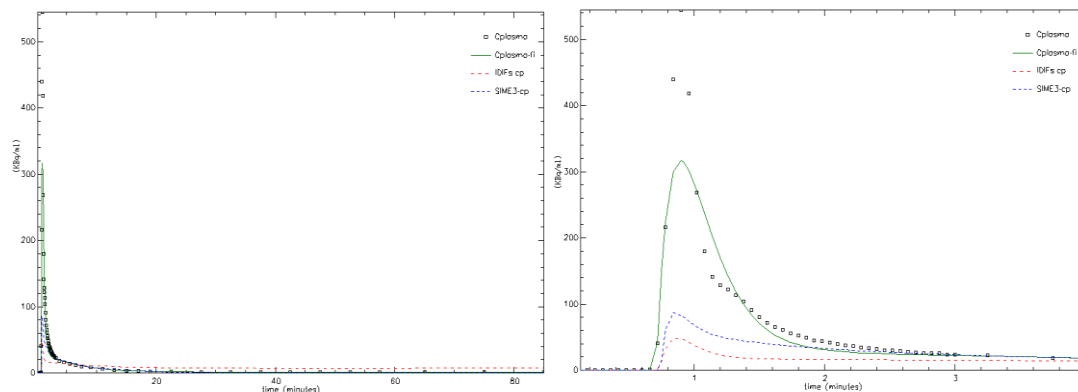


FIGURA 93 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE PER IL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$: IDIFs(ROSSO), SIME3(BLU), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE

Valutando, però, il bias medio dei parametri dei soggetti (figura 94), si nota come i parametri relativi alle curve IDIFs siano più simili a quelli del gold standard rispetto ai parametri relativi alle curve SIME3.

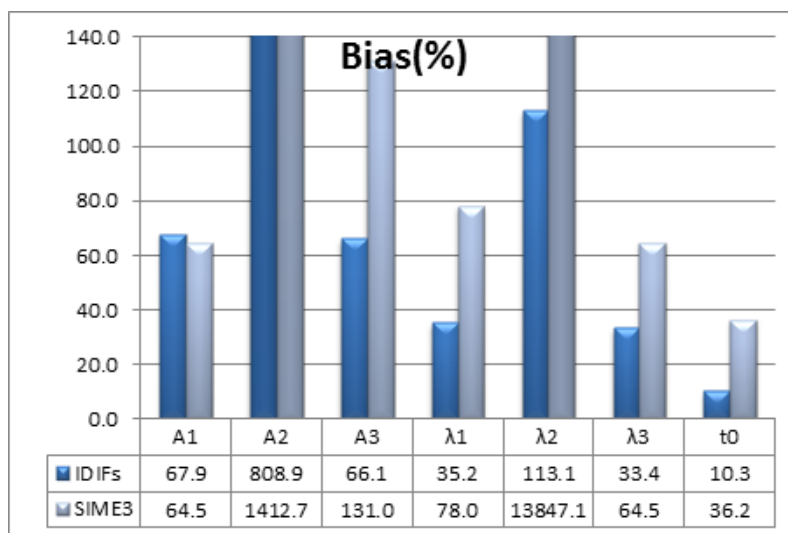


FIGURA 94 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG PER DESCRIVERE LE CURVE IDIFs E LA CURVA PLASMATICA STIMATA CON SIME3, CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

Inoltre, nel caso del soggetto 2414, l'utilizzo dei campioni per scalare la curva arteriale con il metodo di Chen ha portato alla stima di una curva plasmatica assolutamente non fisiologica (figura 43 pagina 56). Ciò rivela la grossa differenza che interviene tra le tecniche IDIF e SIME: a parità di campioni ematici collezionati: con il metodo IDIFs, infatti, si è ottenuta una plasmatica non fisiologica e per nulla affidabile per il processo di stima dei parametri del modello compartimentale. Mentre, con il metodo SIME3 si è

riuscita a ricavare, seppur con grosse lacune a livello di picco, una curva plasmatica dall'andamento fisiologico che permette di stimare i parametri del modello compartimentale. I parametri stimati con il metodo SIME3, però, non risultano avere una precisione ed un bias tali da renderli affidabili. È da indagare se ciò sia dovuto soprattutto alle limitazioni del modello di Feng per la stima della curva plasmatica.

Considerando il soggetto 2480, per il quale è stato possibile eseguire le stime del modello compartimentale anche con la curva IDIFs, si osservano coefficienti di variazione minori di quelli osservati per i parametri stimati con SIME3 (CV intorno al 20% per le stime con IDIFs, CV tra il 20% ed il 60% per le stime con SIME3).

A livello di bias, risulta che le stime del modello compartimentale più simili a quelle del gold standard siano quelle ottenute con SIME3. (figura 95)

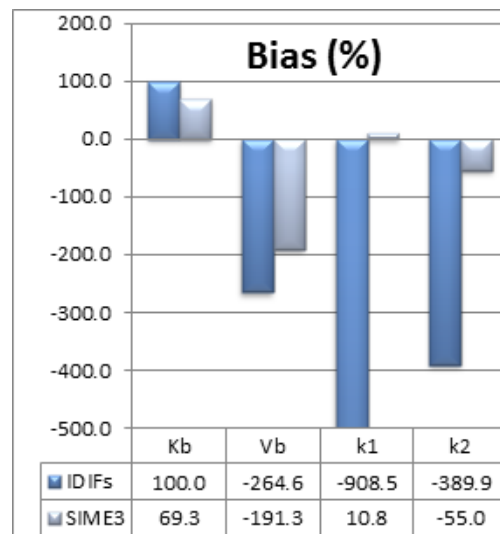


FIGURA 95 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ STIMATI CON I METODI SIME E IDIFs, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI.

Anche dal punto di vista del fit delle TAC delle ROI (figura 96) risulta preferibile il metodo SIME3, in quanto l'utilizzo della curva IDIFs porta a sottostimare il picco e la prima fase discendente, per poi leggermente sovrastimare la coda.

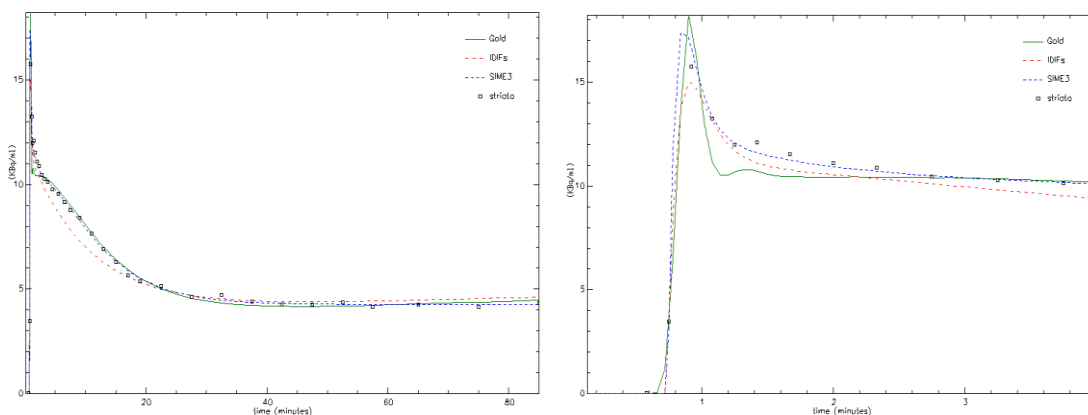


FIGURA 96 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE STRIATO DEL SOGGETTO 2480 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIFs, E LA CURVA PLASMATICA OTTENUTA CON IL METODO SIME3

1.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

A esclusione del soggetto 4028, entrambi i metodi portano a stimare picchi della curva plasmatica molto simili tra loro. Nel caso del soggetto 4028, invece, la curva IDIFs risulta assumere un valore molto più elevato. Differenze maggiori si incontrano a livello della coda, dove la curva IDIFs risulta assumere valori più elevati di quelli di gold standard e SIME3, praticamente indistinguibili.

Nel soggetto 4088, però, la curva plasmatica ricavata da SIME3 presenta dei valori negativi negli istanti iniziali, precedenti il picco, che si ripercuotono sulla stima delle TAC delle ROI, che presentano valori negativi negli stessi punti (figura 97 e figura 99).

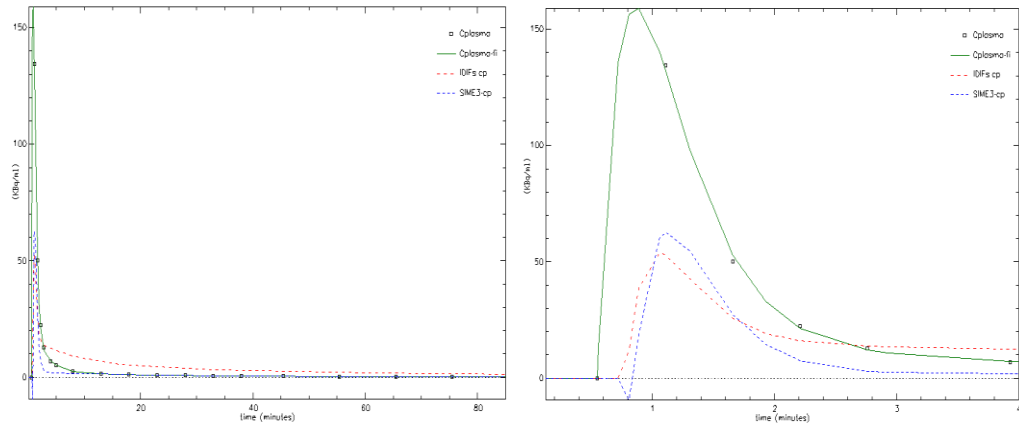


FIGURA 97 - CONFRONTO TRA LE CURVE PLASMATICHE PER IL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$: IDIFs(ROSSO), SIME3(BLU), I CAMPIONI RICAVATI INVASIVAMENTE DALL'ARTERIA (CPLASMA, NERO) ED IL LORO FIT (CPLASMA FIT, VERDE). A SINISTRA: LA CURVA INTERA; A DESTRA: IL PARTICOLARE DEI PRIMI 10 MINUTI DI SCANSIONE

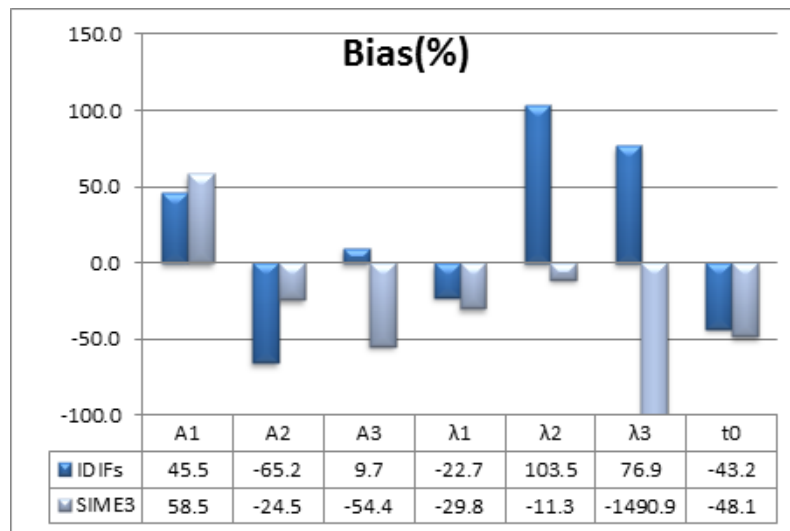


FIGURA 98 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG PER DESCRIVERE LE CURVE IDIFs E LA CURVA PLASMATICA STIMATA CON SIME3, CALCOLATA PER TUTTI I SOGGETTI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

Le precisioni dei parametri del modello compartimentale risultano essere molto simili tra le due tecniche. La differenza maggiore si nota nella stima del parametro k_4 , che assume spesso valori negativi non fisiologici nella stima con la curva IDIFs. Per quanto riguarda il bias, risulta che le stime più vicine a quelle del gold standard siano quelle ottenute con il metodo SIME3 (figura 100). In entrambi i casi si rileva un valore del parametro V_b estremamente diverso da quello stimato con il gold standard (bias di oltre il 1000%), che suggerisce che fissando il dato parametro potrebbero migliorare anche le stime relative agli altri parametri.

