



Institut für Medizin

***Stochastische Algorithmen zur Parameter-
schätzung in der Kompartimentanalyse
von dynamischen Positronen-Emissions-
Tomographischen Daten***

Gerhard Schuth

***Stochastische Algorithmen zur Parameter-
schätzung in der Kompartimentanalyse
von dynamischen Positronen-Emissions-
Tomographischen Daten***

Gerhard Schuth

Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3720
ISSN 0944-2952
Institut für Medizin Jül-3720
D82 (Diss. RWTH Aachen, 1999)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek
D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
☎ 024 61/61-61 02 · Telefax: 024 61/61-61 03 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Abstract

Stochastic Algorithms for Estimating Parameters of Compartment Analysis of Dynamic Positron Emission Tomography Data

Positron-Emission-Tomography (PET) is a modern medicine technology to gain information about the distribution of biochemical substances in the living human.

The substances used for the examination are called tracers and show the metabolic behavior of the substance. The measurement is quantitative so that the dynamics of the metabolization can be calculated by recording a series of pictures. Because of the complex structure and limited spatial and temporal resolution of PET, simplifications have to be introduced to analyze the data. Biomathematical models are used to perform this task. The definition of appropriate models and the estimation of related parameters is called modelling. Its goal is to extract relevant metabolic parameters showing differences in normal or diseased tissue.

Models for PET data, especially the mainly used compartment models, are discussed in this paper. Different methods for parameter extraction, i.e. graphical and algebraic nonlinear algorithms, are described in detail.

A common problem of the nonlinear parameter estimation is its dependence on starting values. Another problem is the uniqueness of the estimated parameters.

These problems are addressed by two new algorithms. They are based on the stochastic approach of simulated annealing. Comparisons to conventional algorithms known from literature are given. The new algorithms show independence of starting values and a better numerical stability. Furthermore, they help with the identification of the parameters. In this way the proposed procedures are regarded as important for the development of new tracers and models.

Zusammenfassung

Stochastische Algorithmen zur Parameterschätzung in der Kompartimentanalyse von dynamischen Positronen-Emissions-Tomographischen Daten

Mit Hilfe der Positronen-Emission-Tomographie (PET) können dynamische Bilder von Stoffwechselvorgängen im lebenden Menschen gewonnen werden.

Es werden dazu radioaktiv markierte Substanzen, sogenannte Tracer, eingesetzt, die sich analog zu den am Stoffwechsel beteiligten Substanzen im Körper verteilen. Die Messung ist quantitativ. Mit Hilfe von zeitlich aufeinander folgenden Messungen kann daher die Dynamik des Stoffwechsels erfasst werden. Aufgrund der beschränkten zeitlichen und räumlichen Auflösung des Verfahrens ist man zur Auswertung auf den Einsatz von biomathematischen Modellen angewiesen. Diese Modelle sind durch ihre Parameter gekennzeichnet. Die Definition der Modelle zusammen mit der Schätzung von aussagekräftigen Parametern wird Modelling genannt.

In dieser Arbeit wird detailliert auf das Modelling von PET-Daten eingegangen. Insbesondere Kompartimentmodelle werden diskutiert und die Auswertung mit graphischen oder algebraischen und numerischen Methoden wird beschrieben.

Ein besonderes Problem bei den numerischen Methoden ist die Abhängigkeit des Schätzungsergebnisses von den Startwerten der Schätzung. Hinzu kommt die zur Bewertung der Parameter benötigte Eindeutigkeit des Schätzergebnisses.

Es werden zwei neue Algorithmen, basierend auf der stochastischen Technik des Simulated Annealing, vorgeschlagen. Die Ergebnisse dieser Algorithmen werden mit denen aus der Literatur bekannter Algorithmen verglichen und diskutiert. Es zeigt sich eine Unabhängigkeit von den Startwerten und eine verbesserte numerische Stabilität. Darüber hinaus werden auch Aussagen über die Identifizierbarkeit der Parameter gewonnen. Diese Eigenschaften machen die vorgeschlagenen Verfahren insbesondere bei der Validierung von neuen Tracern und neuen Modellen zu wertvollen Werkzeugen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	v
1 Einleitung	1
2 Die Meßmethode	5
2.1 Tomographie in der Nuklearmedizin	5
2.1.1 Isotope für die PET	5
2.1.2 Detektoren	7
2.1.3 Prinzip der PET-Messung	8
2.1.4 Korrektur der Meßdaten	11
2.1.5 Bildrekonstruktion	15
3 Gewinnung dynamischer Daten	21
3.1 Zeitaktivitätskurven	21
3.1.1 Gewinnung dynamischer Daten	21
3.1.2 Region of Interest	25
3.1.3 Fehler der Zeitaktivitätskurve	28
3.2 Blutaktivitätskonzentrationen	28
3.2.1 Korrektur der Blutdaten	29
4 Modelle in der PET	33
4.1 Kompartimentmodelle	34
4.1.1 Beispiel: FDG-Modell	34
4.1.2 Mathematische Beschreibung	36
4.1.3 Lösung der Modelle	38

4.2	Schätzung der Modellparameter	42
4.2.1	Autoradiographische Methode für FDG und H ₂ O	42
4.2.2	Linearisierende Methoden	46
4.3	Dynamische Auswertung der Daten	52
5	Problemstellung	59
6	Stochastische Algorithmen	63
6.1	Der Threshold-Accepting Algorithmus	64
6.2	Implementierung des Threshold-Accepting	66
6.2.1	Initialisierung	66
6.2.2	Überwachung der Parameterschätzung	68
6.2.3	Stochastische Veränderung des Parametersatzes	70
6.2.4	Steuerung des Schwellwertes	71
6.2.5	Analyse der Ergebnisse	72
6.2.6	Bewertung des Algorithmus	73
6.3	Die Threshold-Simplex Methode	74
6.3.1	Der Simplex-Algorithmus	74
6.3.2	Implementierung	76
7	Ergebnisse	79
7.1	Validierung der Algorithmen	79
7.1.1	Validierung mit simulierten FDG-Daten	80
7.1.2	Untersuchung eines simulierten 4-Kompartiment Modells	89
7.2	Diskussion der Ergebnisse	100
7.2.1	Laufzeiten der Programme	100
7.2.2	Bewertung der Algorithmen	103
7.2.3	Einsatzgebiet für die stochastischen Algorithmen	105
8	Zusammenfassung	107
	Literaturverzeichnis	111
A	Auswertung einer Datenreihe	117
A.1	Die Datengewinnung	117
A.2	Das Modell	119
A.3	Parameterschätzung	123
A.4	Diskussion	132

Abbildungsverzeichnis

2.1	Schematischer Aufbau einer PET-Messung	9
2.2	Parallelprojektionen	10
2.3	Sinogramm einer Punktquelle	11
2.4	Fehlerquellen für Koinzidenzereignisse	12
2.5	Konstruktion der Radontransformation	15
2.6	Punktquelle mit gefilterter Rückprojektion rekonstruiert	17
3.1	Dynamische Aufnahme einer FDG-Messung	23
3.2	Regions of Interest	25
3.3	Zeitaktivitätskurve	27
3.4	Dispersionskorrektur	31
4.1	Analogie FDG - Glukose Modelle	35
4.2	FDG-Modell nach Sokoloff	36
4.3	Abhängigkeit des Flußes von der Tracermenge	37
4.4	Prinzipielle Gleichung zur Berechnung der Reaktionsrate	43
4.5	Autoradiographische Berechnung des Glukoseverbrauchs	44
4.6	Lookup-Tabelle	46
4.7	Bestimmung von Perfusion und <i>partition coefficient</i>	47
4.8	Patlak-Plot	49
5.1	Lokale und globale Minima	60
6.1	Ablaufdiagramm des Threshold-Accepting Algorithmus	65
6.2	Ausgaben des Threshold-Accepting Programms	68
6.3	Graphische Ausgabe der Parameterschätzung	69
6.4	Downhill-Simplex Methode	75

7.1	FDG-Modell	80
7.2	Simulation und Fit FDG	82
7.3	Simulation und Fit FDG, verrauschte Daten	86
7.4	Ergebnisse FDG-Simulation; lokales Minimum	88
7.5	Plasmaaktivitätskurve Carfentanil	89
7.6	4-Kompartiment Modell	90
7.7	Simulierte Zeitaktivitätskurven Carfentanil	91
7.8	Simulation und Fit, Carfentanil, frontaler Kortex	101
A.1	Plasmakurve Dexetomid	118
A.2	Zeitaktivitätskurven Dexetomid	118
A.3	Gesamtaktivität, 0 bis 700 Sekunden	119
A.4	Gesamtaktivität, 0 bis 4000 Sekunden	119
A.5	Modell für die Dexetomid-Daten	120
A.6	Daten und Fit, 4-Kompartiment Modell, frontal rechts	125
A.7	Daten und Fit, 4-Kompartiment Modell, frontal links	125
A.8	Daten und Fit, 3-Kompartiment Modell, Kleinhirn rechts, Lauf 6	127
A.9	Daten und Fit, 3-Kompartiment Modell, Kleinhirn rechts, Lauf 4	127
A.10	Daten und Fit, 3-Kompartiment Modell, Kleinhirn links, Lauf 1	127
A.11	Daten und Fit, 3-Kompartiment Modell, Kleinhirn links, Lauf 4	127
A.12	Daten und Fit, 2-Kompartiment Modell, Kleinhirn rechts	130
A.13	Daten und Fit, 2-Kompartiment Modell, Kleinhirn links	130
A.14	Daten und Fit, 2-Kompartiment Modell, frontal rechts	131
A.15	Daten und Fit, 2-Kompartiment Modell, frontal links	131

Tabellenverzeichnis

2.1	Positronenstrahler	6
2.2	Eigenschaften von Szintillationskristallen	8
7.1	Parameter der FDG-Simulation	80
7.2	Ergebnisse FDG-Simulation; kein Rauschen, günstige Startwerte	81
7.3	Ergebnisse FDG-Simulation; kein Rauschen, ungünstige Startwerte	83
7.4	Ergebnisse FDG-Simulation; Lokale Analyse	83
7.5	Ergebnisse FDG-Simulation; 5% Rauschen, günstige Startwerte	84
7.6	Ergebnisse FDG-Simulation; 5% Rauschen, ungünstige Startwerte	85
7.7	Ergebnisse FDG-Simulation; zufällige Startwerte	87
7.8	Ratenkonstanten für Carfentanil	91
7.9	Parameter der 4-Kompartiment Simulation	92
7.10	Ergebnisse Carfentanil; kein Rauschen, günstige Startwerte	92
7.11	Ergebnisse Carfentanil; kein Rauschen, ungünstige Startwerte	93
7.12	Ergebnisse Carfentanil; 5% Rauschen, günstige Startwerte	94
7.13	Ergebnisse Carfentanil; 5% Rauschen, ungünstige Startwerte	95
7.14	Ergebnisse Carfentanil; 3 Kompartiment	97
7.15	Ergebnisse Carfentanil; k_{24} und k_{42} fest	98
7.16	Laufzeiten Carfentanil; gute Startwerte	100
7.17	Laufzeiten Carfentanil; schlechte Startwerte	101
7.18	Laufzeiten FDG	102
A.1	4-Kompartiment Auswertung; frontal rechts	124
A.2	4-Kompartiment Auswertung; frontal links	124