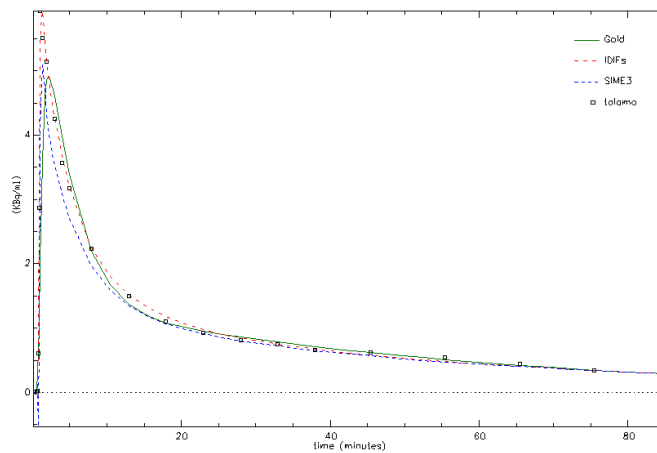


FIGURA 99 - FIT DELLA TAC DELLA REGIONE TALAMO DEL SOGGETTO 4088 DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ UTILIZZANDO COME FUNZIONI D'INGRESSO CPLASMA, CPLASMA FIT, IDIFs, E LA CURVA PLASMATICA OTTENUTA CON IL METODO SIME3

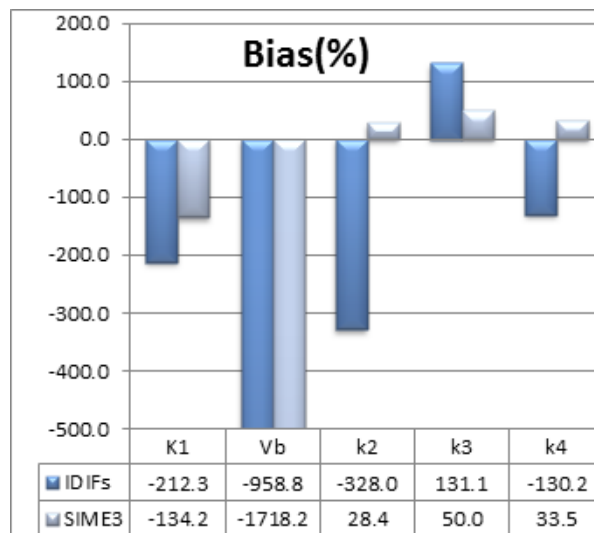


FIGURA 100 - MEDIA DEI BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ STIMATI CON I METODI SIME E IDIFs, CALCOLATA PER TUTTE LE REGIONI E TUTTI I SOGGETTI.

CAPITOLO 5

SIME SU DATI SIMULATI

Dall'applicazione del metodo SIME sui dati reali sono state individuate una serie di problematiche. Si rileva, infatti, nelle stime dei parametri del modello compartimentale di una stessa regione, la presenza contemporanea di parametri dal bias estremamente elevato e di parametri dal bias ottimale, alla cui combinazione corrisponde un fit perfetto.

Esemplare è inoltre il caso della stima dei parametri compartimentali per il tracciante [L-¹¹C]-leucine con il metodo SIMEcp. In questo caso, infatti, è stato necessario eliminare un compartimento affinché il processo di stima potesse convergere su stime fisiologiche. Le stime dei parametri rimanenti, però, sono risultate essere estremamente simili a quelle del gold standard, come anche il fit risultante.

Questi problemi sembrano essere causati non dal metodo SIME in sé, ma dall'incapacità del modello di Feng di ricostruire le misure arteriali. È evidente, infatti, che anche quando questo modello viene applicato al di fuori del metodo SIME, per modellizzare le concentrazioni plasmatiche (Cplasma fit), il fit non risulta soddisfacente, in quanto porta a sottostimare il picco.

Con riferimento sempre al caso dell'eliminazione di un compartimento per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, l'attribuzione della colpa al modello di Feng è supportata dal fatto che lo stesso evento si verifici con l'uso di Cplasma fit per la stima dei parametri del modello compartimentale.

Si è dunque deciso di intraprendere uno studio di simulazione, costruito in modo tale da valutare le performance della tecnica SIME, contenendo allo stesso tempo l'effetto dell'incompleta modellizzazione del metodo di Feng.

MATERIALI E METODI

Per lo studio di simulazione si sono volute esaminare tre differenti tipologie di modello compartimentale. Si sono quindi presi in considerazione i tre data set considerati nello studio. Per ciascuno di essi, sono stati generati dei dati simulati, previa definizione dei parametri dei modelli tessutali e plasmatici.

Per la generazione delle TAC tessutali, per ogni data set, si è deciso di utilizzare i parametri corrispondenti alle medie, per ogni regione, dei parametri ottenuti nei tre soggetti reali con il gold standard.

Per la generazione delle curve plasmatiche, invece, si sono utilizzati i parametri corrispondenti alle medie dei parametri del modello di Feng stimati per ciascun soggetto dal fit della curva plasmatica reale.

Le curve così generate risultano avere un andamento ideale, privo di errore. Per simulare l'apparato sperimentale, tali curve sono state perturbate, con riferimento alle leggi di errore da cui sono considerati normalmente affetti i dati.

1. PERTURBAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA

Nella misura della curva plasmatica si rileva un errore di tipo poissoniano, la cui deviazione standard è:

$$SD_p(t) = \sqrt{\varepsilon \cdot C_p(t)} \quad \varepsilon = 0.25 \quad (30)$$

Dove ε è un fattore di scala usualmente calcolato a posteriori nei processi di stima, qui fissato arbitrariamente al valore di 0.25, per tutti e tre gli apparati sperimentali.

In figura 101 viene riportato un esempio di come venga perturbata una curva di concentrazione plasmatica. In questo caso è mostrato il picco relativo al tracciante $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$. La linea continua rappresenta la curva plasmatica pura, mentre i campioni rappresentano la curva perturbata.

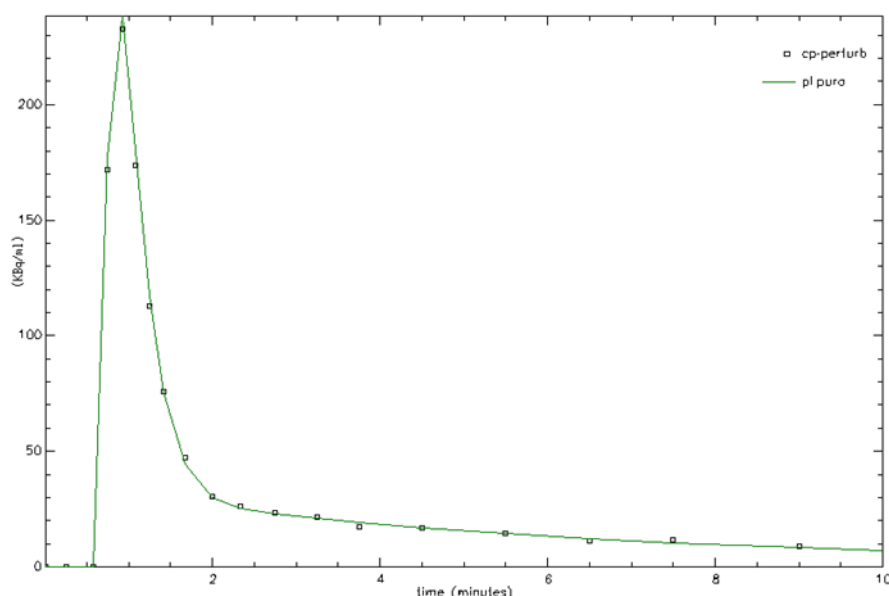


FIGURA 101- PERTURBAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA, $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$, PARTICOLARE DEL PICCO

2. PERTURBAZIONE DELLA CURVA TESSUTALE

Le curve tessutali ottenute dai traccianti [¹¹C]WAY-10065 e [¹¹C]SCH442416 sono affette da un errore la cui deviazione standard assume il valore riportato dall'equazione 17.

$$SD_t(t) = \gamma \cdot \sqrt{\frac{C_{tessutale}(t)}{durata(t)}} \quad \gamma = 0.2$$

Dove t sono i tempi di emiscansione, e $durata$ è un vettore contenente le durate degli intervalli di scansione. Per definire il valore di SD_t è necessario definire il parametro γ , fattore di scala usualmente calcolato a posteriori nei processi di stima (equazione 11). Il valore che è stato qui utilizzato è una media dei fattori di scala restituiti dalle stime del gold standard.

Per le curve tessutali ottenute invece dal [¹¹C]-leucine, il valore della deviazione standard che descrive l'errore di misura è descritto dall'equazione 10 qui riportata

$$SD_t(t) = \gamma \cdot \sqrt{\frac{C_{tessutale}(t) \cdot e^{k \cdot t}}{durata(t)}} \quad \begin{matrix} k = 0.034 \\ \gamma = 0.5 \end{matrix}$$

Dove k rappresenta la costante di decadimento del ¹¹C.

In figura 102 è riportato un esempio di perturbazione della TAC della regione putamen del tracciante [L-¹¹C]-leucine.

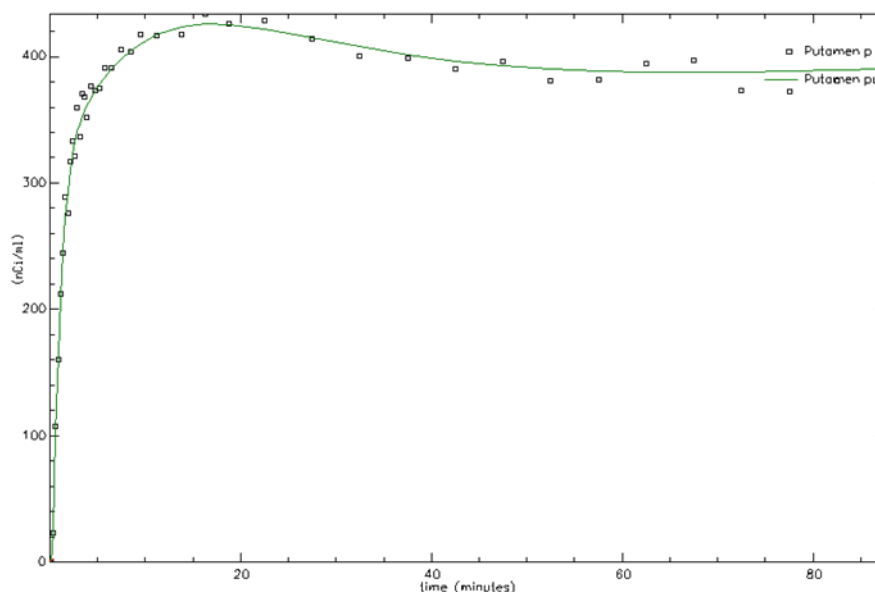


FIGURA 102 - PERTURBAZIONE DELLA CURVA TESSUTALE DELLA REGIONE PUTAMEN DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE

L'implementazione del metodo SIME su questi dati è stata effettuata adottando diversi tipi di approcci, in maniera del tutto analoga a quanto effettuato per i dati reali. Tali approcci variano tra di loro per il numero di campioni ematici utilizzati come riferimento per la stima della curva plasmatica. In questo modo è possibile capire come l'utilizzo di campioni ematici possa influire nel processo di stima.

Il primo approccio ha previsto l'utilizzo di tutti i campioni ematici a disposizione (l'intera Cplasma), capaci di ricostruire da soli l'intera curva plasmatica. Questo permette di conoscere la validità della tecnica in condizioni ideali, essendo già nota la forma di tale curva.

Il secondo approccio ha previsto l'utilizzo di tre campioni ematici, prelevati rispettivamente a 16, 40, 90 minuti. Questo rispecchia l'apparato sperimentale tipico, che ha permesso, per altri tipi di tracciante, una buona stima dei parametri. Si noti come i campioni considerati siano tutti posti nella parte finale della curva, posizione che, come già detto, offre molteplici vantaggi. La ricostruzione del picco dovrà essere effettuata quindi a opera esclusiva del programma, senza che questo abbia altri riferimenti forniti dal campionamento.

Il terzo approccio prevede che non venga utilizzato nessun campione ematico. Questo permette di valutare le performance della tecnica nella condizione dell'apparato sperimentale ideale che si va ricercando, ovvero dove non sussista la necessità di effettuare alcun campionamento invasivo sul paziente.

Per valutare le performance dei metodi utilizzati, verranno effettuate sia investigazioni di tipo visivo sui fit ottenuti, sia si farà riferimento agli indici di bias, ai coefficienti di variazione dei parametri ottenuti, ed alla correlazione tra i parametri ottenuti con il metodo qui descritto ed i parametri ottenuti con il gold standard.

RISULTATI

La simulazione relativa al tracciante [L-¹¹C]-leucine è stata possibile solo con l'utilizzo di tutti i campioni ematici. A causa dell'elevata sensibilità del modello al rumore ed all'elevato numero di parametri da stimare, il processo di stima non riesce a convergere nei casi in cui vengono utilizzati solo tre campioni o nessun campione ematico.

Per quanto riguarda il tracciante [¹¹C]SCH442416, non è stato possibile effettuare la simulazione senza l'ausilio di campioni ematici, in quanto il processo di stima non riesce a convergere.

Il tracciante [¹¹C]WAY-10065 è l'unico per cui si è riuscita ad effettuare la stima con tutti e tre i metodi.

1. STIMA DELLA CURVA PLASMATICA

La stima SIME sui dati simulati, con l'utilizzo dei campioni relativi alla plasmatica intera, permette di ottenere una curva plasmatica del tutto comparabile con quella reale. Le precisioni ed i bias dei parametri risultano essere generalmente ottimi: i coefficienti di variazione risultano essere in generale inferiori al 10%, i bias risultano essere inferiori al 10%. È fatta eccezione per uno dei termini esponenziali relativi alla stima con il tracciante [¹¹C]SCH442416, in cui il coefficiente λ_2 risulta essere negativo (tabella 23 e figura 107).

La stima effettuata con l'ausilio di soli tre campioni estratti nella parte finale della curva permette di approssimare ottimamente l'andamento della coda, ma non quello del picco, che anche nei casi simulati, come visto per i casi reali, presenta un picco sottostimato.

La stima effettuata senza l'ausilio di campioni, risultata possibile solo nella simulazione relativa al tracciante [¹¹C]WAY-10065, porta a stimare coefficienti λ molto simili a quelli stimati con l'utilizzo di tre campioni (figura 110 e tabella 24). Le stime delle ampiezze dei termini esponenziali, invece, risultano assumere valori e precisioni generalmente molto peggiori (bias oltre il 200% e CV a 54335900%), che rispecchiano il fatto che la reale curva plasmatica non riesca a venir bene approssimata a livello di picco (figura 109).

1.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

La simulazione relativa al tracciante [L-¹¹C]-leucine è stata possibile solo con l'utilizzo di tutti i campioni ematici. A causa dell'elevata sensibilità del modello al rumore ed all'elevato numero di parametri da stimare, il processo di stima non riesce a convergere nei casi in cui vengano utilizzati solo tre campioni o nessun campione ematico.

Vengono quindi mostrati, di questo tracciante, solo i risultati relativi alla stima SIME dei dati simulati con l'utilizzo di tutti i campioni ematici a disposizione.

In tabella 22 vengono riportati i parametri della curva plasmatica stimata.

| | reale | stimato | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|--|-----------|-----------|----------|-------|----------|
| A1 (nCi·ml⁻¹·min⁻¹) | 6266.5215 | 6201.1148 | ±26.3391 | 0.4 | 1.0 |
| A2 (nCi·min⁻¹) | 317.4120 | 325.1789 | ±11.6149 | 3.6 | -2.4 |
| A3 (nCi·min⁻¹) | 1023.6459 | 1053.9548 | ±23.0528 | 2.2 | -3.0 |
| λ_1 (min⁻¹) | 0.8826 | 0.8830 | ±0.0041 | 0.5 | 0.0 |
| λ_2 (min⁻¹) | 0.0150 | 0.0152 | ±0.0005 | 3.5 | -1.3 |
| λ_3 (min⁻¹) | 0.1035 | 0.1081 | ±0.0037 | 3.4 | -4.5 |
| t0 (min) | 0.3214 | 0.3192 | ±0.0007 | 0.2 | 0.7 |

TABELLA 22 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA SIMULATA RELATIVA AL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE

A questi parametri corrispondono i fit mostrati in figura 103.

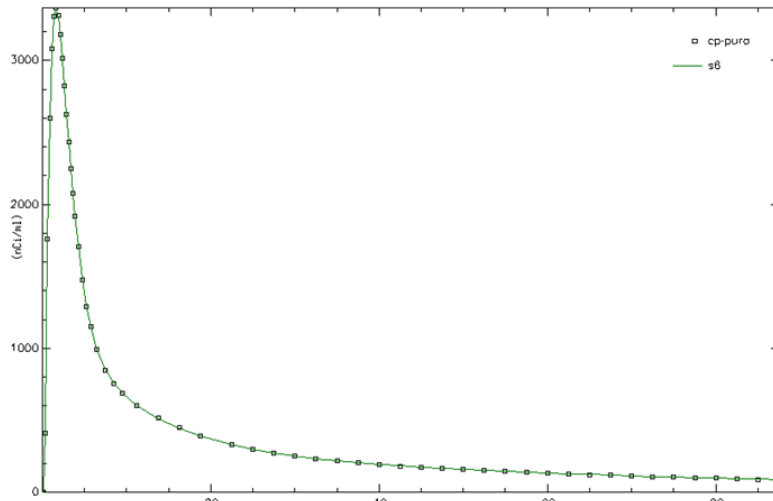


FIGURA 103 - FIT DELLA CURVA PLASMATICA OTTENUTA CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI SUI DATI SIMULATI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE

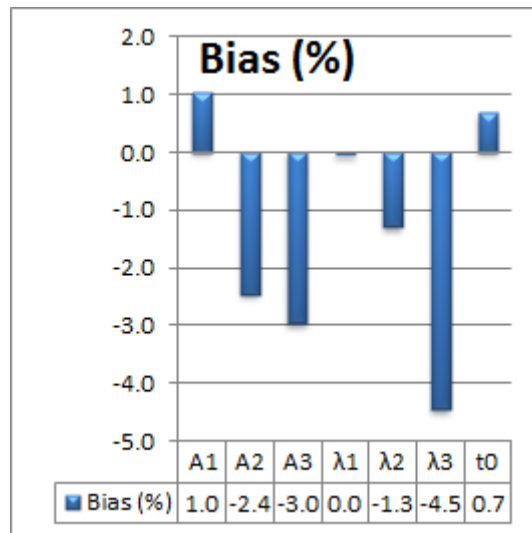


FIGURA 104 - BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA SIMULATA RELATIVA AL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE.

1.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

Non è stato possibile effettuare la simulazione senza ausilio di campioni ematici per il tracciante $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$, in quanto il processo di stima non riesce a convergere. Sono qui riportati i valori dei parametri della curva ematica stimata con l'utilizzo di tutti i campioni ematici e con l'utilizzo di soli tre campioni a 16, 40, 90 minuti.

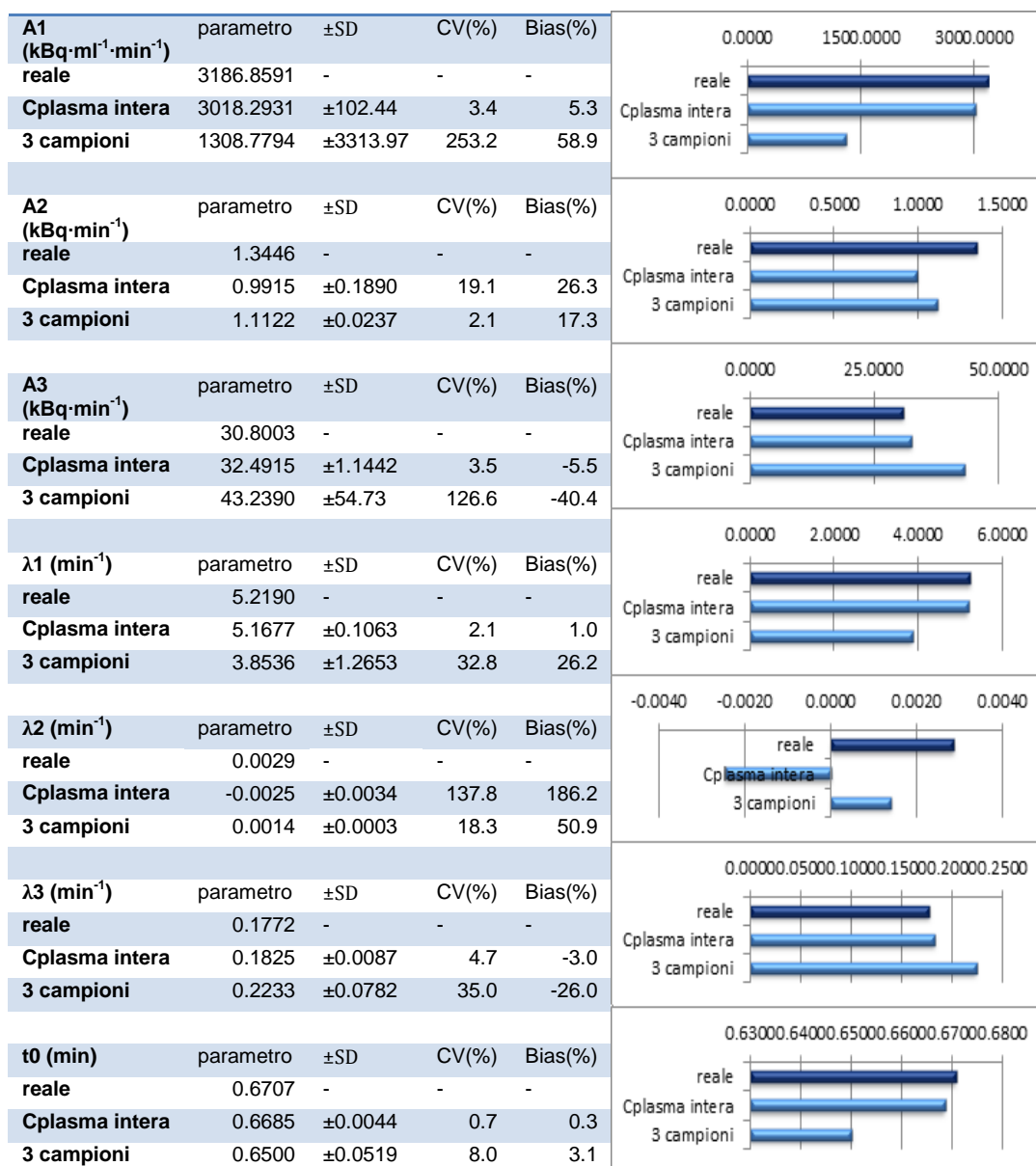


TABELLA 23 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA SIMULATA RELATIVA AL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE E DI SOLI TRE CAMPIONI.

FIGURA 105 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

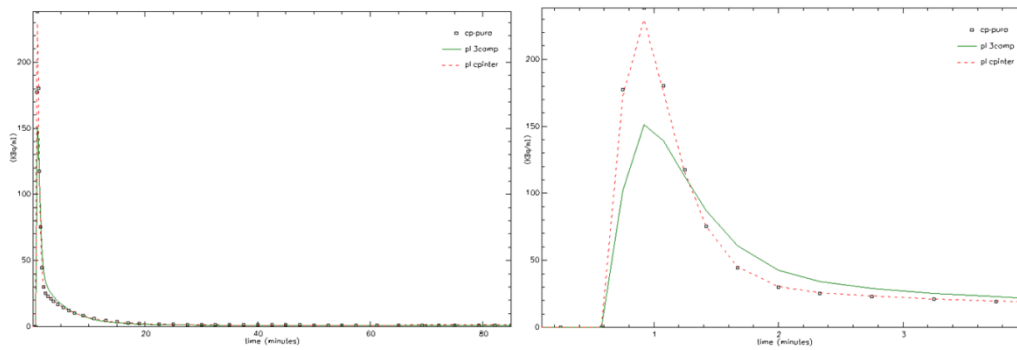


FIGURA 106 – CONFRONTO TRA I FIT DELLA CURVA PLASMATICA OTTENUTI CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI (ROSSO) E QUELLA OTTENUTA CON L'UTILIZZO DI SOLI TRE CAMPIONI EMATICI (VERDE), SUI DATI SIMULATI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

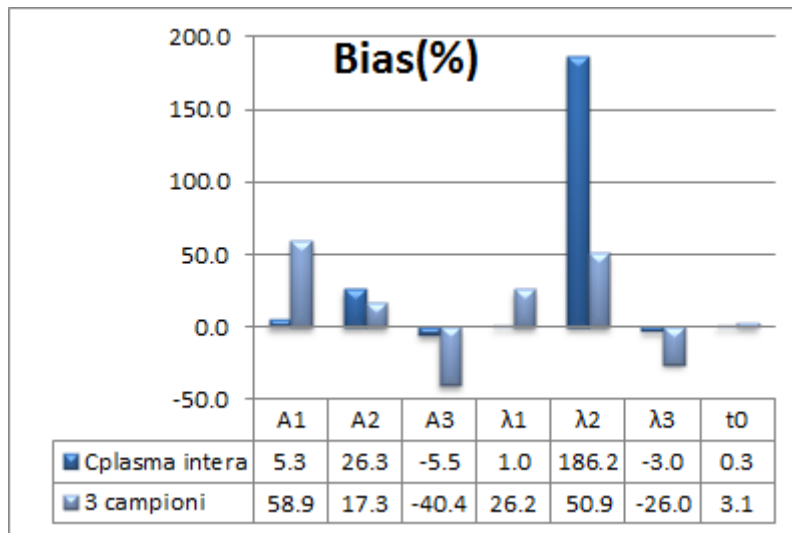


FIGURA 107 - BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA SIMULATA RELATIVA AL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE E CON L'UTILIZZO DI SOLI TRE CAMPIONI.