A.3	3-Kompartiment Auswertung; Kleinhirn rechts	125
A.4	3-Kompartiment Auswertung; Kleinhirn links	126
A.5	3-Kompartiment Auswertung; frontal rechts	128
A.6	3-Kompartiment Auswertung; frontal links	128
A.7	2-Kompartiment Auswertung; Kleinhirn rechts	129
A.8	2-Kompartiment Auswertung; Kleinhirn links	129
A.9	2-Kompartiment Auswertung; frontal rechts	130
A.10	2-Kompartiment Auswertung; frontal links	131
A.11	Quantitative Beurteilung der Modelle	132

Kapitel 1

Einleitung

Viele Krankheiten sind auf Störungen des Stoffwechsels zurückzuführen. Der Stoffwechsel kann zum Beispiel dem Austausch von Energie durch den Transport von Glukose dienen. Andere Beispiele sind die vielfältigen Systeme der Neurotransmitter und Neurorezeptoren. Hier können Störungen auf molekularer Ebene wie verändertes Bindungsverhalten oder veränderte Zahl der Rezeptoren verantwortlich für Krankheiten sein. Beispiele für Erkrankungen, die mit einer Veränderung des Neurotransmitterstoffwechsels in Verbindung stehen, sind Morbus Parkinson und depressive Störungen [Ver91]. Die Messung von Stoffwechselparametern, z.B. in Form des Glukoseverbrauchs oder der regionalen Durchblutung, kann Aufschluß über Erkrankungen geben. Beispiel für einen veränderten Glukosestoffwechsel sind die Huntingtonsche Krankheit, Tumore oder Hirnschlag. Da neuronale Aktivität an den regionalen Energieverbrauch und an den regionalen Blutfluß gekoppelt ist, kann die Messung dieser Größen auch Aufschluß über die Aktivität des Gehirns, z.B. bei einer motorischen Aufgabe oder einem visuellen Reiz, geben.

Für die detaillierte lokalisierte Messung von Stoffwechselvorgängen in vivo werden tomographische Methoden der Nuklearmedizin eingesetzt. Hier werden kleine Mengen einer radioaktiv markierten Substanz, die sogenannten *Tracer*, injiziert. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden Positronenstrahler eingesetzt, während bei der Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) Gammastrahler verwendet werden. Beide Techniken liefern Informationen zur lokalen Verteilung der markierten Substanz. Die Auflösung liegt bei den Geräten der heutigen Generation bei etwa 5 mm (PET) bzw. 10 mm (SPECT).

Die Tracer werden dabei so gewählt, daß sie am Stoffwechsel oder an definierten Funktionen des Stoffwechsels teilnehmen. Die nuklearmedizinischen Methoden liefern also nicht morphologische, sondern funktionelle Information.

Die PET hat dabei gegenüber der SPECT u.a. den Vorteil, daß sie eine quantitative Messung ermöglicht, wohingegen die SPECT nur semiquantitative Aus-

sagen zuläßt [Her93].

Stoffwechselvorgänge stellen dynamische biochemische Prozesse dar. Um diese Dynamiken zu bestimmen, müssen die Messungen dynamisch ausgeführt werden. Sowohl die PET als auch die SPECT ermöglichen solche dynamischen Messungen. Die PET ist dabei mit einer zeitlichen Auflösung von 2–10 Sekunden der SPECT mit 1–2 Minuten überlegen. Der hohe technische und personelle Aufwand der PET verhindert zur Zeit jedoch eine ähnlich große Verbreitung wie bei der preisgünstigeren SPECT-Technik.

Während sich die konventionellen Methoden der Stoffwechseluntersuchungen auf molekularer Ebene auf isolierte Systeme, z.B. in Form von Gewebekulturen, beschränken, sind die nuklearmedizinischen Techniken in der Lage, diese Messungen *in vivo*, d.h. im lebenden Organismus durchzuführen.

Die Vorgänge, die zu beschreiben sind, weisen eine hohe Komplexität auf. Um die gesuchte Information aus dem dynamischen Verhalten von Radioaktivitätskonzentrationen zu extrahieren, wird das untersuchte System mit Hilfe von Modelle mathematisch beschrieben. Es werden sogenannte Kompartimentmodelle eingesetzt. Diese Modelle stellen eine Vereinfachung der biochemischen und physiologischen Verhältnisse dar. Sie werden in ihrer Form zum einen durch die Vorgaben des betrachteten Stoffwechselprozesses, zum anderen durch die Einschränkungen der zur Verfügung stehenden Meßdaten bestimmt. Ein Beispiel für ein solches Modell ist das von Sokoloff et al. [SRK⁺77] entwickelte Modell zur Bestimmung des Glukoseverbrauchs. Als Tracer wird hier bei der PET (¹⁸F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose eingesetzt. Diese verhält sich beim Transport aus dem Blut in das Gewebe wie normale Glukose, nimmt allerdings nicht an der weiteren Verstoffwechselung zur Energiegewinnung im Gewebe teil.

Die Modelle werden durch Parameter gekennzeichnet. Die Anpassung der Modellparameter an die Meßkurven wird als Parameterschätzung bezeichnet. Ziel der Parameterschätzung ist es, eindeutige Parameter zu bestimmen, die eine Abgrenzung von normalen Parametern gegenüber durch eine Krankheit veränderten Parametern erlauben. Die Parameter sind dabei möglichst nicht nur abstrakte Zahlen, sondern beschreiben quantitativ einen bestimmten Schritt in der Verstoffwechselung der untersuchten Substanz.

Damit ist eine wichtige Forderung an das Modell gestellt. Es muß nicht nur in der Lage sein, die Daten zu interpolieren, sondern die Parameter des Modells müssen physiologische Bedeutung haben. Sind die Parameter eines Modells nicht eindeutig aus den Daten zu bestimmen, so ist diese Forderung nicht erfüllt. In diesem Fall muß entweder das Modell vereinfacht werden, so weit dies möglich ist, oder es muß versucht werden, die benötigten Informationen aus anderen Quellen zu erhalten. Dies können erweiterte Messungen¹ sein oder

¹Die Erweiterungen können z.B. zusätzliche Injektionen von Tracer, unterschiedliche spezifische Aktivität des Tracers oder zusätzliche Messungen sein.

es können Informationen aus anderen Geweben für die Parameter eingesetzt werden.

Bei den hier betrachteten medizinischen Fragestellungen müssen bestimmte Faktoren berücksichtigt werden. So ist aus verschiedenen Gründen im allgemeinen keine Wiederholung der Messung möglich und die injizierte Aktivitätsmenge ist aus Strahlenschutzgründen möglichst gering. Dies führt zu statistischen Fehlern bei der Bestimmung der Zeitaktivitätskurve. Wegen der pharmakologischen Wirksamkeit vieler als Tracer genutzter Substanzen ist es häufig nicht möglich, eine hohe Dosierung, wie sie für die Untersuchung des Systems eventuell günstiger wäre, bei der Messung einzusetzen. Die langsame Dynamik einiger Tracer mit Beobachtungszeiten von mehreren Stunden macht es schwierig, den Zustand des untersuchten Systems über die gesamte Meßzeit konstant zu halten.

Die Bestimmung eines geeigneten Modells und eines Meßprotokolls erfolgt in mehreren Stufen. Nach der Wahl eines geeignet erscheinenden Tracers sowie der Überprüfung seiner Verträglichkeit und der Möglichkeit, ihn radiochemisch herzustellen, wird ein Modell für diesen Tracer formuliert und ein Meßprotokoll festgelegt, mit dem eine Messung durchgeführt wird. Die Daten dieser Messung werden mit dem Modell beschrieben und es wird versucht, eindeutige Parameter für das Modell aus den Meßdaten zu bestimmen. Ist das Modell nicht in der Lage, die Daten eindeutig zu erklären, wird ein neues, vereinfachtes Modell formuliert oder ein neues Meßprotokoll, das zusätzliche Informationen liefert, aufgestellt. Anschließend wird wieder der Schritt der Identifizierung der Parameter durchlaufen. Dies wird solange wiederholt, bis das Modell und das Meßprotokoll in der Lage sind, die gewünschten Informationen über das System zu liefern.

Gegenstand dieser Arbeit ist unter anderem die Startwertproblematik bei der Bestimmung der Parameter eines Modells aus den statistisch fehlerbehafteten Meßdaten. In Abhängigkeit von den Startwerten erhält man bei der Parameterschätzung mit konventionellen Methoden unterschiedliche Ergebnisse [Car86]. Man findet zum Teil lokale Lösungen, es kann aber auch mehrere Lösungen geben, bei denen das Modell die Meßdaten gleich gut beschreibt [DSM90]. Die Wahl der Startwerte ist damit kritisch.

Im Rahmen dieser Arbeit werden zwei Programme entwickelt, die auf stochastischen Algorithmen beruhen. Gemeinsame Basis der Verfahren ist der Threshold-Accepting Algorithmus [DS90]. Bei den entwickelten Programmen ist das Ergebnis der Parameterschätzung weitgehend unabhängig von den Startwerten. Dies zeigt sich in einer Konvergenz der geschätzten Parametersätze auf einen einzelnen Parametersatz, wenn es eine eindeutige Lösung für das Modell und die Meßdaten gibt. Sind die Parameter des Modells aufgrund der Meßdaten nicht eindeutig zu bestimmen, so werden von den entwickelten Programmen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Ergebnisse

für die einzelnen gefundenen Parametersätze bei mehreren Programmläufen ausgegeben. Damit wird die fehlende Identifizierbarkeit des Modells nachgewiesen.

In Kapitel 2 wird zunächst die Meßmethode und die Rekonstruktion von tomographischen Bildern bei der PET beschrieben. Dabei wird auch kurz auf die einzelnen Korrekturverfahren, die eine genaue Quantifizierung der Gewebeaktivität bei der PET ermöglichen, eingegangen. Die Erzeugung von Zeitaktivitätskurven, die den Verlauf der Radioaktivität in einem bestimmten Gewebe beschreiben, wird in Kapitel 3 erläutert. Kapitel 4 beschreibt die mathematischen Methoden und die Grundlagen, die bei der Kompartimentanalyse von PET-Daten eingesetzt werden. Neben der Auswertung mit dynamischen Methoden werden auch einige graphische Verfahren beschrieben, die der Bestimmung von metabolischen Größen dienen. Nach einer Definition der Problemstellung für diese Arbeit in Kapitel 5, werden in Kapitel 6 die eingesetzten und entwickelten Algorithmen und Programme beschrieben. Kapitel 7 zeigt anhand von detailliert diskutierten Datenbeispielen, die aus der Simulation von Kompartimentmodellen stammen, die Leistungen und die Probleme der neuen Algorithmen für die Parameterbestimmung. In Kapitel 8 werden die Ergebnisse der Arbeit noch einmal zusammengefaßt und diskutiert. Der Anhang A zeigt ein Beispiel einer Datenauswertung. Die Daten stammen aus einer SPECT-Messung. Der verwendete Tracer, ^{123}I -Iodo-Dexetomid ist ein Neurorezeptorligand des cholinergen Systems. Die Problematik bei der Modellierung der Daten wird hier im Detail geschildert.