1.3. $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

È l'unico tracciante per cui si è riuscita ad effettuare la stima con tutti i tre metodi. Vengono qui riportati i valori dei parametri relativi alle curve plasmatiche ottenute.

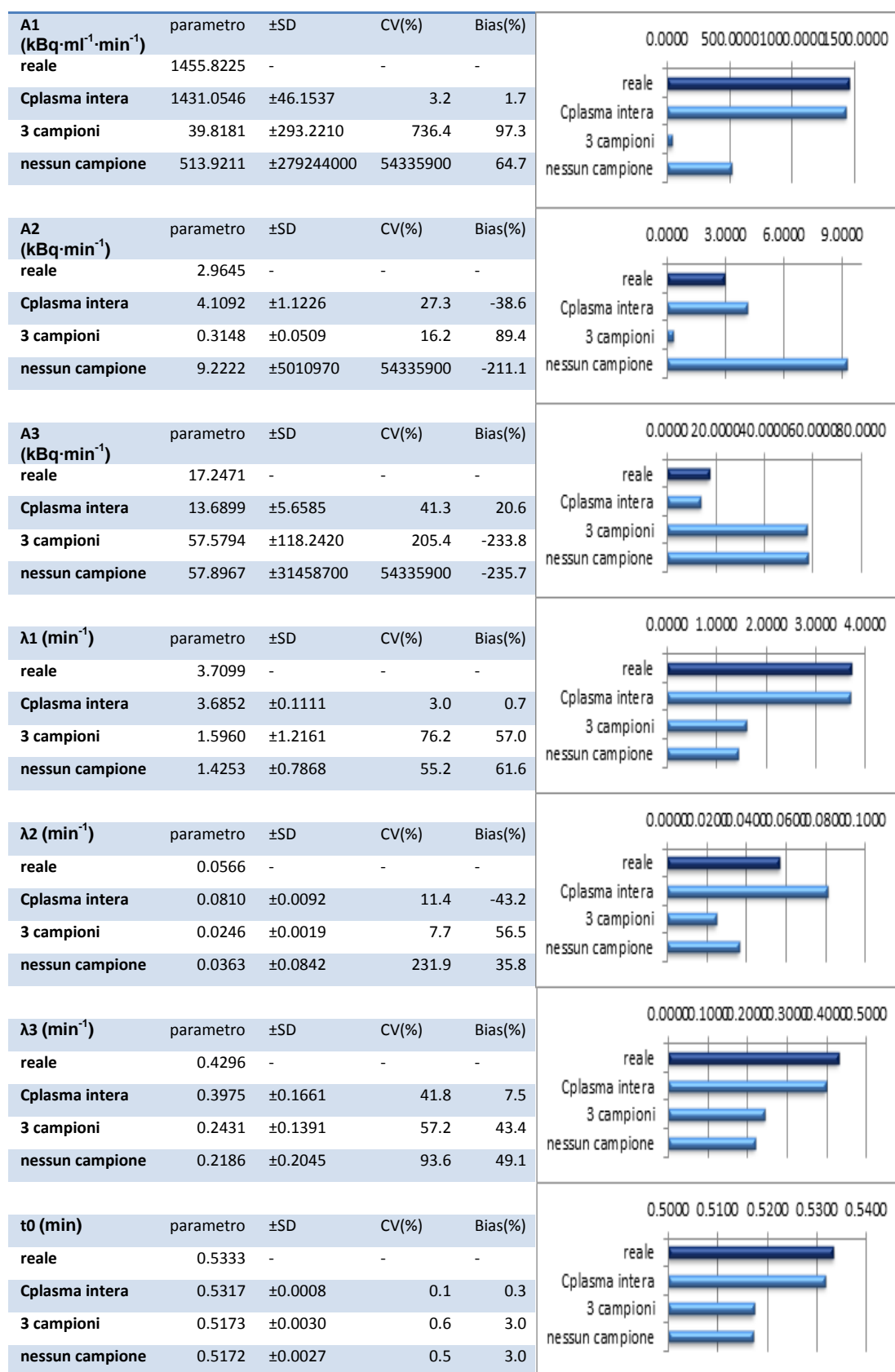


TABELLA 24 – STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA SIMULATA RELATIVA AL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE, CON L'UTILIZZO DI SOLI 3 CAMPIONI EMATICI, E CON L'UTILIZZO DI NESSUN CAMPIONE

FIGURA 108 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

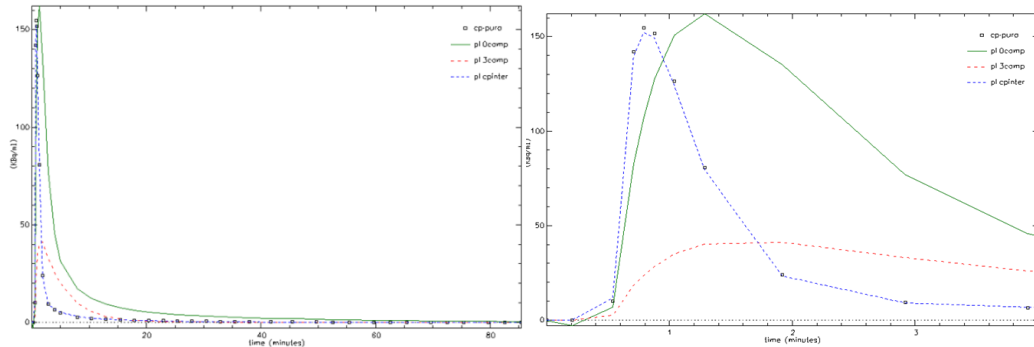


FIGURA 109 - CONFRONTO TRA I FIT DELLA CURVA PLASMATICA OTTENUTI CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI (BLU), QUELLA OTTENUTA CON L'UTILIZZO DI SOLI TRE CAMPIONI EMATICI (ROSSO), E QUELLA OTTENUTA CON L'UTILIZZO DI NESSUN CAMPIONE EMATICO (VERDE), SUI DATI SIMULATI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

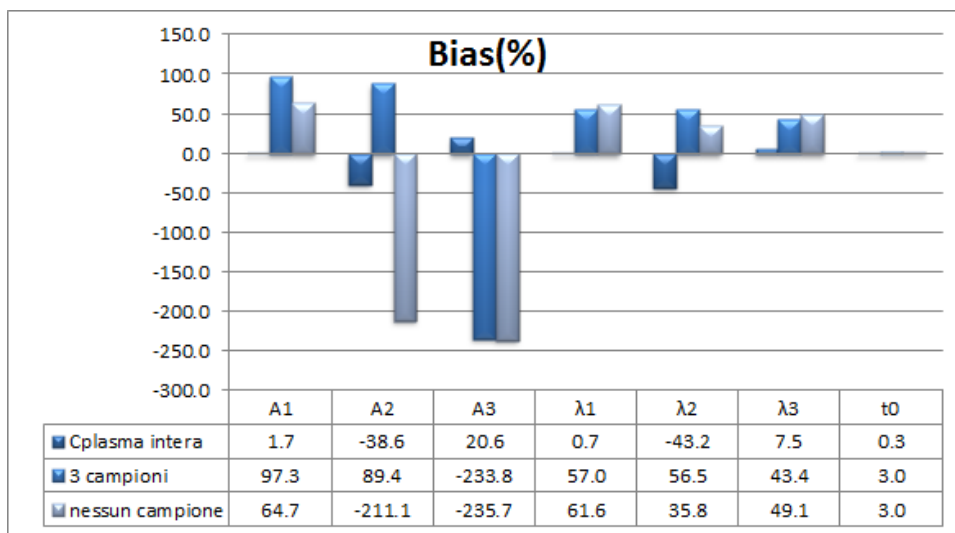


FIGURA 110 - BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA SIMULATA RELATIVA AL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE ,CON L'UTILIZZO DI SOLI TRE CAMPIONI, E CON L'UTILIZZO DI NESSUN CAMPIONE

2. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE

Per tutti i metodi si riscontrano coefficienti di variazione estremamente elevati (nell'ordine di grandezza del 1000%), tranne in alcune regioni relative al tracciante [¹¹C]WAY-10065 e nel caso del tracciante [¹¹C]SCH442416, dove però si è riscontrato un maggiore errore nell'approssimazione della curva plasmatica, con il coefficiente λ_2 che ha assunto un valore negativo.

La stima effettuata con l'utilizzo dei campioni relativi alla plasmatica intera permette di ottenere delle stime e dei fit che approssimano perfettamente quelli reali.

Caso a sé è rappresentato dal tracciante [L-¹¹C]-leucine. In questo caso, si nota che i CV maggiori si ottengono quasi esclusivamente in corrispondenza di ROI in cui i coefficienti b_1 e b_2 delle esponenziali assumono valori molto simili. È come se il processo di stima volesse eliminare la presenza di un compartimento reversibile. Si riscontrano, inoltre, dei bias estremamente elevati per i parametri a_1 e a_2 (intorno al 1000%).

La stima effettuata con l'ausilio di tre campioni, in generale, porta ad ottenere i bias peggiori dei tre metodi considerati. L'errata stima della curva plasmatica si ripercuote sull'errata stima delle TAC tessutali, con la conseguente stima di un picco più basso di tutti gli altri metodi nel caso del tracciante [¹¹C]WAY-10065, più alto, invece, nel caso del tracciante [¹¹C]SCH442416. In entrambi i traccianti, il parametro che è stimato con bias e CV peggiore risulta essere V_b . Si suppone quindi che, considerandolo come parametro fisso durante il processo di stima, sia possibile migliorare le stime ottenute, anche relative alla curva plasmatica.

La stima effettuata senza l'ausilio di campioni porta ad avere dei bias migliori di quelli ottenibili dalla stima con tre campioni. Tuttavia, si riscontrano dei coefficienti di variazione estremamente elevati per i parametri K_1 e V_b (54335900%). Anche in questo caso, si suppone che considerando il parametro V_b come fisso, durante il processo di stima, sia possibile migliorare le stime ottenute, anche relative alla curva plasmatica. I fit delle TAC tessutali risultano essere migliori persino di quelli ottenuti utilizzando tutti i campioni ematici a disposizione.

2.1. [L-¹¹C]-LEUCINE

Vengono mostrati, per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, solo i risultati del modello compartimentale relativi alla stima SIME dei dati simulati con l'utilizzo di tutti i campioni ematici a disposizione. In particolare, vengono riportati i parametri relativi alla regione putamen.

| | Reale | stimato | ±SD | CV(%) | Bias (%) |
|--|--------|---------|-------------|-----------|----------|
| Vb | 0.0531 | 0.0533 | ±0.0006 | 1.2 | -0.5 |
| a0 (ml·g⁻¹·min⁻¹) | 0.0115 | 0.0113 | ±0.0012 | 10.8 | 1.7 |
| a1(ml·g⁻¹·min⁻¹) | 0.0100 | -0.1709 | ±13586.7000 | 7949240.0 | 1809.2 |
| a2(ml·g⁻¹·min⁻¹) | 0.0281 | 0.1914 | ±13586.7000 | 7099050.0 | -581.1 |
| b1(min⁻¹) | 0.0605 | 0.0666 | ±29.6238 | 44470.8 | -10.1 |
| b2(min⁻¹) | 0.1698 | 0.0659 | ±27.2758 | 41416.5 | 61.2 |

TABELLA 25 – STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA CURVA TESSUTALE SIMULATA RELATIVA ALLA REGIONE PUTAMEN DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE.