Kapitel 2

Die Meßmethode

2.1 Tomographie in der Nuklearmedizin

In der Nuklearmedizin werden zwei tomographische Verfahren eingesetzt. Dies ist zum einen die Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT - Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie) und zum anderen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Beide Verfahren liefern Schnittbilder von Aktivitätsverteilungen und damit Informationen über den Transport und den Stoffwechsel von radioaktiv markierten Substanzen, die in kleinen Dosen injiziert oder auch eingeatmet wurden. Der Verlauf der Radioaktivität gegen die Zeit wird mit geeigneten Szintillationsdetektoren von außen gemessen. Aus diesen Meßdaten werden die Schnittbilder rekonstruiert.

Die PET hat gegenüber der SPECT den Vorteil, daß hier die absolute Quantifizierung der im Körper verteilten Radioaktivität möglich ist. Außerdem sind die bei der PET verwendeten Elemente (z.B. Kohlenstoff C, Sauerstoff O, Stickstoff N und Fluor F) häufig in stoffwechselaktiven Biomolekülen vertreten, so daß die positronenstrahlenden Radioisotope (^{11}C , ^{15}O , ^{13}N und ^{18}F) eingebaut werden können. Hierbei werden die biochemischen Eigenschaften nicht oder nur gezielt verändert. Daher ist die Zahl der Stoffe, die theoretisch in der PET als Tracer verwendet werden können, groß. Aus diesen Gründen soll im folgenden besonders die PET dargestellt werden; an geeigneter Stelle wird dann auf die besondere Problematik bei der SPECT hingewiesen.

2.1.1 Isotope für die PET

Bei der Positronen-Emission-Tomographie werden β^+ -Strahler¹ eingesetzt. Verwendung finden vor allem die Isotope ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F . Die ersten

¹Dies sind Isotope mit einem Protonenüberschuß im Kern. Bei ihrem Kernzerfall wandelt sich ein Proton in ein Neutron um. Das dabei entstehende Positron verläßt den Kern, außerdem wird noch ein Neutrino emittiert.

drei Elemente finden sich direkt in fast allen Biomolekülen, Fluor kann in vielen Verbindungen eine Hydroxyl- oder eine Wasserstoffgruppe substituieren. Diese Isotope zeichnen sich durch einen reinen β^+ -Zerfall aus. So wird die Strahlenbelastung für den Patienten minimiert und die Messung nicht durch Störstrahlung belastet.

Es werden auch andere Isotope verwendet. Das Positronen und Gammastrahlen emittierende ^{86}Y -Yttrium kann z.B. das in der Tumortherapie eingesetzte betastrahlende ^{90}Y substituieren. Mit Hilfe der PET wird die genaue Verteilung der untersuchten Substanz in den einzelnen Organen gemessen [HRS⁺93]. Diese Information kann für die Therapieplanung und die Dosimetrie verwandt werden.

Nuklid	Halbwertszeit (min)	max.Energie (MeV)	max. Reichweite (mm in H_2O)	Erzeugungs- reaktion
^{11}C	20.4	0.97	4.1	$^{10}\text{B}(\text{d},\text{n})^{11}\text{C}$ $^{11}\text{B}(\text{p},\text{n})^{11}\text{C}$ $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$
^{13}N	9.96	1.19	5.4	$^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$ $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$ $^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$
^{15}O	2.05	1.72	8.2	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$
^{18}F	109.7	0.64	2.4	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$

(aus [SEPMKN81])

Tabelle2.1: Positronenstrahler und einige Eigenschaften

Die Isotope werden durch Beschuß von stabilen Atomen mit hochenergetischen Protonen oder Deuteronen erzeugt. Bei dieser Kernreaktion wird in der Regel ein Neutron oder ein α -Teilchen aus dem Kern herausgeschlagen. Dieser Vorgang kann z.B. für ^{15}O in folgender Schreibweise notiert werden: $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$. Ein Atom des Isotops ^{15}N wird mit einem Proton beschossen. Bei der Anlageung des Protons an den Kern wird ein Neutron emittiert. Das Ergebnis ist ein Atom des gesuchten Isotops ^{15}O . Tabelle 2.1 gibt eine Aufstellung der häufig verwendeten Isotope mit einigen Eigenschaften und die jeweiligen Erzeugungsreaktionen an.

Die Deuteronen und Protonen werden in einer Ionenquelle erzeugt und mit einem Zyklotron auf die Energie von 8–10 MeV bzw. 16–17 MeV beschleunigt. Innerhalb des Zyklotrons bewegen sich die Teilchen in einem Vakuum. Die beschleunigten Teilchen werden auf ein Targetvolumen abgelenkt, das mit

dem für die Kernreaktion benötigten Gas gefüllt ist. Vakuum und Targetvolumen sind über eine dünne Metallfolie getrennt. Das Targetgas steht unter einem hohen Druck, um die Wahrscheinlichkeit für eine Reaktion zu erhöhen. Aus dem Targetvolumen gelangt das aktivierte Gas über eine Rohrleitung in eine „heiße“ Zelle im Chemielabor. Hier werden die gewünschten chemischen Verbindungen synthetisiert². Die Wahl des Isotops richtet sich dabei nach der Markierbarkeit des entsprechenden Biomoleküls und der Zeitskala der zu untersuchenden Stoffwechselvorgänge. Hier spielt die auch in Tabelle 2.1 angegebene Halbwertszeit eine entscheidende Rolle. Außerdem werden in der Tabelle noch die maximale kinetische Energie und die Reichweite des Positrons angegeben. Diese begrenzen, neben anderen Faktoren, die theoretische Auflösung der PET.

Wegen der kurzen Halbwertszeit der Isotope (vgl. Tabelle 2.1) ist es für die meisten Isotope nötig, ein Zyklotron in der Nähe der PET-Kamera zu haben. Dies gilt insbesondere für ^{15}O mit ca. 2 Minuten Halbwertszeit. Nur ^{18}F mit einer Halbwertszeit von ca. 110 Minuten kann auch kommerziell erworben werden, speziell in der Form von ^{18}F -Fluorodeoxyglukose. Dieses Radiopharmakon stellt daher auch das „Arbeitspferd“ der PET dar. Das zugehörige Modell des Zuckerstoffwechsels, 1977 von Sokoloff et al. [SRK⁺77] entwickelt, wird in Abschnitt 4.1.1 näher diskutiert.

Bei der SPECT werden statt der Positronenstrahler reine γ -Strahler eingesetzt. Verwendete Isotope sind z.B. ^{123}I -Iod, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium und ^{111}In -Indium. Aufgrund ihrer großen Masse beeinflussen diese Isotope die markierten Biomoleküle nicht unerheblich. Allerdings stehen für die Erzeugung der Isotope kommerzielle Generatoren und Vorläufersubstanzen zur Verfügung, die den Kostenaufwand für eine Messung stark reduzieren, da die Notwendigkeit einer radiochemischen Einrichtung vor Ort entfällt.

2.1.2 Detektoren

Die beim Kernzerfall der Isotope entstehenden Positronen annihilieren nach kurzer Wegstrecke (vgl. Abschnitt 2.1.3). Die dabei entstehenden Photonen von 511 keV werden mit Szintillationskristallen nachgewiesen. In den Kristallen geben die Photonen über Photoeffekt und Compton-Streuung ihre Energie an den Kristall ab. Dieser wandelt die Energie in Licht um. Das Szintillationslicht gelangt über Lichtleiter zu Photomultipliern. Hier wird das optische Signal in einen elektrischen Impuls umgewandelt und verstärkt. Nach der Überprüfung, ob die abgegebene Energie einem bei der Annihilation entstandenen Photon entspricht — die Diskriminatorschwelle liegt bei ca. 350 keV — wird das Ereignis der Koinzidenzelektronik zugeleitet (vgl. Abschnitt 2.1.3).

²Die Synthese der Radiopharmaka und die Qualitätssicherung sind Arbeitsgebiet der Radiochemie. Hier sei auf die entsprechende Fachliteratur (z.B. [Sto88]) verwiesen.

Kriterien zur Beurteilung von Szintillationskristallen sind unter anderem Photonen ausbeute, Abklingzeit und Sensitivität. Die Abklingzeit ist definiert als die Zeit, die vergeht, bis das Restlicht eines registrierten Photons aus dem Kristall verschwunden ist. Erst nach dieser Zeit kann das nächste Photon wieder gemessen werden. Damit legt sie die Totzeit des Kristalls fest. Die Sensitivität ist die Nachweiswahrscheinlichkeit pro Längeneinheit beim Durchgang eines Photons durch den Kristall. Für eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit ist also eine hohe Sensitivität oder ein großer Kristall notwendig. Die Sensitivität begrenzt daher die minimale Kristallgröße und damit die Ortsauflösung des Detektors. Die Sensitivität ist direkt gekoppelt an die Dichte des Kristalls. Die Photonen ausbeute bestimmt die Energieauflösung des Kristalls. Das zur Zeit meistverwendete Detektormaterial in der PET ist BGO (Wismuthgermanat). Es stellt einen Kompromiß zwischen Photonen ausbeute, Abklingzeit und Sensitivität dar. Auch die nicht zu hohen Kosten für das Detektormaterial spielen eine Rolle.

Material	NaI	BGO	GSO	LSO	YAP
Dichte [g/cm^3]	3.67	7.13	6.71	7.4	5.37
Relative Lichtausbeute [%NaI:TI]	100	15	20-25	75	40
Szintillationsabklingzeit [ns]	230	300	30-60	40	25
Hygroskopisch	ja	nein	nein	nein	nein
Emissionswellenlänge [nm]	415	480	440	420	370
Brechungsindex	1.85	2.15	1.85	1.82	1.95
Chemische Formel	NaI	$\text{Bi}_4(\text{GeO}_4)_3$	$\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}:\text{Ce}$	$\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}:\text{Ce}$	$\text{YAlO}_3:\text{Ce}$

Tabelle 2.2: Eigenschaften von Szintillationskristallen

Neuere Entwicklungen bei den Szintillationskristallen sind LSO (Lutetiumsiliziumoxid) und YAP (Yttrium-Aluminium Perowskit). Am Zentralinstitut für Elektronik des Forschungszentrums Jülich wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizin derzeit ein PET für die Untersuchung von Kleintieren aufgebaut, das als Szintillationsmaterial YAP einsetzt. Tabelle 2.2 gibt einen Überblick über einige Eigenschaften von Szintillationskristallen.

2.1.3 Prinzip der PET-Messung

Der prinzipielle Aufbau einer PET-Meßeinrichtung ist in Abbildung 2.1 gezeigt. Nach der Injektion des Tracers verteilt sich dieser im Patienten und

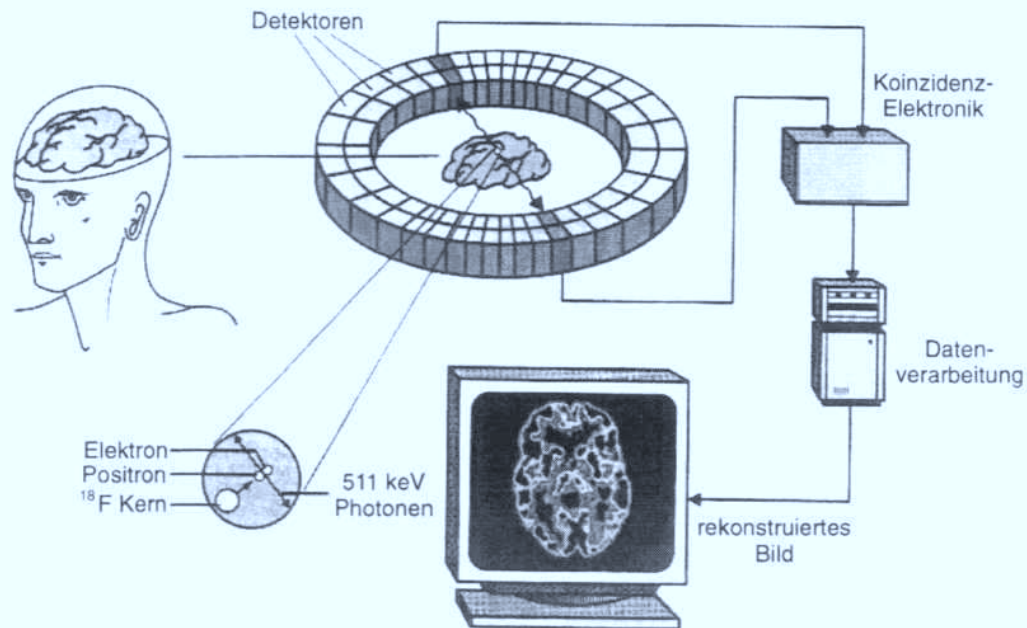


Abbildung 2.1: Schematischer Aufbau einer PET-Messung

insbesondere im untersuchten Organ³. Beim β^+ -Zerfall des verwendeten Isotops wird ein Positron frei. Nach einer kurzen Wegstrecke, auf der das Positron einen Großteil seiner kinetischen Energie verliert, kommt es zur Paarvernichtung (Annihilation) mit einem Elektron aus dem Gewebe. Dabei werden zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV erzeugt, deren Gesamtenergie der Masse von Proton und Elektron entsprechen. Die beiden Photonen sind wegen der Impulserhaltung mit einem Winkel von 180° richtungskorreliert. Abweichungen von diesem Winkel resultieren aus der restlichen kinetischen Energie und damit des Gesamtimpulses von Positrons bzw. Elektrons. Da der Wirkungsquerschnitt der Annihilation mit sinkender kinetischer Energie des Positrons zunimmt, sind die Abweichungen von 180° klein und können vernachlässigt werden.

Die beiden Photonen werden nun im Detektorring gleichzeitig in zwei unterschiedlichen Detektoren registriert. Sind die Detektoren in Koinzidenz geschaltet (Koinzidenzzeit⁴ ca. 12 ns), so kann man einem solchen Ereignis eine Ereignislinie (line of response, LOR) als Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren zuordnen, auf der der Zerfall des Radioisotops stattfand. Die registrierten Zerfälle einer Messung werden in sogenannten Parallelprojektionen geordnet. Eine Projektion enthält die Ereignisse, bei denen die LOR einen bestimmten Winkel mit einer Detektorachse hat. Die Position s innerhalb der

³Der Tracer wird so gewählt, daß er möglichst spezifisch für das Organ ist.

⁴für den am Institut für Medizin installierten PET-Scanner PC4096-15WB

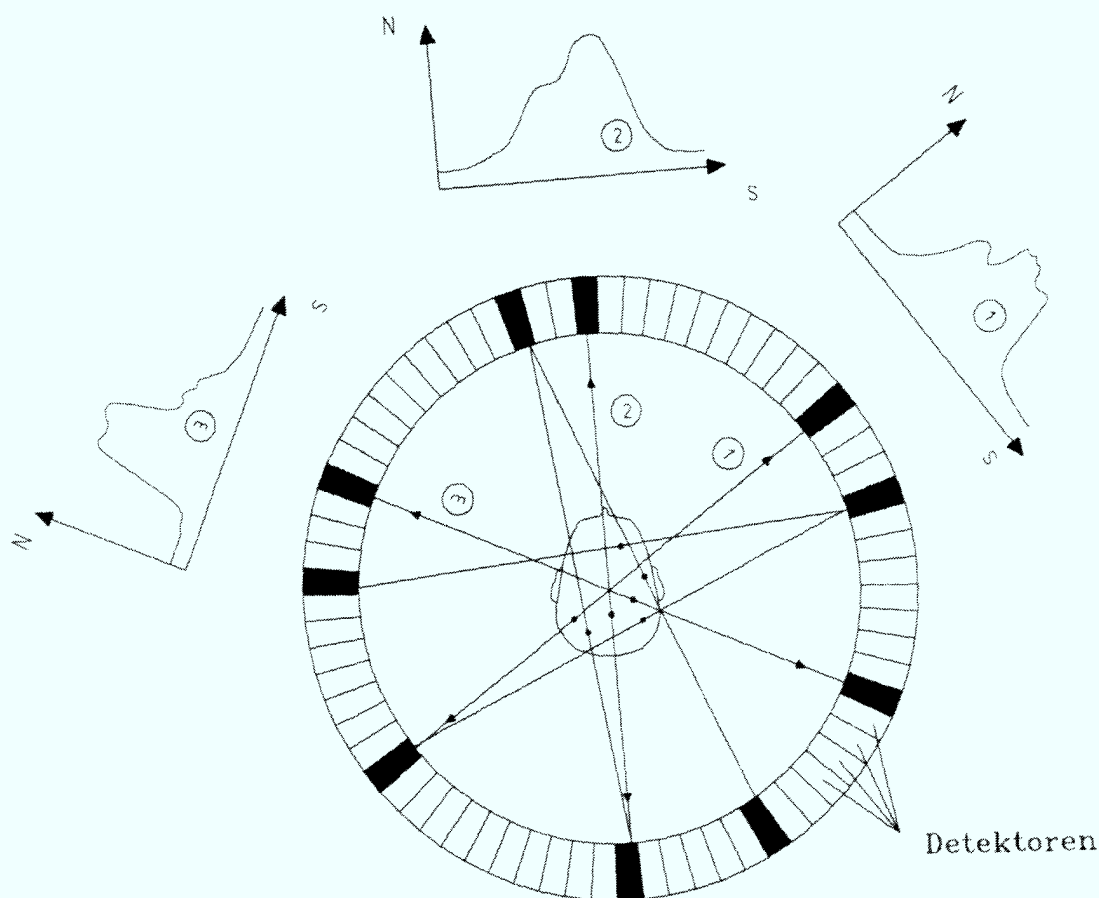


Abbildung 2.2: Erzeugung der Parallelprojektionen [Sch95]

Projektion, in die der registrierte Zerfall eingeordnet wird, ist über den Abstand der jeweiligen LOR von der Detektorringmitte bestimmt. Summiert man die Ereignisse für die einzelnen Projektionen, so ergeben sich Histogramme. Abbildung 2.2 illustriert die Konstruktion der Projektionen. Geordnet nach dem Winkel der Projektion werden die Projektionshistogramme in sogenannte Sinogramme eingetragen. Ein solches Sinogramm ist in Abbildung 2.3 für eine Punktquelle wiedergegeben. Ein heller Punkt entspricht dabei einem hohen Wert im Projektionshistogramm.

Ein komplettes PET-Scannersystem setzt sich aus mehreren Ringen⁵ zusammen. Bei älteren Geräten ist es üblich, die Koinzidenzschaltung nur innerhalb eines Rings (direct planes) und zwischen benachbarten Ringen (cross planes)

⁵Es werden auch Systeme mit nicht vollständig ringförmiger Anordnung der Detektoren angeboten. Der CTI ECAT ART hat z.B. aus Kostengründen nur zwei rotierende gegenüberliegende Viertelringe.

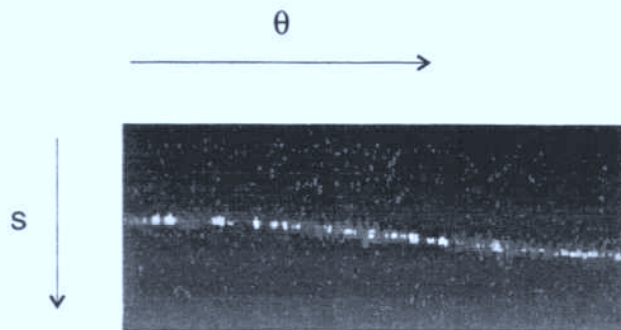


Abbildung 2.3: Sinogramm einer Punktquelle

durchzuführen. Hier sind dann zwischen den Ringebenen Bleikollimatoren, die Septen, angebracht. Die Septen verhindern Streustrahlung zwischen den einzelnen Ringen. Diese Aufnahmetechnik wird 2D-Modus genannt. Für jede Ebene wird in jeder Messung ein Sinogramm angelegt. Der PC4096-15WB, mit dem die PET-Daten für diese Arbeit gewonnen wurden, ist ein solcher Scanner. Der genaue Aufbau und die Performance sind in [RHS⁺90] beschrieben.

Moderne Scanner verzichten auf die Septen zwischen den Ringen. Dadurch kann die Sensitivität des Scanners – definiert als Zählrate des Scanners bei gegebener Aktivität innerhalb des Gesichtsfeldes – erheblich gesteigert werden, allerdings auf Kosten erhöhter Streustrahlung (vgl. Abschnitt 2.1.4). In diesem 3D-Modus werden zusätzlich zu den Ebenen aus der 2D-Messung weitere Ebenen, die die Tomographenachse unter einem bestimmten Winkel schneiden, abgelegt. Die Winkel, die zu einer solchen Ebene gehören, werden Segment genannt. Eine genauere Beschreibung eines solchen Scanners und der zugehörigen Koinzidenzschaltung findet sich in [Sch95] oder [WDM⁺94].