Per i risultati relativi a questo tracciante si notano alcuni CV estremamente elevati, come possibile valutare dalla tabella 25. In particolare, si nota che i CV maggiori si ottengono quasi esclusivamente in corrispondenza di ROI in cui i coefficienti b_1 e b_2 delle esponenziali assumono valori molto simili. È come se il processo di stima volesse eliminare la presenza di un compartimento reversibile, cosa che era successa anche con i dati non simulati. Si riscontrano, inoltre, dei bias estremamente elevati per i parametri a_1 , b_1 , a_2 (anche 1000%) e dei bias inferiori al 20% per i parametri V_b ed a_0 . (figura 112)

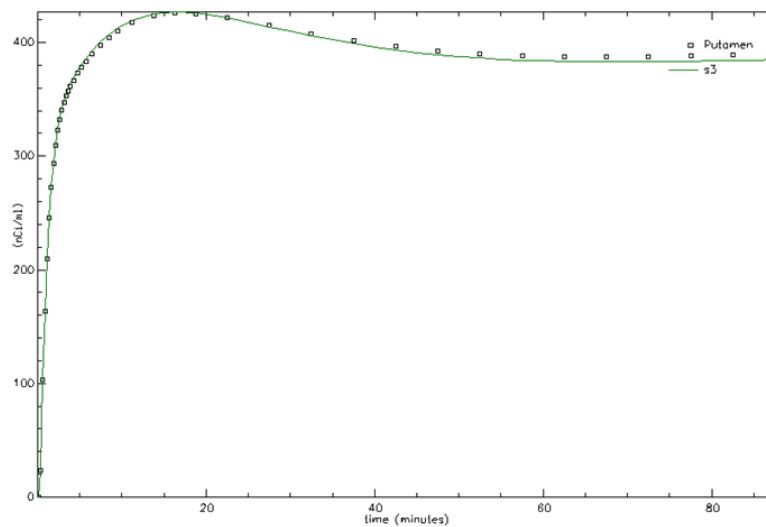


FIGURA 111 - FIT DELLA CURVA TESSUTALE DELLA REGIONE PUTAMEN OTTENUTA CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI SUI DATI SIMULATI DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE

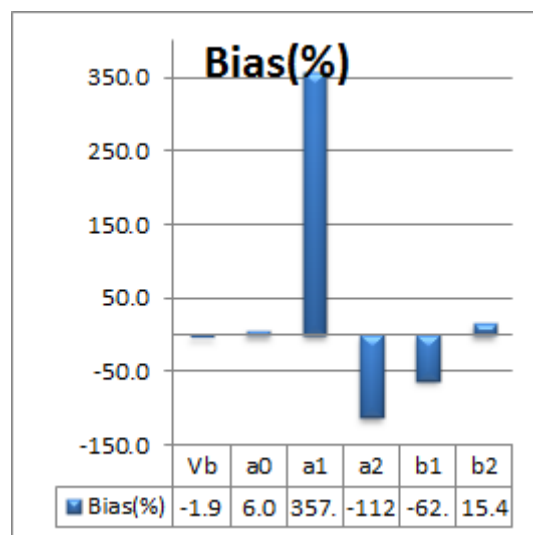


FIGURA 112 - BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA TESSUTALE SIMULATA RELATIVA ALLA REGIONE PUTAMEN DEL TRACCIANTE [L-¹¹C]-LEUCINE CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE

2.2. $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$

Vengono mostrati, per il tracciante $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$, solo i risultati del modello compartimentale relativi alla stima SIME dei dati simulati con l'utilizzo di campioni ematici. In particolare, vengono riportati i parametri relativi alla regione striato.

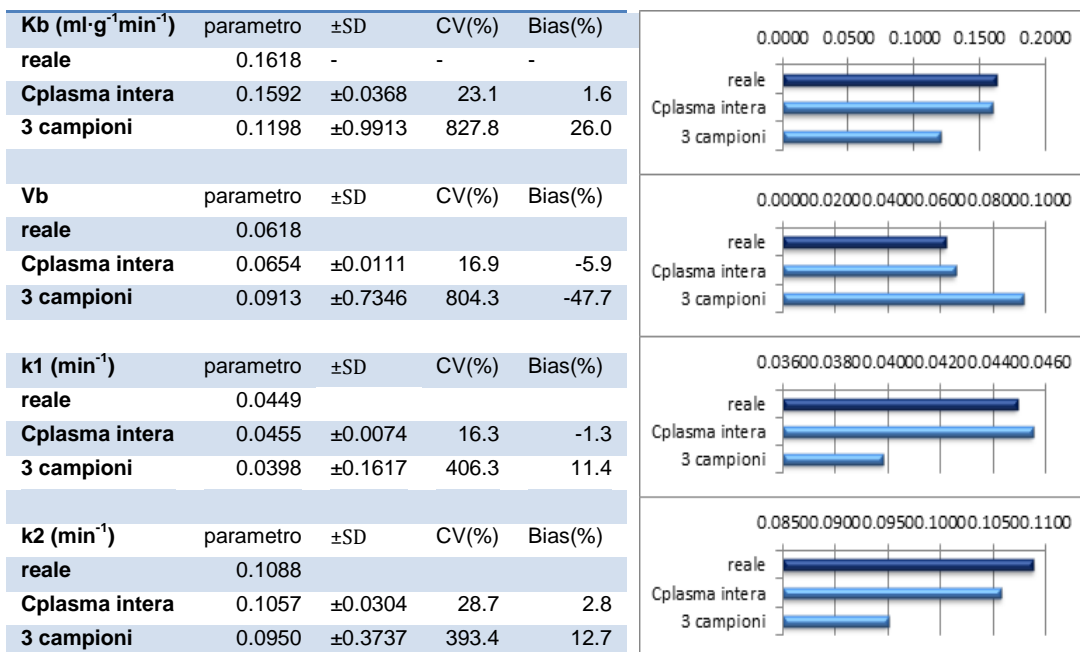


TABELLA 26 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA CURVA TESSUTALE SIMULATA RELATIVA ALLA REGIONE STRIATO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$ CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE E CON L'UTILIZZO DI SOLI TRE CAMPIONI

FIGURA 113 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

Si può notare come la stima con l'utilizzo di tre campioni comporti degli errori di approssimazione della curva tessutale rilevabili soprattutto in corrispondenza del picco di concentrazione, che risulta essere sovrastimato (figura 114).

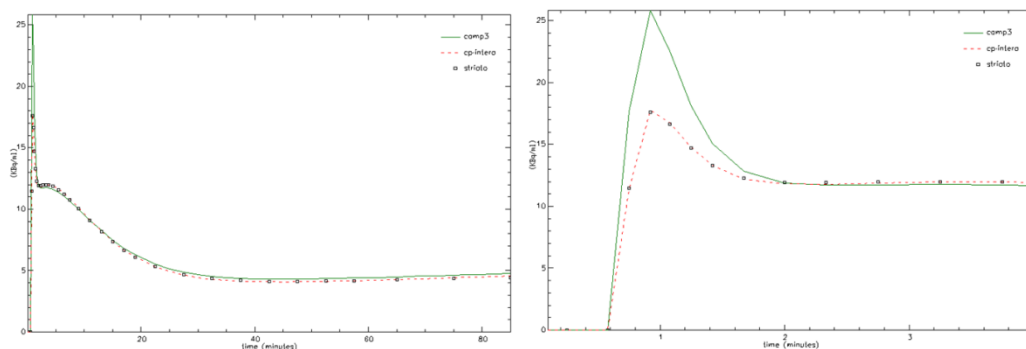


FIGURA 114 - FIT DELLA CURVA TESSUTALE DELLA REGIONE STRIATO OTTENUTA CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI E DI SOLI TRE CAMPIONI EMATICI SUI DATI SIMULATI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{SCH442416}$.

Si rilevano inoltre dei bias adeguati per i parametri k1 e k2, inferiori al 10%. Più distanti dai valori reali risultano invece essere i parametri Vb e Kb. (figura 115)

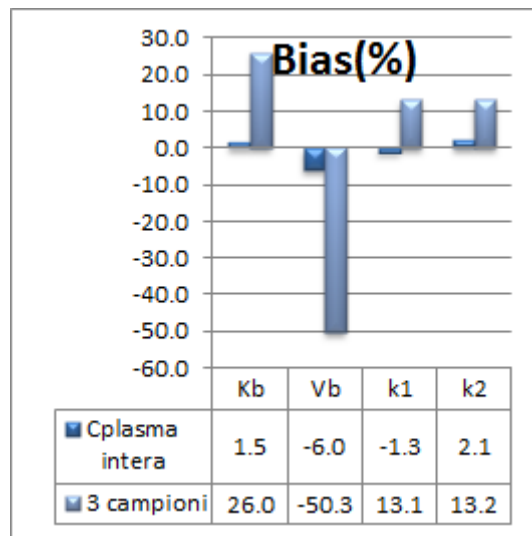


FIGURA 115 - BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA TESSUTALE SIMULATA RELATIVA ALLA REGIONE STRIATO DEL TRACCIANTE [11C]SCH442416 CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE E CON L'UTILIZZO DI SOLI TRE CAMPIONI

2.3. [¹¹C]WAY-10065

Vengono riportati i parametri relativi alla regione talamo stimati con i tre metodi considerati.

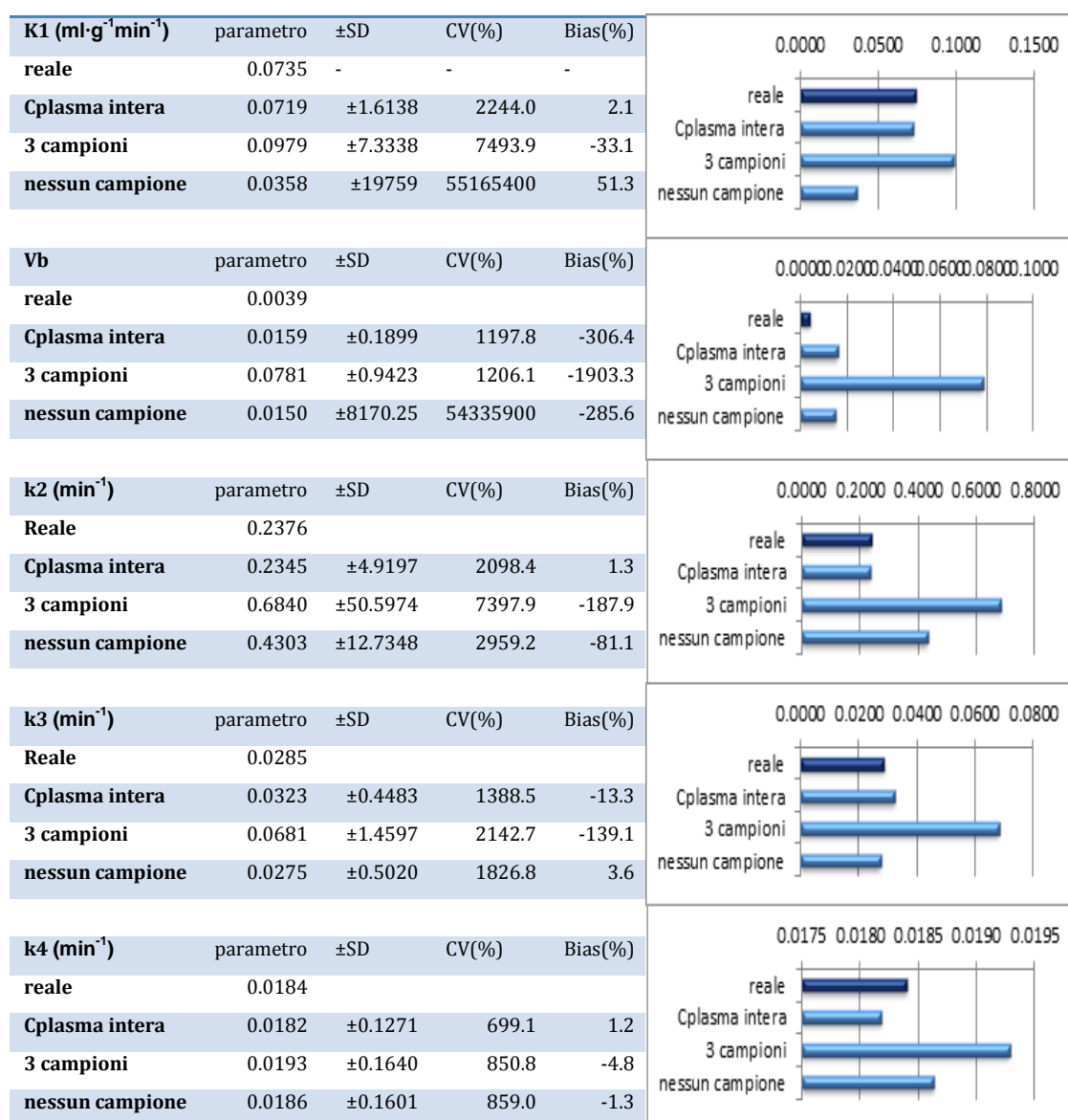


TABELLA 27 - STIMA DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE DELLA CURVA TESSUTALE SIMULATA RELATIVA ALLA REGIONE TALAMO DEL TRACCIANTE [¹¹C]WAY-10065 CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE, DI SOLI TRE CAMPIONI E DI NESSUN CAMPIONE

FIGURA 116 - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL VALORE DEI PARAMETRI OTTENUTI

La stima effettuata con l'utilizzo di tre campioni ematici porta a sottostimare il picco delle curve di concentrazione tessutale, come è possibile vedere in figura 117. Inoltre, si rilevano bias estremamente elevati per tutti i parametri (dal 100% al 1000%), a eccezione del parametro k4, che presenta bias inferiori al 10% (figura 118)

La stima effettuata senza l'ausilio di campioni porta ad avere dei bias migliori di quelli ottenibili dalla stima con tre campioni (al massimo si rileva un bias del 150%). Tuttavia, si riscontrano dei coefficienti di variazione estremamente elevati per i parametri K1 e Vb

(54335900%). Anche in questo caso, si suppone che considerando il parametro Vb come fisso, durante il processo di stima, sia possibile migliorare le stime ottenute, anche relative alla curva plasmatica. I fit delle TAC tessutali risultano essere migliori persino di quelli ottenuti utilizzando tutti i campioni ematici a disposizione.

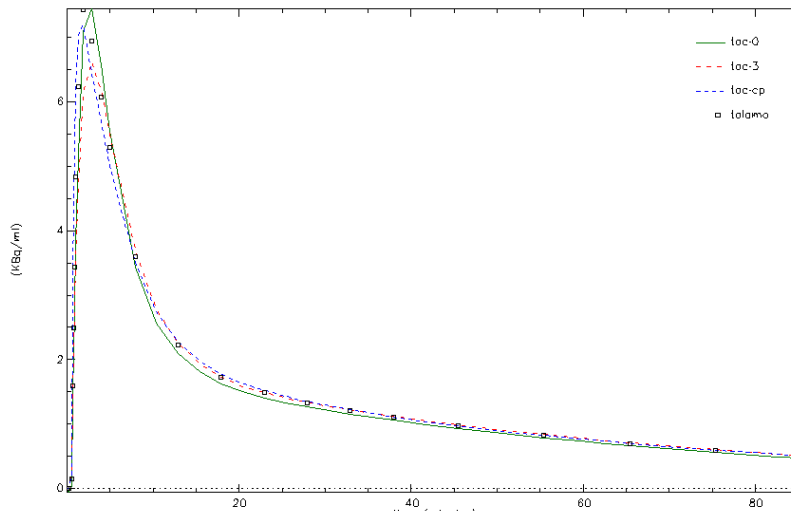


FIGURA 117 - FIT DELLA CURVA TESSUTALE DELLA REGIONE TALAMO OTTENUTA CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI, DI SOLI TRE CAMPIONI EMATICI, E DI NESSUN CAMPIONE EMATICO SUI DATI SIMULATI DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$

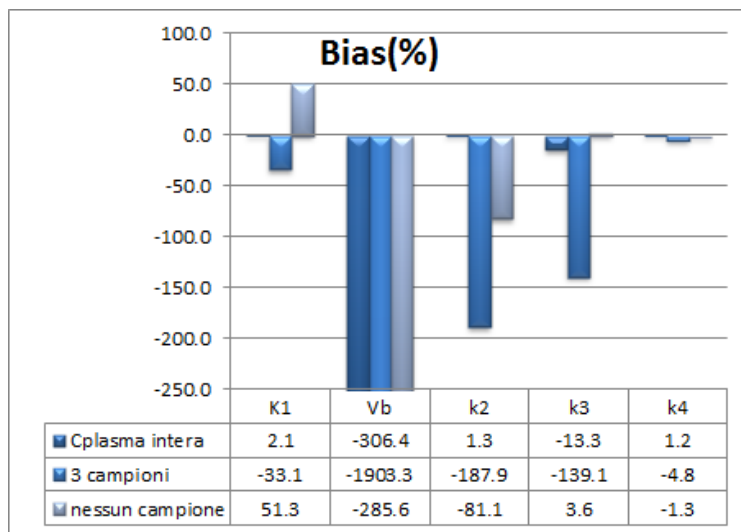


FIGURA 118 - BIAS DEI PARAMETRI DEL MODELLO DI FENG DELLA CURVA TESSUTALE SIMULATA RELATIVA ALLA REGIONE TALAMO DEL TRACCIANTE $[^{11}\text{C}]\text{WAY-10065}$ CON L'APPLICAZIONE DEL METODO SIME CON L'UTILIZZO DI TUTTI I CAMPIONI EMATICI A DISPOSIZIONE, DI SOLI TRE CAMPIONI, E DI NESSUN CAMPIONE

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE

IDIF

1. ESTRAZIONE DEI VOXEL ARTERIALI

L'estrazione con il metodo manuale, metodo adottato da (Chen, et al., 1998) permette, certamente, di selezionare le corrette zone ematiche, con una precisione che dipende dall'operatore.

L'estrazione con il metodo automatico basato sui valori di picco si è rivelato essere parimenti affidabile, rispetto al metodo manuale, nel caso dei traccianti [^{11}C]SCH442416 e [^{11}C]WAY-10065. Si è dimostrato, invece, limitato nel caso del tracciante [^{11}C]-leucine.

Per quanto riguarda il tracciante [^{11}C]-leucine, infatti, il metodo automatico ha portato alla selezione di voxel che presentano picchi elevati ma in istanti temporali non compatibili con l'istante di picco, il quale ha portato ad ottenere una curva che non presenta la caratteristica forma decrescente delle curve di concentrazione ematiche.

Una soluzione può consistere nel far selezionare i voxel dal metodo automatico sull'immagine somma piuttosto che sull'intera scansione PET, basandosi non più sul valore di picco ma sul valore del singolo voxel che compone l'immagine somma. In questo modo è possibile limitare la rumorosità dei voxel e restringere il campo di ricerca a quei voxel che presentano il picco entro i primi 3 minuti della scansione.

Un'altra soluzione può essere ricercare nella scansione PET imponendo che il tempo di picco non superi i 3 minuti.

L'estrazione con metodo automatico per il tracciante [^{11}C]SCH442416 porta a selezionare zone ematiche differenti rispetto a quelle selezionate con il metodo manuale. Ma le curve di concentrazione ricavate con i due metodi risultano essere molto simili. Nonostante questa somiglianza, però, la minima differenza che intercorre tra le due curve si ripercuote sull'approssimazione della curva plasmatica fornita dall'applicazione del metodo di Chen., visibile nell'analisi della variazione dell'errore restituito in base alla terna di campioni ematici utilizzati, dove comunque si rileva una certa correlazione tra i due metodi.

L'estrazione con metodo automatico per il tracciante [^{11}C]WAY-10065 ha portato alla selezione di zone ematiche del tutto comparabili a quelle selezionate dal metodo manuale. In questo, il metodo si è dimostrato riuscire a selezionare le zone ematiche in maniera più precisa di quanto non sarebbe in grado di fare un operatore. A parte per il soggetto 4021, le curve ematiche estratte da metodo manuale ed automatico risultano

essere equivalenti in termini di errore di approssimazione della curva plasmatica restituito dopo l'applicazione del modello di Chen, sia per quanto riguarda l'errore minimo, sia per quanto riguarda la variazione dell'errore di approssimazione in base alle terne di campioni ematici utilizzate. Per il soggetto 4021, invece, si rileva una minima differenza, nonostante venga mantenuta un'ottima corrispondenza tra i risultati ottenuti con le due curve

L'estrazione mediante cluster analysis è stata effettuata solo per il tracciante [L-¹¹C]-leucine, in quanto dimostratosi eccessivamente onerosa e non particolarmente performante: oltre alla selezione delle zone ematiche sono stati infatti selezionati altri voxel, con differenze minime tra il clustering in 6 o 8 insiemi. Per migliorarne le performance, potrebbe risultare utile fornire in ingresso all'algoritmo di clustering, oltre al valore assunto nell'immagine somma, anche valore e tempo di picco e dell'area sotto la curva di attività di ogni voxel.

In conclusione, risulta certamente più affidabile il metodo manuale in quanto è l'operatore che seleziona le giuste zone ematiche. Risultano promettenti anche il metodo automatico ed il metodo basato sulla cluster analysis, previa imposizione di ulteriori vincoli che permettano di limitare il rumore introdotto dalla selezione di voxel non corretti.

2. ESTRAZIONE DELLE CURVE DI CONCENTRAZIONE TESSUTALE

In generale i metodi considerati di estrazione manuale ed automatica, selezionano zone ben diverse tra loro.

Si nota che dal metodo automatico non vengono selezionati sempre voxel tessutali, ma spesso si tratta di voxel che ancora appartengono ai compartimenti ematici. Difatti, le curve di concentrazione ricavate assumono valori più elevati rispetto a quelli mostrati dalle curve di concentrazione manuale.

Contando che questa curva di concentrazione è estratta per correggere la curva ematica dagli effetti di spillover con il metodo di Chen, risulta comunque preferibile, per via teorica, usare voxel adiacenti alle regioni selezionate come ematiche. Dal punto di vista teorico, è quindi sicuramente preferibile il metodo automatico, poiché più preciso.

Nel caso del tracciante [¹¹C]WAY-10065, tuttavia, non è stato possibile effettuare l'operazione di estrazione automatica, in quanto le regioni che questa tecnica restituisce risultano non essere comprese nella maschera fornita che individua l'encefalo.

In questo studio si è voluta verificare la reale influenza della curva di concentrazione tessutale nella precisione dell'approssimazione della curva plasmatica effettuata con l'ausilio del metodo di Chen. A tal proposito, la scelta tra quale delle due curve tessutali utilizzare di volta in volta è stata effettuata in base alla migliore precisione di approssimazione della curva plasmatica fornita, ed alla terna di campioni ematici che ha permesso di ottenere tale curva (sono preferibili terne che non comprendano l'estrazione di campioni nei primi minuti di scansione).

In generale, con questo riferimento non si è rilevato un metodo di estrazione tessutale prevaricante sull'altro. Osservando come varia l'errore di approssimazione della curva plasmatica in base alla curva tessutale utilizzata, si può notare come, in realtà, seppur essendo curve di concentrazione molto diverse tra loro, la loro scelta, in generale, non

risulti essere poi così influente sul risultato finale. In genere, l'andamento dell'errore di approssimazione in base alle terne di campioni ematici utilizzate risulta essere molto simile tra i due metodi, soprattutto per quanto riguarda il tracciante [L-¹¹C]-leucine.

3. APPLICAZIONE DEL METODO DI CHEN

In tutti i traccianti considerati, non si individuano delle corrispondenze utili tra istanti temporali favorevoli di soggetti diversi. Dai dati a disposizione risulta solo evidente che sia necessario, per tutti, disporre di un campione prelevato in corrispondenza del picco di concentrazione. Ciò non permette, però, di godere dei vantaggi legati al raccogliere un numero limitato di campioni ematici in corrispondenza della parte terminale della scansione, dalla dinamica più lenta e quindi più facilmente rilevabile.

In prospettiva del miglioramento della tecnica IDIF mediante implementazione del metodo di Chen, è suggeribile un accurato studio di popolazione per individuare la distribuzione dei campioni che permettano, in tutte le scansioni relative ad un tracciante, di poter approssimare la curva plasmatica con il metodo di Chen con una buona precisione, preferibilmente posizionati nella parte tarda della curva.

È possibile notare come l'applicazione del metodo di Chen con l'utilizzo dei campioni ematici prelevati in corrispondenza dei migliori istanti temporali permetta un'approssimazione migliore dell'altezza del picco di concentrazione, ma comporti un'amplificazione del rumore presente in coda, soprattutto nel caso del tracciante [¹¹C]SCH442416.