2.1.4 Korrektur der Meßdaten

Die Meßdaten des PET-Scanners sind mit Fehlern behaftet. Ein Teil dieser Fehler ist systematischer Natur. Hier gibt es Korrekturverfahren, die in der Lage sind, solche Fehler auszugleichen. Die Fehlerquellen sind Streuungen und Absorption innerhalb des untersuchten Gewebes, zufällige Koinzidenzen – zwei Photonen werden gleichzeitig registriert, obwohl sie von unterschiedlichen Positronen stammen – sowie Totzeiten und Effektivitätsunterschiede für die einzelnen Detektoren. Abbildung 2.4 veranschaulicht einige mögliche Fehlerquellen.

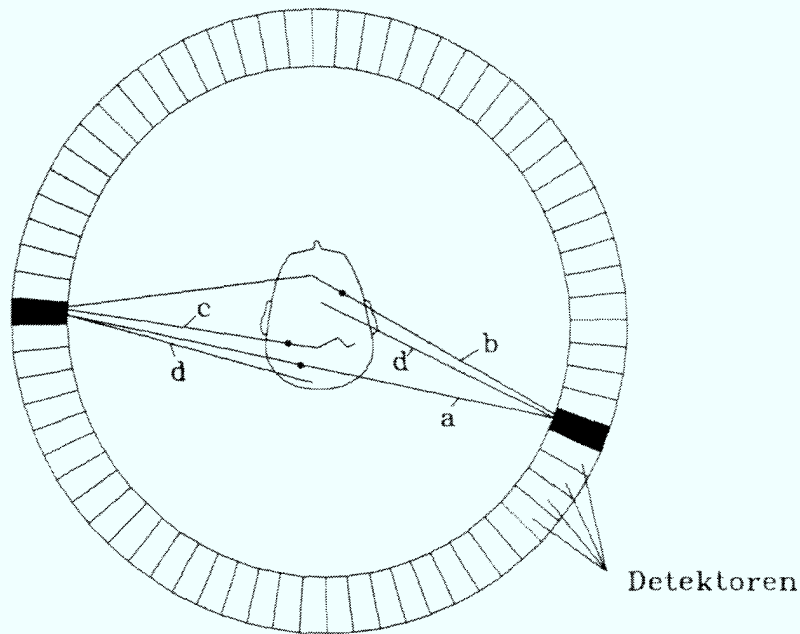


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung möglicher Fehler bei der Koinzidenzmessung: a) echte Koinzidenz b) gestreute Koinzidenz c) absorbierte Koinzidenz d) zufällige Koinzidenz

Totzeitkorrektur

Die endliche Abklingzeit im Kristall und die Verarbeitungszeit im Photomultiplier und in der Elektronik verhindern für eine gewisse Zeit, daß ein weiteres eintreffendes Photon nach dem Registrieren eines Photons erkannt wird. Die Zeit, die mindestens zwischen zwei Ereignissen liegen muß, damit beide registriert werden, wird Totzeit τ_{tot} genannt. Die Totzeit stellt bei hohen Aktivitätskonzentrationen ein Problem dar. Im 3D-Modus ist wegen des erhöhten Erfassungswinkels die Einzelzählrate eines Detektors oft so hoch, daß eine Totzeitkorrektur nötig wird. Der Korrekturfaktor ist von der Totzeit und der Zählrate für den jeweiligen Detektor abhängig.

Abschwächungskorrektur

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Photon zum Detektor gelangt, und nicht durch Absorption oder Streuung im Gewebe verloren geht, ist gegeben durch:

$$P_{reg} = \exp\left(\int_{Weg} -\mu(x)dx\right). \quad (2.1)$$

Dabei ist $\mu(x)$ der ortsabhängige Absorptionskoeffizient. Weg ist die Strecke,

die das Photon vom Punkt der Annihilation bis zum Detektor im Streumedium zurücklegt. Bei der Annihilation eines Positrons entsteht ein Photonenpaar. Die Wahrscheinlichkeit, daß keines der beiden Photonen absorbiert wird, ist wegen der statistischen Unabhängigkeit der Absorption für die beiden Photonen gegeben durch das Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten:

$$\begin{aligned}
 P_{reg_{Paar}} &= P_{reg_1} \cdot P_{reg_2} \\
 &= \exp\left(\int_{W_{eg1}} -\mu(x)dx\right) \cdot \exp\left(\int_{W_{eg2}} -\mu(x)dx\right) \\
 &= \exp\left(\int_{W_{eg1}+W_{eg2}} -\mu(x)dx\right) \\
 &= \exp\left(\int_D -\mu(x)dx\right). \tag{2.2}
 \end{aligned}$$

Die Absorption hängt also nur von der gesamten im Medium durchlaufenen Länge D ab, da die beiden Photonen am selben Ort entstehen und mit 180° richtungskorreliert sind. Sie ist unabhängig von der Position des Zerfalls auf der LOR.

Der Abschwächungskorrekturfaktor für eine LOR kann mit Hilfe einer Transmissionsmessung bestimmt werden. Bei einer Transmissionsmessung werden eine oder mehrere Stabquellen eines β^+ -Strahlers (z.B. Germanium $^{68}\text{Ge}^6$) zwischen Objekt und Detektoren gebracht. Die Stabquellen rotieren um die Scannerachse und die Koinzidenzen werden gemessen. Dieselbe Messung wird noch einmal ohne das Objekt durchgeführt (Blankmessung). Das Verhältnis der Zählraten mit und ohne Objekt gibt dann direkt den jeweiligen Korrekturfaktor für die LOR an. Da die auf einer Messung beruhende Bestimmung der Abschwächungskoeffizienten mit einem Fehler behaftet ist, pflanzt sich dieser auf die Meßdaten der Emissionsmessung fort, so daß das Signal/Rauschverhältnis verschlechtert wird.

Eine andere Art, die Abschwächungskorrektur vorzunehmen, besteht in der Annahme konstanter Abschwächung $\mu(x) = \mu$ innerhalb des untersuchten Bereichs. Bei einer Untersuchung des Gehirns kann z.B. $\mu = 0.095\text{ cm}^{-1}$ ($= \mu_{\text{Wasser}}$) angenommen werden [WWH89]. Die Kontur zur Bestimmung der für die Absorption maßgeblichen Länge wird entweder über eine Ellipse festgelegt oder mit einem Kantensuch-Algorithmus bestimmt. Der so erhaltene Korrekturfaktor ist allerdings zur quantitativen Bildgebung nur eingeschränkt geeignet.

⁶ ^{68}Ge ist selber kein β^+ -Strahler. Der Positronenstrahler ist ^{68}Ga , das durch Elektreneinfang aus dem ^{68}Ge entsteht

Bei der SPECT gilt die Unabhängigkeit der Absorptionswahrscheinlichkeit vom Ort des Zerfalls nicht. Hier ist also die Korrektur entsprechend schwieriger, bzw. sie ist mit systematischen Fehlern behaftet, so daß die Quantifizierung der interessierenden Aktivitätsverteilung nicht allgemein möglich ist.

Korrektur zufälliger Koinzidenzen

Wenn innerhalb des Koinzidenz-Fensters zwei Photonen gemessen werden, die nicht vom selben Positronenzerfall stammen, spricht man von zufälligen Koinzidenzen. Die Zahl der zufälligen Koinzidenzen ist abhängig von der Einzelzählrate jedes einzelnen Detektors N_i bzw. N_j einer LOR und der Länge des Koinzidenzintervalls τ . Sie ergibt sich nach der Formel:

$$N_{\text{zufällig}} = 2\tau N_i N_j. \quad (2.3)$$

Die Zahl der zufälligen Koinzidenzen kann direkt von der Zahl der gemessenen Koinzidenzen subtrahiert werden.

Streustrahlenkorrektur

Wird ein Photon einer Paarvernichtung durch Compton-Streuung abgelenkt und dennoch in Koinzidenz registriert, so erfolgt die Zuordnung der LOR zum Zerfallsort nicht korrekt (vgl. Abbildung 2.4b). Dieser Fehler tritt bei modernen 3D-Scannern durch die fehlenden Septen noch wesentlich häufiger auf als bei Scannern der früheren Generation. Bei den 2D-Geräten sind zwei Korrekturverfahren verbreitet, zum einen die Integrale Transformation [BE83], zum anderen die Zwei Energiefenster-Methode [GSJ⁺91]. Eine ausführliche Diskussion der gestreuten Koinzidenzen und ihrer Korrektur, auch für 3D, findet sich bei [Sch95].

Normalisierung

In bau- und materialtechnischer Hinsicht sind die Meßeigenschaften der einzelnen Szintillationskristalle und der Photomultiplier nicht vollständig gleich. Zusätzlich sind noch die geometrischen Gegebenheiten für die einzelnen LORs unterschiedlich. Diesen Faktoren kann durch eine Normalisierungsmessung Rechnung getragen werden. Dazu wird eine schwache Stabquelle wie bei der Transmissionsmessung im Scanner rotiert, ohne daß sich ein Objekt im Scanner befindet. Die Messung wird zur Verbesserung der Zählrate über eine lange Zeit durchgeführt, die schwache Quelle vermeidet Fehler durch zufällige Koinzidenzen und Totzeitprobleme. Unterschiede zwischen den Koinzidenzraten für

unterschiedliche LORs sind dann auf die Unterschiede zwischen den Detektoren bzw. Photomultipliern zurückzuführen. Sie können entsprechend korrigiert werden.

2.1.5 Bildrekonstruktion

Die Messung mit dem PET-Scanner liefert nicht direkt ein Bild der gesuchten Aktivitätsverteilung, sondern nur Projektionen aus verschiedenen Richtungen (vgl. Abbildung 2.2). Auch die Computertomographie, bei der die Abschwächung einer um den Körper kreisenden Röntgenquelle gemessen wird, liefert nur solche Projektionen. Die Aufgabe der Rekonstruktion ist es, aus diesen Daten die ursprüngliche Verteilung der Meßgröße zu bestimmen. Grundlage der Rekonstruktion ist die sogenannte Radontransformation, benannt nach dem Mathematiker Radon, der sie 1917 entwickelte [Rad17]. Die Transformation beschreibt die Abbildung einer zweidimensionalen Verteilung $f(x,y)$ im euklidischen Raum auf Projektionen $p(s,\theta)$, die in Polarkoordinaten s und θ dargestellt werden:

$$p(s, \theta) = \int_y \int_x f(x, y) \delta(s + x \cos \theta - y \sin \theta) dx dy. \quad (2.4)$$

s ist der Abstand der Projektionslinie vom Mittelpunkt des euklidischen Systems, θ ist der Schnittwinkel mit der Koordinatenachse (vgl. Abbildung 2.5).

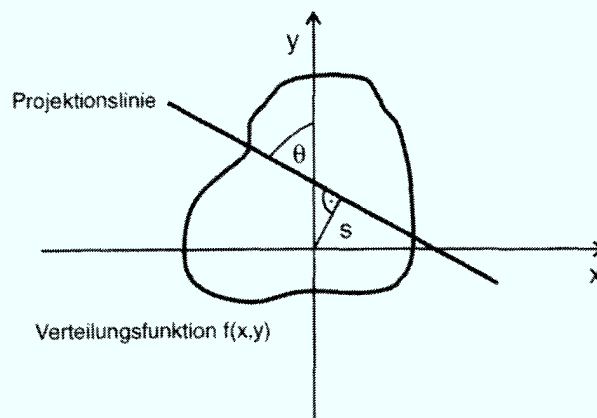


Abbildung 2.5: Konstruktion der Radontransformation. x und y sind die ursprünglichen Koordinaten, die Projektionslinie wird über s und θ beschrieben. $p(s, \theta)$ ist das Integral über diese Linie.

In der PET ist die Verteilung $f(x,y)$ die gesuchte Aktivitätsverteilung $A(x,y)$ im Patienten. Die Sinogramme, die bei der Messung gewonnen wurden, stellen

gerade die Projektionen $p(s, \theta)$ dar, die in der Radontransformation beschrieben sind (vgl. Abschnitt 2.1.3). Hierbei liegt die Annahme zugrunde, daß die Häufigkeit, mit der ein Ereignis auf einer LOR registriert wurde, dem Integral der Aktivität auf dieser Linie entspricht.

Um aus den Projektionsdaten die Aktivitätsverteilung zu bestimmen, ist die Umkehrung von Gleichung 2.4 durchzuführen. Dieser Vorgang wird Rekonstruktion genannt. Grundsätzlich werden zwei Verfahren für die Rekonstruktion unterschieden: die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion.

Gefilterte Rückprojektion

Die am häufigsten eingesetzte Methode zur Rekonstruktion von PET-Daten ist die gefilterte Rückprojektion. Hierbei werden die Projektionsdaten zunächst gefiltert:

$$p^f(s, \theta) = F[p(s, \theta)]. \quad (2.5)$$

Anschließend werden die gefilterten Projektionen zurückprojiziert:

$$A(x, y) = \int_0^\pi p^f(x \cos \theta + y \sin \theta, \theta) d\theta. \quad (2.6)$$

Die Filterung mit dem Hochpaßoperator $F[\cdot]$ gleicht dabei die Verschmierung der Aktivitätsverteilung aus, die bei einer direkten Rückprojektion auftreten würde⁷. Gleichzeitig muß auch die Störung des rekonstruierten Bildes durch die nicht kontinuierliche Abtastung und die Verstärkung des hochfrequenten Rauschens⁸ durch den Filter verhindert werden. Die Wahl des Filters beeinflusst die Auflösung des rekonstruierten Bildes (diese weicht durchaus von der Größe eines Bildpunktes (Pixel) des rekonstruierten Bildes ab) und damit die minimale Größe von Strukturen, die noch als getrennte Aktivierung zu erkennen sind. Eine Diskussion der Wirkung unterschiedlicher Filter auf die Quantifizierung der Bildinformation findet sich in [Her93].

In Abbildung 2.6 ist das Bild einer rekonstruierten Punktquelle wiedergegeben. Man erkennt die für die gefilterte Rückprojektion typischen strahlenförmigen Rekonstruktionsartefakte und den Rauschanteil. Die gefilterte Rückprojektion wird aufgrund ihrer Effizienz (kurze Rekonstruktionszeit) in der medizinischen Routine der Nuklearmedizin trotz ihrer Nachteile häufig angewandt. Aufgrund der höheren Abtastrate und der besseren Zählstatistik erzielt man bei Röntgentomographischen Aufnahmen mit der gefilterten Rückprojektion bessere Ergebnisse.

⁷Bei einer Punktquelle würde sich bei direkter Rückprojektion ein Abfallen der Aktivität proportional $1/r$ (r Abstand von der Punktquelle) ergeben.

⁸Das hochfrequente Rauschen wird durch eine zusätzliche Tiefpassfilterung unterdrückt.

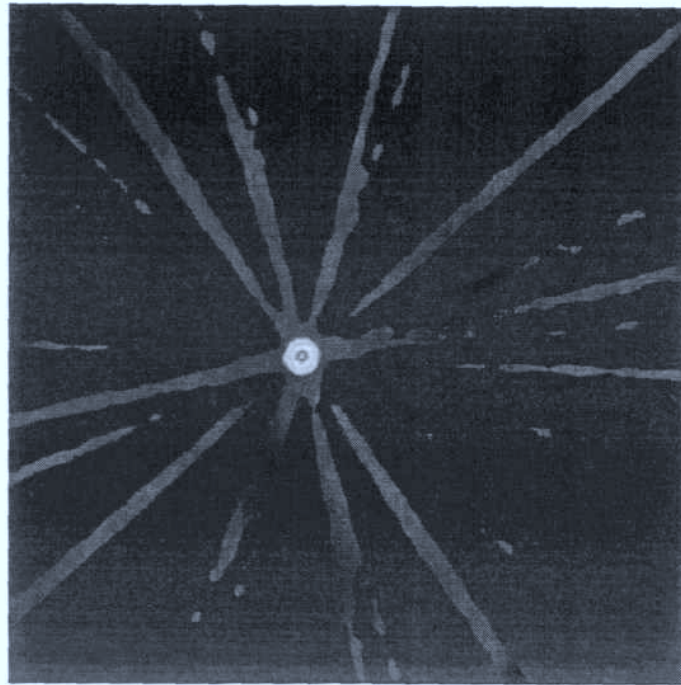


Abbildung 2.6: Punktquelle mit gefilterter Rückprojektion rekonstruiert

Iterative Rekonstruktion

Die zweite Methode, um Bilder zu gewinnen, ist die iterative Rekonstruktion. Der Ansatz zur Rekonstruktion ist dabei ein lineares Gleichungssystem:

$$\vec{p} = A \vec{b}. \quad (2.7)$$

Der Vektor $\vec{b}$ stellt dabei den Bildraum in Form von einzelnen Pixeln dar. Innerhalb dieser Pixel wird eine Gleichverteilung der Aktivitätskonzentration angenommen. Damit bestimmt die Anzahl der Pixel des Bildes die Auflösung und nicht die Filterbreite wie bei der gefilterten Rückprojektion. Übliche Werte für die Bildgröße sind zum Beispiel 128×128 oder 256×256 , die eine Dimension von $m = 16348$ bzw. $m = 65536$ für den Vektor $\vec{b}$ ergeben.

Der Vektor $\vec{p}$ stellt die gemessenen Koinzidenzlinien dar. Die Dimension von $\vec{p}$ ergibt sich aus dem Produkt der Zahl der Parallelprojektionen und der Zahl der Linien je Projektion. Die Dimension ist abhängig vom Gesichtsfeld (engl. Field of View (FOV)) und der damit gewählten Zahl der Koinzidenzlinien für einen Detektor. Bei einem FOV von 55 cm ist die Dimension für den Scanner PC4096-15WB $n = 99840$ [Her93].

Die Matrix A ordnet den Projektionslinien die Anteile der einzelnen Bildpunkte zu. Ihre Größe ergibt sich aus dem Produkt der Größen von $\vec{b}$ und $\vec{p}$. Die Matrix

ist im allgemeinen nicht quadratisch, so daß das Problem entweder über- oder unterbestimmt ist und eine direkte Invertierung nicht möglich ist.

Zur Lösung des Gleichungssystems werden iterative Verfahren eingesetzt. Es wird von einer Anfangsverteilung $\vec{b}^0$ der Aktivität im Bildraum ausgegangen und daraus die zugehörigen Projektionen $\vec{p}^0$ berechnet. Aus der Abweichung, die die berechneten Projektionen zu den gemessenen Projektionen $\vec{p}$ aufweisen, wird eine Korrektur zur geschätzten Verteilung berechnet und anschließend wieder die Abweichung der zugehörigen Projektionen bestimmt. Die Iterationsvorschrift läßt sich in der Form

$$\vec{b}^{n+1} = \vec{f}(\vec{b}^n, \vec{p}^n, \vec{p}) \quad (2.8)$$

schreiben. Eingesetzte Iterationsverfahren unterscheiden sich in der Wahl des Korrekturschrittes $\vec{f}$ (z.B. Gradientenverfahren, konjugierte Gradientenverfahren) und in der Form der minimierten Abweichung (z.B. der quadratischen Abweichung oder einer Maximierung der Entropie). Ein weiterer Punkt ist die Wahl eines geeigneten Abbruchkriteriums. Es zeigt sich, daß mit zunehmender Zahl der Iterationen die Qualität des resultierenden Bildes nicht verbessert wird, auch wenn die Qualitätsfunktion dies andeutet. Man findet bei hohen Iterationszahlen ein hochfrequentes Rauschen. Dies muß neben der Rechenzeit bei der Wahl des Abbruchkriteriums beachtet werden (vgl. [Lip95]).

Eine besondere Bedeutung für die PET haben die statistischen Verfahren, da die bei der PET zugrundeliegende statistische Verteilung der Meßwerte bekannt ist. Diese folgt nämlich als radioaktiver Zerfall der Poissonstatistik:

$$P(X = k) = \frac{\lambda^k}{k!} \exp(-\lambda). \quad (2.9)$$

Die Wahrscheinlichkeit, bei einer Messung gerade k Zerfälle zu registrieren, ist nur vom Parameter λ abhängig. Die Zufallsvariable X entspricht dabei der Aktivität in einem Bildelement. Der Mittelwert der Aktivität ist λ .

Das Meßergebnis einer PET-Messung setzt sich additiv aus vielen Poissonprozessen zusammen. Insgesamt ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit, bei einer Messung, der die Verteilung der Aktivität $\lambda_i (i = 1 \dots m)$ zugrundeliegt, das Meßergebnis $\vec{p} = (p_1, p_2, \dots, p_n)$ für die Projektionslinien zu finden:

$$P(\vec{p}|\lambda) = \prod_{j=1}^n \frac{(\sum_{i=1}^m A_{ij} \lambda_i)^{p_j}}{p_j!} \exp\left(-\sum_{i=1}^m A_{ij} \lambda_i\right). \quad (2.10)$$

Die Summe $\sum_{i=1}^m A_{ij} \lambda_i$ ordnet dabei den Mittelwert der Aktivität im Bildbereich der Aktivität zu, die in der Projektionslinie j gemessen wird.

Die so gegebene Wahrscheinlichkeit wird als Likelihood bezeichnet. Diese Wahrscheinlichkeit bzw. ihr Logarithmus wird unter der Vorgabe der Meßwerte $\vec{p}$ durch Veränderung von λ maximiert. Das Verfahren wird daher als

Maximum-Likelihood Algorithmus bezeichnet. Eine genaue Beschreibung findet sich in [Lip95].