Si ricorda, però, che questi risultati sono difficilmente ricostruibili per via pratica, in quanto si dovrebbe valutare volta per volta la terna migliore di campioni ematici da utilizzare, vanificando lo scopo prefissato dell'applicazione del metodo IDIF.

Esemplare risulta essere il caso del soggetto 2414 del tracciante [¹¹C]SCH442416. Per tale soggetto, infatti, la curva ottenuta con l'applicazione del metodo di Chen con l'utilizzo di tre campioni a 16, 40, 90 minuti, risulta assumere valori assolutamente non fisiologici ed impossibili da correggere

Se ne deduce che l'utilizzo di tre campioni ematici estratti ad istanti temporali casuali in coda possa non essere sufficiente a ricavare una approssimazione della reale curva plasmatica. Ciò rappresenta un grande limite della tecnica IDIF, in quanto la modellizzazione con il metodo di Chen con l'utilizzo di un numero limitato di campioni può portare ad estrarre curve per niente informative del reale andamento della curva plasmatica. Ciò può essere dovuto all'eccessiva rumorosità delle TAC estratte direttamente dai voxel, che infatti il modello di Feng si propone di smorzare.

Si può ipotizzare che applicare un modello come quello di Feng limitare il rumore da cui sono affette le TAC arteriali estratte dai voxel prima che queste vengano scalate con il metodo di Chen con l'utilizzo di un numero limitato di campioni, potrebbe permettere di approssimare in modo migliore la curva plasmatica.

Soprattutto nel caso in cui i campioni utilizzati per l'applicazione del metodo di Chen siano tutti posti in corrispondenza della coda, parte solitamente più rumorosa delle TAC estratte, ma solitamente parte in cui è preferibile effettuare il campionamento. L'utilizzo di tali campioni porta, infatti, a scalare la TAC in base al valore assunto da questa nel punto corrispondente a quello di campionamento. Ma non risulta essere conveniente

scalare un'intera curva in base al valore assunto da soli tre punti disposti nella zona più rumorosa della curva.

3.1. EFFETTO SULL'ERRORE DI APPROSSIMAZIONE DI UN CAMPIONE AGGIUNTIVO O MANCANTE.

L'aggiunta di un campione alla terna migliore non comporta variazioni nel minor errore di approssimazione della curva plasmatica. Peggiora, invece, l'RSS minimo nel caso venga utilizzato un campione in meno. Quest'analisi necessita però di uno studio più approfondito che consideri tutte le possibili combinazioni di 2 e 4 campioni ematici.

4. FIT CON MODELLO DI FENG

Il modello di Feng risulta essere inappropriato a rappresentare le curve plasmatiche che caratterizzano la cinetica dei particolari traccianti considerati in questo studio. Infatti, anche effettuando il fit con il modello di Feng della curva Cplasma, in tutti i casi, risulta venire sottostimato il picco, persa in parte l'informazione sul giusto istante di picco, e sulla prima fase discendente della curva.

È evidente come l'utilizzo di un modellizzazione della curva plasmatica non appropriata possa inficiare sulle sue applicazioni.

In generale, si osserva, come prevedibile, che tra le curve ricavate con i metodi IDIF, quelle che permettono di approssimare più verosimilmente l'andamento della curva plasmatica reale risultano essere le IDIFm, ossia quelle ottenute dal fit della curva ottenuta dal metodo di Chen con il minor errore di approssimazione. Nell'applicazione pratica, però, tali curve risultano inutilizzabili, in quanto non sono state rilevate, per soggetti diversi, analogie utili riguardo i campioni ematici da collezionare per avere le stime migliori.

Anche nel migliore dei casi, però, la tecnica IDIF porta ad ottenere delle curve plasmatiche con andamenti (e a volte, coefficienti) non fisiologici, valutabili soprattutto con riferimento al tracciante [L-¹¹C]-leucine, dove è ben visibile la coda crescente.

5. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE

L'utilizzo di curve plasmatiche ricavate da metodi IDIF per la stima dei parametri del modello compartimentale porta, spesso, a effettuare stime non fisiologiche di alcuni parametri (ad esempio, nel caso del tracciante [¹¹C]WAY-10065, dove i parametri k3 e k4 assumono valori negativi), e ad approssimare andamenti non fisiologici delle TAC tessutali, come risulta evidente soprattutto nel caso del tracciante [L-¹¹C]-leucine.

Come prevedibile, le stime effettuate con la curva IDIF ricavata dall'applicazione del modello di Chen con l'utilizzo dei più favorevoli campioni ematici, senza fit con il modello di Feng, portano a fit generalmente più rumorosi, legati alla rumorosità della curva di partenza. Mentre, risultano preferibili, su tutte, le stime effettuate con la curva IDIFm.

Nonostante si rilevino bias consistenti per i microparametri, anche dell'ordine del 1000%, i macroparametri risultano essere invece stimati con bias decisamente inferiori, solitamente inferiori al 20%, ma in alcuni casi anche questi risultano assumere valori non fisiologici, legati ai microparametri non fisiologici.

SIME

1. APPROSSIMAZIONE DELLA CURVA PLASMATICA

Come detto in precedenza, il modello di Feng risulta essere inappropriato a rappresentare le curve plasmatiche che caratterizzano la cinetica dei particolari traccianti considerati in questo studio. Effettuando il fit con il modello di Feng della curva C_{plasma} , è evidente, in tutti i casi, come venga persa l'informazione su altezza e istante di picco, e sulla prima fase discendente della curva.

Nei risultati relativi alle applicazioni della tecnica SIME considerate, si nota, come prevedibile, che la miglior approssimazione della curva plasmatica è fornita dall'utilizzo di tutti i campioni ematici. Ciò non rappresenta un'alternativa utile a scopo pratico, in quanto non si ovvia al problema del collezionamento di un gran numero di campioni ematici, soprattutto nei primi istanti temporali, in corrispondenza del picco di concentrazione del tracciante nel plasma

In generale, l'utilizzo dei tre campioni ha permesso di stimare correttamente la coda della curva plasmatica, ma non di ricostruire la dinamica del picco. È da evidenziare il caso del soggetto 2414 del tracciante $[^{11}C]SCH442416$. Come visto in precedenza, a parità di campioni ematici prelevati (a 16, 40, 90 minuti), la curva plasmatica ottenibile con il metodo IDIF (IDIFs) è risultata assumere un andamento assolutamente non fisiologico. Con il metodo SIME, invece, è risultato possibile ottenere una curva di concentrazione plasmatica dall'andamento fisiologico, per quanto vengano comunque perse informazioni.

Ancor peggiori risultano le stime effettuate senza l'ausilio di alcun campione, sia a livello di precisione dei parametri (si rilevano coefficienti di variazione elevatissimi), sia come approssimazione del reale andamento della curva: si perde facilmente l'informazione sia sulla coda che sul picco.

2. STIME DEI PARAMETRI DEL MODELLO COMPARTIMENTALE

Per tutti i traccianti si è rilevato, come del resto prevedibile, un livello di precisione della stima dei parametri dipendente dal numero di campioni ematici utilizzati. Tuttavia, l'utilizzo di un numero ridotto di campioni ematici, come avviene per il metodo SIME3, può portare a stimare parametri con bias maggiori rispetto agli altri metodi, persino di SIME0.

Per le stime ottenute con SIME0 si rileva troppa variabilità nelle precisioni per poter dichiarare il metodo affidabile, nonostante sia preferibile come apparato sperimentale. Si rilevano spesso parametri molto simili a quelli stimati con il gold standard. Ma risulta anche facile imbattersi in stime dotate di coefficienti di variazione estremamente elevati. Dallo scatter plot dei parametri ricavati con questo approccio si rilevano spesso popolazioni tra loro evidentemente distinte. Ciò sembra legato al fatto che esistano soluzioni tra loro equivalenti per l'approssimazione della funzione di ingresso che differiscono unicamente per un fattore di scala, il quale è stimato con l'utilizzo dei campioni ematici acquisiti (Ogden, et al., 2010).

È per questo motivo, infatti, che è stato esaminato il caso SIME3. Ma i campioni ematici acquisiti sono affetti da un errore di misura. Puntando a disporre del minor numero di campioni disponibili, la varianza dell'errore da cui sono affetti resta elevata ed influisce quindi molto sulla stima finale. È anche per ciò che, anche per la tecnica IDIF, non si riescono ad individuare ricorrenze di istanti temporali in cui effettuare l'operazione di

estrazione di campioni arteriali che permettano di stimare con errore minimo la curva plasmatica.

Inoltre, come già descritto, il modello di Feng non permette di stimare correttamente la dinamica della curva plasmatica in corrispondenza del picco. Anche questo errore, non ignorabile, si ritorce sulle stime dei parametri dei modelli compartimentali effettuate.

Esemplare è il caso del tracciante [L-¹¹C]-leucine, dove si riscontra l'eliminazione di un compartimento reversibile al fine di far convergere le stime, legato alla dimensione troppo ingente dello spazio dei parametri ed al modello compartimentale usato, ma anche al modello di Feng, che portando ad approssimare una curva plasmatica diversa da quella reale compensa il compartimento assente. Le stime dei parametri rimanenti, infatti, risultano essere molto simili a quelle del gold standard. (ne risentono anche le stime dei macroparametri, che risultano essere molto scorrelati da quelli del gold standard)

CONFRONTO IDIF - SIME

Valutando le performance dei due metodi considerati, a parità di campioni utilizzati (3 campioni a 16, 40, 90 minuti), si osserva che la curva IDIF riesce spesso ad approssimare il picco della plasmatica reale meglio di quanto possibile fare con la tecnica SIME. In generale, però, non riesce a fornire un'approssimazione della coda altrettanto valida, presentando andamenti non fisiologici.

È opportuno richiamare il caso del soggetto 2414 del tracciante [¹¹C]SCH442416, che rivela la grossa differenza che interviene tra le tecniche IDIF e SIME: a parità di campioni ematici collezionati. Con il metodo IDIF, infatti, si ottiene una plasmatica non fisiologica e per nulla affidabile per il processo di stima dei parametri del modello compartimentale. Mentre, con il metodo SIME, si riesce a stimare, seppur con grosse lacune a livello di picco, una curva plasmatica dall'andamento fisiologico che permette di stimare i parametri del modello compartimentale.

Dalle stime dei parametri dei modelli compartimentali è facile imbattersi, utilizzando il metodo IDIF, in parametri dotati di precisioni e bias migliori di quelli ricavati con SIME3, ma presentanti, però, valori negativi e quindi non fisiologici, che si ripercuotono sui fit, che risultano avere un andamento altrettanto non fisiologico.

SIME SU DATI SIMULATI

La simulazione relativa al tracciante [L-¹¹C]-leucine è stata possibile solo con l'utilizzo di tutti i campioni ematici. A causa dell'elevata sensibilità del modello al rumore ed all'elevato numero di parametri da stimare, il processo di stima non riesce a convergere nei casi in cui vengano utilizzati solo tre campioni o nessun campione ematico. Un problema simile si riscontra anche per il tracciante [¹¹C]SCH442416, per il quale non è stato possibile effettuare la simulazione senza l'ausilio di campioni ematici.

Il tracciante [¹¹C]WAY-10065 è l'unico per cui si è riuscita ad effettuare la stima con tutti e tre i metodi.

In generale, la stima SIME sui dati simulati, con l'utilizzo di tutti i campioni della plasmatica reale, ha permesso di ottenere una curva plasmatica del tutto comparabile con quella reale. Ciò conferma i limiti posti dal modello di Feng nella stima corretta della funzione d'ingresso arteriale relativa ai traccianti considerati. Anche le stime dei parametri dei modelli compartimentali corrispondenti risultano approssimare perfettamente quelle reali

La stima SIME effettuata con l'ausilio di soli tre campioni estratti nella parte finale della curva, o senza l'ausilio di alcun campione ematico, ha portato a risultati simili a quanto rilevato dalle stime sui dati reali. Quindi, alla sottostima del picco nel caso vengano utilizzati tre campioni, e all'incapacità di stimare la curva plasmatica corretta senza l'ausilio di alcun campione.

La stima dei parametri dei modelli compartimentali effettuata con questi ultimi due metodi risente dell'errata approssimazione della funzione d'ingresso, che porta alla stima di parametri che differiscono maggiormente da quelli reali.