Vergleich der Verfahren Die iterativen Verfahren haben gegenüber der gefilterten Rückprojektion den Vorteil, daß hier keine Probleme beim Übergang von der kontinuierlichen zur diskreten Beschreibung auftreten, da schon methodisch von diskreten Werten ausgegangen wird. Auch fehlt der Hochpass-Charakter der gefilterten Rückprojektion, der dort den Einsatz von Filtern notwendig macht. Die Filterung setzt die Auflösung des rekonstruierten Bildes herab. Bei der gefilterten Rückprojektion entstehen Probleme, da sie von vollständigen Datensätzen mit Projektionen aus allen Richtungen abhängig ist. Der Übergang zu einer Rekonstruktion von 3D-Datensätzen ist bei der iterativen Rekonstruktion direkt möglich. Es werden die weiteren Koinzidenzdaten in die Iteration mit aufgenommen. In die iterative Rekonstruktion lassen sich auch anatomische Informationen, die zum Beispiel mit einem Kernspintomographen gewonnen wurden, einbeziehen. Dies wird in [Lip95] diskutiert.

Ein Nachteil der iterativen Rekonstruktion liegt im großen Rechenaufwand, der allerdings durch den Einsatz moderner Rechner immer leichter bewältigt werden kann. Für den routinemäßigen Einsatz der iterativen Rekonstruktion in der nuklearmedizinischen Praxis müssen allerdings noch vergleichende Untersuchungen von Quantifizierungsergebnissen mit der herkömmlichen Rekonstruktionsmethode durchgeführt werden.

Kapitel 3

Gewinnung dynamischer Daten

3.1 Zeitaktivitätskurven

Die mit einem PET-Scanner gewonnenen Bilder können durch den Arzt direkt ausgewertet werden. Eventuelle Anreicherungen oder Verminderungen von Tracerkonzentrationen im Gewebe liefern so eine qualitative Auskunft über eine vorliegende Krankheit. Die PET-Methode beinhaltet zusätzlich die Möglichkeit zur Quantifizierung der im Körper verteilten Aktivitätsmenge zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion. Daher ist eine eingehendere Auswertung mit einer Zeitreihenanalyse möglich, bei der z.B. Umsatzraten bestimmt werden. Der erste Schritt dieser Auswertung ist die Erstellung von Zeitaktivitätskurven.

3.1.1 Gewinnung dynamischer Daten

Für die dynamische Auswertung von PET-Daten werden mehrere Aufnahmen zu verschiedenen Zeiten benötigt. Dazu werden die Rohdaten, die bei der Messung gewonnen werden, in sogenannte Frames eingeteilt. Ein Frame beinhaltet die Ereignisse, die in ein Zeitfenster fallen. Die Frames werden einzeln rekonstruiert, so daß man Bilder der Aktivität zu verschiedenen Zeitpunkten erhält. Abbildung 3.1 zeigt eine Zeitreihe von Bildern aus einer dynamischen FDG-Messung.

Man erkennt die schlechte Statistik in den Bildern, die von frühen Zeiten stammen. Dies liegt zum einen an der noch geringen Gewebeaktivität zu frühen Zeiten, zum anderen auch an der kurzen Framedauer, die für diese Meßpunkte gewählt werden muß.

Die Wahl der Dauer der einzelnen Frames richtet sich nach der biochemischen und physiologischen Dynamik, mit der der Tracer ins Gewebe aufgenommen und verstoffwechselt wird. Es werden kürzere Framedauern gewählt, wenn

die Änderung der Gewebeaktivität schnell erfolgt, so daß das Abtasttheorem¹ erfüllt ist. Andererseits gibt die benötigte Zählrate für die Rekonstruktion eines Bildes eine minimale Framedauer vor. Mit steigender Framedauer wird die Statistik für das Bild besser, dafür geht aber die zeitliche Auflösung der Tracerdynamik im Gewebe zurück. Der radioaktive Zerfall des Tracers macht für Bilder zu späten Zeitpunkten nach der Injektion eine große Framedauer erforderlich. Wegen der zumeist langsameren biologischen Dynamik² ist die verlängerte Aufnahmezeit für einen Frame im allgemeinen möglich, ohne das Abtasttheorem zu verletzen.

Für die quantitative Auswertung wird noch eine Zerfallskorrektur durchgeführt, um den radioaktiven Zerfall des Tracers während der Messung auszugleichen³.

Die statistischen Schwankungen innerhalb der Bilder machen im allgemeinen eine dynamische Auswertung auf Pixelebene unmöglich (vgl. aber Abschnitt 4.2.1). Die Auswertung erfolgt daher in sogenannten *Regions of Interest (ROI)*.

¹Das Abtasttheorem besagt, daß die Abtastfrequenz mindestens die doppelte Signalfrequenz betragen muß.

²Die Dynamik der Tracerkonzentration im Gewebe hängt stark von der Konzentrationsdifferenz zwischen Plasma und Gewebe ab. Zu späten Zeiten ist diese Differenz aufgrund der Verteilung des Tracers im Körper kleiner, so daß die Änderungen der Gewebeaktivität langsamer erfolgen.

³Die Zerfallskorrektur kann auch später nach der Regionalisierung durchgeführt werden (vgl. Abschnitt 3.1.2).

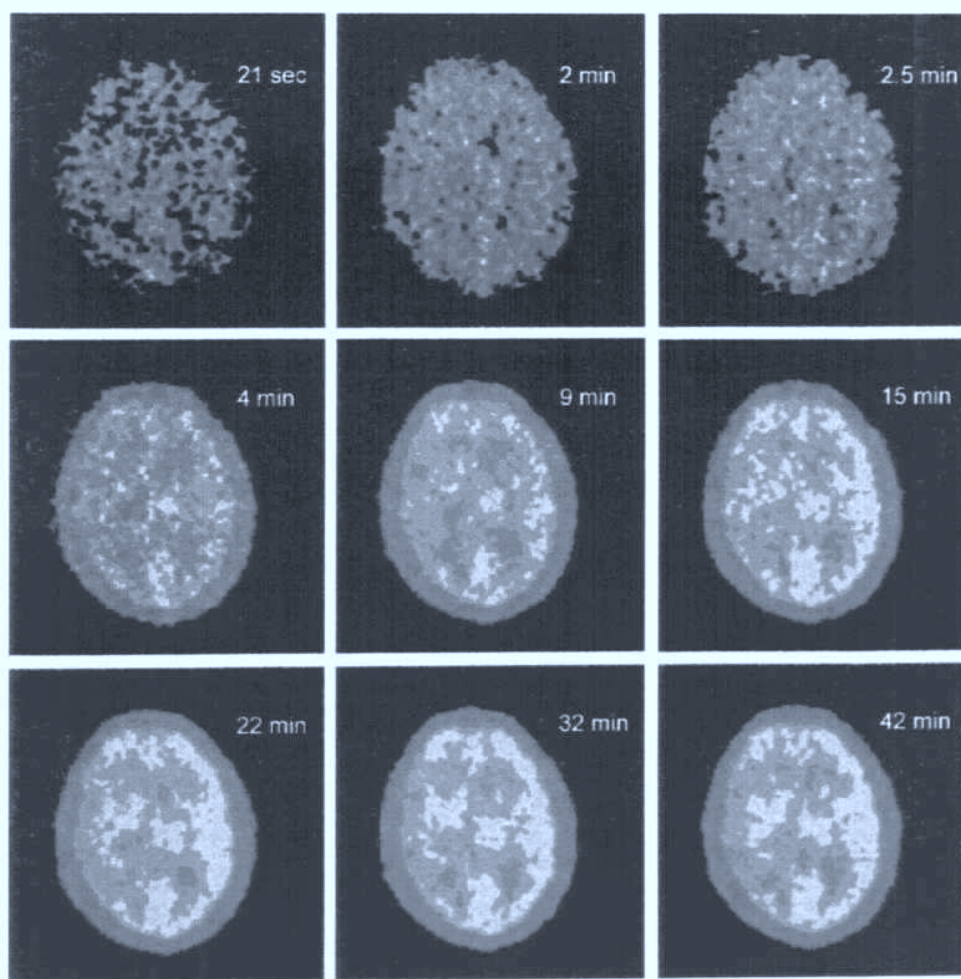


Abbildung3.1: Dynamische Aufnahme einer FDG-Messung

3.1.2 Region of Interest

Eine Region of Interest (ROI) ist ein Bereich innerhalb einer tomographischen Aufnahme, für den bei der dynamischen Auswertung eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung angenommen wird. Die Abgrenzung der ROIs orientiert sich im allgemeinen an anatomischen Gesichtspunkten. Da die PET jedoch Bilder der Stoffwechselfunktionen liefert, ist die Kenntnis der Zuordnung der anatomischen Regionen zu den Stoffwechselbildern nötig. Dies setzt die Fachkenntnis z.B. eines Arztes oder von geschultem Personal voraus.

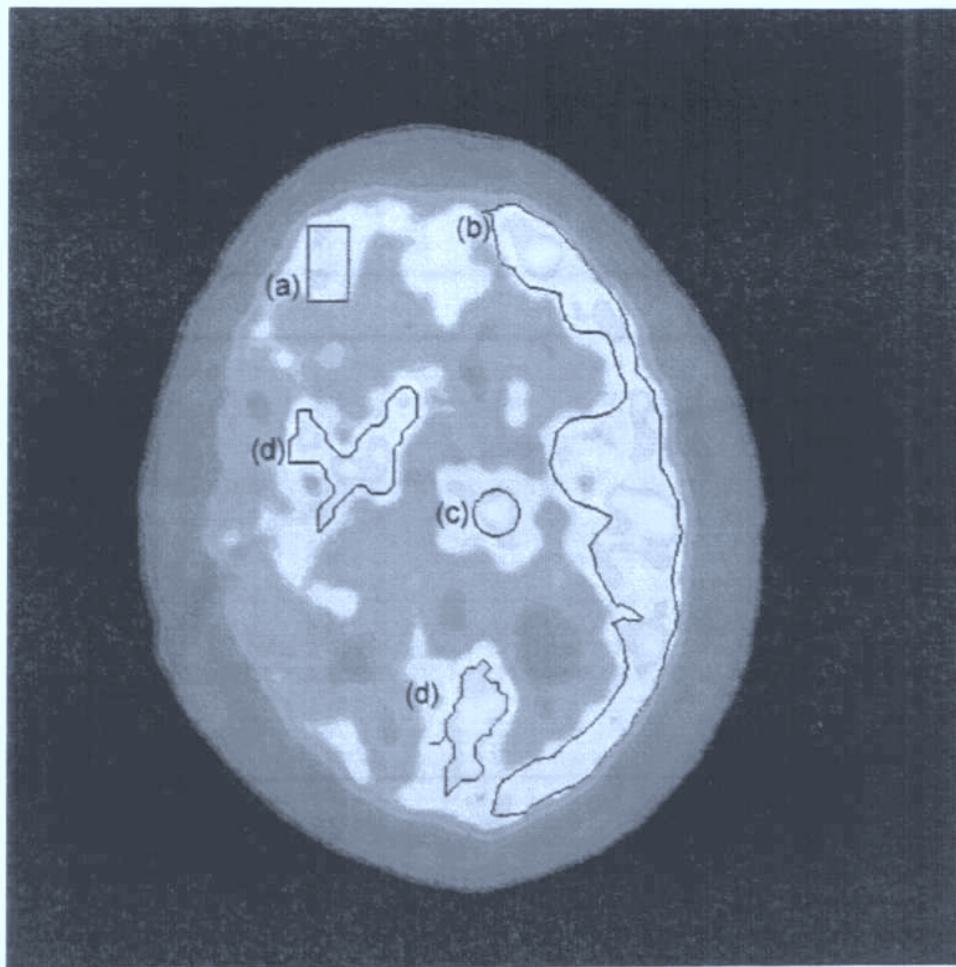


Abbildung 3.2: Regions of Interest in einem FDG-PET-Bild (a) rechteckige Region, (b) freie Region, (c) kreisförmige Region, (d) Isokontur.