Si ipotizza che gli errori commessi nelle stime effettuate con questi due metodi possano essere legati anche allo stimatore utilizzato. Lavorando con un set di parametri di grandi dimensioni, lo stimatore ai minimi quadrati non lineari pesati WNLLS può risultare poco robusto e convergere facilmente verso punti di minimo locale. Si propone quindi di utilizzare altri tipi di stimatori per verificare quest'ipotesi.

Altri miglioramenti nelle stime si potrebbero trarre dalla definizione di una pesistica differente per i pochi campioni ematici utilizzati nelle stime.

CAPITOLO 7

CONCLUSIONI

La caratterizzazione della funzione d'ingresso arteriale nell'analisi di immagini dinamiche PET richiede misure invasive che risultano provocare disagi sia nel paziente che nell'operatore.

Scopo di questa tesi e di molte ricerche volte in questo campo è lo studio di metodi che prevedano di stimare la funzione d'ingresso arteriale con un numero limitato, se non nullo, di campioni ematici prelevati invasivamente.

A tal proposito, sono stati qui esaminati i metodi che in letteratura sono stati riportati come i più promettenti: il metodo Image Derived Input Function (IDIF), ed il metodo SIMultaneous Estimation, SIME.

*Il metodo **IDIF** prevede l'estrazione della funzione d'ingresso arteriale direttamente dall'immagine. Questo viene effettuato, prima di tutto, tramite il riconoscimento nelle immagini dei voxel arteriali e dall'estrazione della loro dinamica media, seguito da un'operazione di correzione dagli errori di spillover e partial volume, con l'ausilio di un numero limitato di campioni ematici prelevati invasivamente, attraverso il modello proposto da (Chen, et al., 1998). Segue, infine, la correzione dell'ulteriore rumore da cui sono affette le curve, ricorrendo al fit con un modello triesponenziale proposto da (Feng, et al., 1993).*

*Il metodo **SIME** prevede, invece, che vengano stimati simultaneamente sia i parametri che descrivono la funzione d'ingresso arteriale (con il modello di Feng), sia i parametri che descrivono la risposta impulsiva di molteplici ROI, con l'eventuale ausilio di un numero limitato di campioni ematici per avere un riferimento migliore per la stima della funzione d'ingresso arteriale.*

In base ai campioni ematici utilizzati, sono stati considerati in questo studio tre diversi approcci: il primo, prevede l'utilizzo di tutti i campioni ematici, il secondo di soli 3 campioni prelevati in corrispondenza dei minuti 16, 40, 90; il terzo, prevede l'utilizzo di nessun campione, in modo da ricreare il set sperimentale ideale che si andrebbe cercando.

*I **risultati** hanno mostrato che nell'utilizzo della tecnica IDIF spesso vengono stimati parametri e andamenti non fisiologici e quindi non attendibili. Fonti di errore derivano dall'eccessiva rumorosità dei dati PET estratti, soprattutto a livello della coda, dall'errore di misura da cui sono affetti i campioni ematici prelevati invasivamente, i quali, essendo in numero limitato presentano un'elevata varianza. Dover far corrispondere, con il modello di Chen, alla parte più rumorosa della curva estratta dalle immagini un numero limitato di campioni ematici può portare facilmente a stime non veritiere.*

Dai risultati emerge inoltre come il modello di Feng per la descrizione delle curve plasmatiche sia in realtà inadeguato alla descrizione corretta delle curve relative ai traccianti considerati, delle quali regolarmente viene sottostimato il picco.

Di questi limiti ne risente soprattutto il metodo SIME, per il quale si nota una corrispondenza tra parametri stimati di valore molto discostato dal gold standard e compensazione di questi data dall'approssimazione non corretta della curva plasmatica.

A parità di campioni ematici collezionati, tra IDIF e SIME, è risultato preferibile il metodo SIME, che per quanto fornisca picchi sottostimati della plasmatica, garantisce comunque una sua stima fisiologica, oltre a garantire fit più attendibili delle TAC delle ROI e parametri fisiologici nelle stime.

*Per valutare l'effettiva imputabilità al modello di Feng dello scarso successo del metodo SIME, si è applicato il metodo a **dati simulati**, con l'utilizzo come forzante di una curva ottenuta con il modello di Feng.*

Dai risultati relativi a questo studio è sorta l'evidenza dei limiti legati al modello di Feng, ma anche una fonte di errore legata allo stimatore utilizzato che risulta essere poco indicato per la stima di un grande numero di parametri e che infatti porta a convergere le stime verso minimi locali.

In conclusione, si può affermare che il metodo IDIF considerato in questo studio necessita di miglioramenti che riguardino la limitazione della rumorosità della curva ematica estratta dalle immagini prima della correzione di questa dagli effetti di spillover e partial volume con l'ausilio di un numero limitato di campioni ematici. È inoltre suggeribile intraprendere un accurato studio di popolazione per individuare la distribuzione dei campioni che permettano, in tutte le scansioni relative ad un tracciante, di poter approssimare la curva plasmatica con il metodo di Chen con una buona approssimazione, preferibilmente posizionati nella parte tarda della curva.

Chiaramente, è consigliabile studiare un modello che permetta un'approssimazione più adeguata dei dati plasmatici rispetto a quello di Feng.

Il metodo SIME risulta essere promettente, ma necessita di alcuni miglioramenti. Primo fra tutti, è certamente il modello per la descrizione parametrica della curva plasmatica. In secondo luogo, si può considerare di utilizzare una pesistica differente per i pochi campioni ematici utilizzati all'interno delle stime. Infine, si propone di provare a utilizzare uno stimatore differente da quello ai minimi quadrati non lineari pesati per verificare che le stime non convergano a minimi locali.

BIBLIOGRAFIA

- Bentourkia, M. (2006). Kinetic modeling of PET-FDG in the brain without blood sampling. *Computerized Medical Imaging and Graphics*.
- Bertoldo, A., Vicini, P., Sambuceti, G., Lammertsma, A., Parodi, O., & Cobelli, C. (1998). Evaluation of compartmental and spectral analysis models of [18F]FDG kinetics for heart and brain studies with PET. *IEEE transaction on biomedical engineering*.
- Brock, C., Young, H., Osman, S., Luthra, S., Jones, T., & Price, P. (2005). Glucose metabolism in brain tumors can be estimated using [18F]2-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and a population-derived input function scaled using a single arterialized venous blood sample. *International Journal of Oncology*.
- Buxton, R., Alpert, N., Babikian, V., Weise, S., Correia, J., & Ackerman, R. (1987). Evaluation of the ^{11}C CO₂ positron emission tomographic method for measuring brain pH. I. pH changes measured in states of altered PCO₂. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolites*.
- Chen, K., Bandy, D., Reiman, E., Huang, S., Lawson, M., Feng, D., et al. (1998). Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived-input function. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*.
- Cobelli, C. (2010). Modelli del sistema recettoriale cerebrale da immagini PET. *Corso di Modelli e Controllo di Sistemi Biologici*.
- Cunningham, V., & Jones, T. (1993). Spectral analysis of dynamic PET studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolites*.
- de Jong, H., van Velden, F., Kloet, R., Buijs, F., Boellaard, R., & Lammertsma, A. (2007). Performance evaluation of the ECAT HRRT: an LSO-LYSO double layer high resolution, high sensitivity scanner. *Physics in Medicine and Biology*.
- Eriksson, L., & Kanno, I. (1991). Blood sampling devices and measurements. *Medical Progress Through Tecnology*.
- Feng, D., Huang, S., & Wang, X. (1993). Models for computer simulation studies of input functions for tracer kinetic modeling with positron emission tomography. *International Journal of Biomedical Computing*.
- Feng, D., Wong, K., Wu, C., & Siu, W. (1997). A technique for extracting physiological parameters and the required input function simultaneously from PET image measurements: theory and simulation study. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*.

- Fuxe, K., Ferrè, S., Genedani, S., Franco, R., & Agnati, L. (2007). Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiology and Behaviour*.
- Gaddum, J. (1953). Tryptamine receptors. *The Journal of Physiology*.
- Germano, G. (1992). Use of abdominal aorta for arterial input function determination in hepatic and renal PET studies. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Iida, H., Rhodes, C., de Silva, R., Araujo, L., Bloomfield, P., Lammertsma, A., et al. (1992). Use of the left ventricular time activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Litton, J. (1997). Input function in PET brain studies using MR-defined arteries. *Journal of Computer Assisted Tomography*.
- Nanagawa M, Kimura Y, Yano, J., Mishina, M., Yanagisawa, M., Ishii, K., et al. (2008). Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. *Neuroimage*.
- Ogden, R., Zanderigo, F., Choy, S., Mann, J., & Parsey, R. (2010). Simultaneous estimation of input functions: an empirical study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*.
- Ramlackhansingh, A., Bose, S., Ahmed, I., Turkheimer, F., Pavese, N., & Brooks, D. (2011). Adenosine 2A receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology*.
- Riabkov, D., & Di Bella, E. (2002). Estimation of kinetic parameters without input functions: analysis of three methods for multichannel blind identification. *IEEE Transactions on Nuclear Science*.
- Rosenthal, J., Angel, A., & Farkas, J. (1974). Metabolic fate of leucine: a significant sterol precursor in adipose tissue and muscle. *American Journal of Physiology*.
- Sanabria-Bohorquez, Maes, A., Dupont, P., Bormans, G., de Groot, T., Coimbra, A., et al. (2003). Image-derived input function for [11C]flumazenil kinetic analysis in human brain. *Molecular Imaging and Biology*.
- Schmidt, K., Cook, M., Qin, M., Kang, J., Burlin, T., & Smith, C. (2005). Measurement of regional rates of cerebral protein synthesis with L-[1-11C]leucine and PET with correction for recycling of tissue amino acids: I. Kinetic modeling approach. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolites*.
- Siesjö, B., & Thompson, W. (1964). The rate of incorporation of gaseous $^{14}\text{CO}_2$ into brain tissue constituents. *Experientia*.
- Su, K., Wu, L., Liu, R., Wang, S., & Chen, J. (2005). Quantification method in [18F]fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography using independent component analysis. *Nuclear Medicine Communications*.

- Takikawa, S., Dhawan, V., Spetsieris, P., Robeson, W., Chaly, T., Dahl, T., et al. (1993). Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve. *Radiology*.
- Tsuchida T, Sadato, N., Yonekura, Y., Nakamura, S., Takahashi, N., Sugimoto, K., et al. (1999). Noninvasive measurement of cerebral metabolic rate of glucose using standardized input function. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Veronese, M. (2009). A new quantitative method for the determination of regional rates of cerebral protein synthesis from L-[1-11C]leucine PET images.
- Veronese, M., Bertoldo, A., Bishu, S., Unterman, A., Tomasi, G., Smith, C., et al. (2010). A spectral analysis approach for determination of regional rates of cerebral protein synthesis with the -[1-11C]leucine PET method. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolites*.
- Volterrani, D., Mariani, G., & Erba, P. (2010). *Fondamenti di Medicina Nucleare: Tecniche e Applicazioni*.
- Wagstaff, K., Cardie, C., Rogers, S., & Schrödl, S. (2001). Constrained K-means Clustering with Background Knowledge. *Proceedings of the Eighteenth International Conference on Machine Learning*.
- Wakita, K., Imahori, Y., Ido, T., Fuji, R., Horii, H., Shimizu, M., et al. (2000). Simplification for measuring input function of FDG PET: investigation of 1-point blood sampling method. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Wong, K., Feng, D., Meikle, S., & Fulham, M. (2001). Simultaneous estimation of physiological parameters and the input function - in vivo PET data. *IEEE Transactions on Nuclear Science*.
- Wong, K., Meikle, S., Dagan, F., & Fulham, M. (2002). Estimation of input function and kinetic parameters using simulated annealing: application in a flow model. *IEEE Transactions on Nuclear Science*.
- Woolley, D., & Shaw, E. (1954). Some neurophysiological aspects of serotonin. *British Medical Journal*.
- Wu, H.-M., Hoh, C., Choi Y, Schelbert, H., Hawkins, R., Phelps, M., et al. (1995). Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Wu, Y., & Carson, R. (2002). Noise reduction in the simplified reference tissue model for neuroreceptor functional imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolites*.
- Zanotti-Fregonara, P., Fadaili, E., Maroy, R., Comtat, C., Souloumiac, A., Jan, S., et al. (2009). Comparison of eight methods for the estimation of the image-derived input function in dynamic [18F]-FDG PET human brain studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*.