Die ROIs werden auf statistisch guten Bildern gezeichnet, z.B. späten Bildern oder sog. Summenbildern, die durch Aufsummieren mehrerer Frames entstehen. In Abbildung 3.2 sind einige Regionen eingezeichnet.

Die ROIs können dabei aus Rechtecken oder Kreisen bestehen, man kann ROIs mit der Hand in das Bild eintragen oder einen einzelnen Punkt im Bild mit der Maus anklicken und dann den Computer alle Punkte in der Umgebung markieren lassen, die bezüglich des angeklickten Punktes eine Aktivität größer als ein Schwellwert (Threshold z.B. 60%) haben⁴. Eine weitere Art, ROIs zu markieren, wäre die Auswahl einer anatomischen Region in einem anatomischen Bild, das z.B. von einem Kernspintomographen stammt. Dazu müssen anatomisches Bild und PET-Bild zuerst aneinander angepasst werden, um anschließend die Regionen übertragen zu können. Die so definierten ROIs werden auf die einzelnen Frames übertragen und für jeden Frame wird der Mittelwert, die Varianz und der maximale sowie minimale Wert der Aktivität in den ROIs bestimmt. Zusammen mit den Zeitpunkten für die Frames ergeben sich so Zeitaktivitätskurven für die einzelnen ROIs. Abbildung 3.3 stellt eine Zeitaktivitätskurve dar.

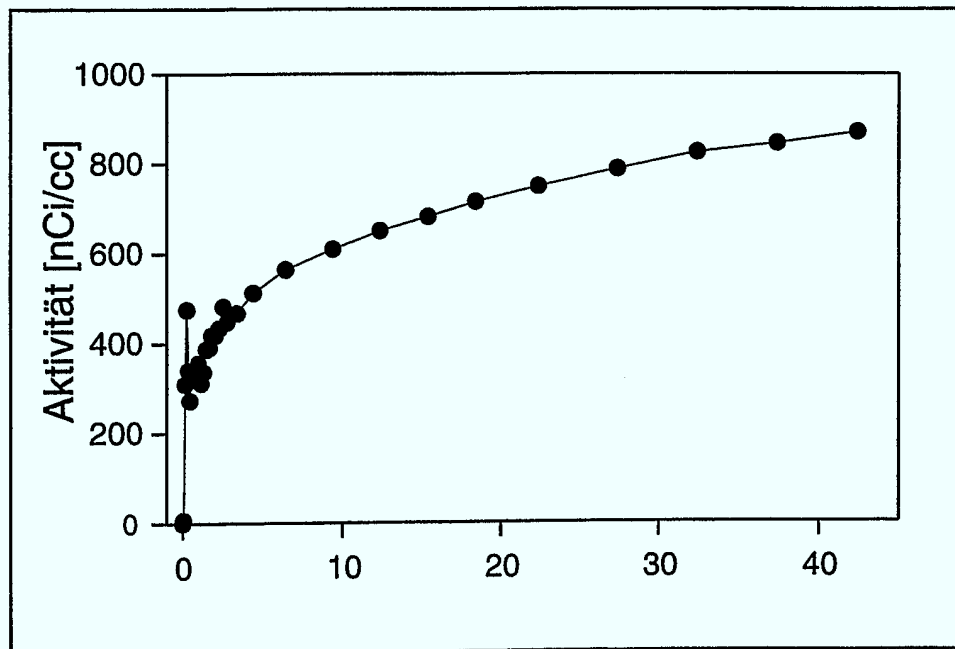


Abbildung 3.3: Zeitaktivitätskurve

Ein Problem bei der Auswertung von PET-Daten mit Hilfe von ROIs stellt der

⁴Diese Form der Region wird als *Isokontur* bezeichnet.

sogenannte Partialvolumen-Effekt dar. Innerhalb einer ROI, oft sogar innerhalb eines einzelnen Pixels im Bild können sich unterschiedliche Gewebearten befinden. So ist zum Beispiel für das FDG bekannt, daß der Glukoseverbrauch zwischen weißer und grauer Substanz etwa ein Verhältnis von 1:4 aufweist. Die Dicke der grauen Substanz in einer transversalen Schicht beträgt nur wenige Millimeter, so daß in einer ROI, die die graue Substanz darstellt, immer auch ein gewisser Anteil weißer Substanz vorhanden ist. Dadurch wird bei der Berechnung des Glukoseverbrauchs (vgl. Abschnitt 4.1.1) in dieser ROI systematisch ein zu niedriger Wert gefunden⁵. Auch der im Gewebe immer enthaltene Blutanteil trägt zur gemessenen Aktivität in der ROI bei. Daher muß das Blutvolumen in einer Region bei der Auswertung mit berücksichtigt und korrigiert werden.

3.1.3 Fehler der Zeitaktivitätskurve

Für die weitere Auswertung der Zeitaktivitätskurven wird der Fehler des Aktivitätswertes benötigt, um die einzelnen Meßpunkte gegeneinander zu wichten, und die aus der Zeitaktivitätskurve bestimmten Parameter statistisch bewerten zu können (vgl. Abschnitt 4.3). Im vorherigen Abschnitt (3.1.2) wurden einige systematische Fehler beschrieben, zusätzlich treten noch statistische Fehler auf.

Als Abschätzung für den Fehler eines Meßpunktes kann die Varianz innerhalb der Region, für die der Meßpunkt bestimmt wurde, angesehen werden. Eine andere Möglichkeit, den Fehler zu bestimmen, wird in [CYW⁺93] angegeben. Hier wird der Fehler des Meßpunktes aus den Rohdaten für die Messung geschätzt.

3.2 Blutaktivitätskonzentrationen

Zusätzlich zur Aktivität im Gewebe, die mit dem Tomographen gewonnen wird, wird noch die Konzentration der Tracersubstanz im Blut benötigt (vgl. Abschnitt 4.1.1). Dazu werden dem Patienten kleine Blutproben abgenommen. Die Blutproben stammen entweder direkt aus einer Arterie oder es wird sogenanntes arterialisiertes Blut entnommen. Die Arterialisierung geschieht z.B. mit Hilfe eines Heizkissens, mit dem die Hand des Patienten erwärmt wird. Durch Öffnung von Verbindungsgefäßen, den sogenannten *Shunts*, gelangt arterielles Blut zum Teil direkt in die Armvene, wo es entnommen werden kann. Der Grad der Arterialisierung wird mit Hilfe einer Messung der venösen Sauerstoffkonzentration kontrolliert.

⁵[RHS⁺90] gibt hier für den Scanner PC4096-15WB ein Verhältnis von 1:3.1 an.

Die Blutproben werden im allgemeinen mit Spritzen abgenommen und die Radioaktivität wird in einem Zähler gemessen. Die Abnahme erfolgt zu festgelegten Zeitpunkten, wobei wiederum das Abtasttheorem zu beachten ist. Die Messung wird meist sowohl für das Vollblut als auch für Blutplasma allein durchgeführt, da häufig für den Transport in das untersuchte Organ nur der Anteil Tracer zur Verfügung steht, der frei im Plasma vorliegt und nicht zum Beispiel an Blutkörperchen gebunden ist.

Werden nur arterielle Vollblutaktivitäten mit sehr kurzen Meßintervallen (z.B. 1 sec) benötigt, so kann ein sogenannter *Blood Sampler* [EHB⁺88] eingesetzt werden. Bei diesem Gerät wird das arterielle Blut kontinuierlich über einen dünnen Schlauch an einem Szintillationsdetektor vorbeigepumpt und die Blutaktivität gemessen.

3.2.1 Korrektur der Blutdaten

Falls der Tracer im Körper⁶ verstoffwechselt wird und dann wieder ins Blut zurückgelangt, muß eine sogenannte Metabolitenkorrektur durchgeführt werden, da die Bestimmung der Radioaktivität im Blut sowohl den Tracer als auch seine markierten Metaboliten erfasst. Dazu wird die Konzentration der radioaktiv markierten Tracersubstanz, aber auch die Konzentration der Metaboliten dieser Substanz, zu mehreren Zeitpunkten gemessen. Für die Stoffwechseluntersuchung ist nur die Konzentration des Tracers maßgeblich; eventuelle Metaboliten sollten nach Möglichkeit nicht in das untersuchte Organ gelangen. Dies ist speziell bei Untersuchungen des Gehirns in den Fällen gegeben, bei denen die Blut-Hirn-Schranke den Transport der Metaboliten ins Hirngewebe verhindert. Gelangen keine Metaboliten in das untersuchte Gewebe, genügt es, die im Blutplasma gemessene Radioaktivität entsprechend dem Anteil der Metaboliten zum jeweiligen Zeitpunkt zu korrigieren. Sollten die Metaboliten eines Tracers in das Gewebe gelangen, ist das zur Beschreibung der dynamischen Vorgänge angenommene Modell entsprechend zu erweitern (vgl. Kapitel 4).

Da die Blutabnahme nicht im untersuchten Organ, sondern peripher, meist am Arm, erfolgt, gelangt der Tracer zu unterschiedlichen Zeiten in das Gewebe und in das abgenommenen Blut. Diese Zeitdifferenz ist bei der modellmäßigen Beschreibung zu berücksichtigen.

Wenn eine arterielle Blutentnahme durchgeführt wird, kommt es durch die dünnen Schläuche zu einer Verschmierung des Blutpeaks⁷, der sogenannten *Dispersion*. Die Dispersion wird durch eine Korrektur der Form

⁶Die meisten Tracer werden in der Leber metabolisiert.

⁷Als *Blutpeak* wird die Form der Inputkurve bei einer *Bolusinjektion* bezeichnet. Bei einer Bolusinjektion wird die Aktivität in möglichst kurzer Zeit injiziert.

$$C_{A_{Dispersion}} = C_A + \rho \frac{dC_A}{dt} \quad (3.1)$$

berücksichtigt [HST⁺96]. C_A ist die unkorrigierte Blutaktivität, ρ die Dispersionskonstante. Diese Korrektur ist insbesondere bei Bolusinjektionen und einer schnellen Dynamik des Tracers notwendig. Die Dispersionskonstante ρ wird bei der Schätzung der Modellparameter (vgl. Kapitel 4) bestimmt. Abbildung 3.4 zeigt eine unkorrigierte und eine dispersionskorrigierte arterielle Blutkurve.

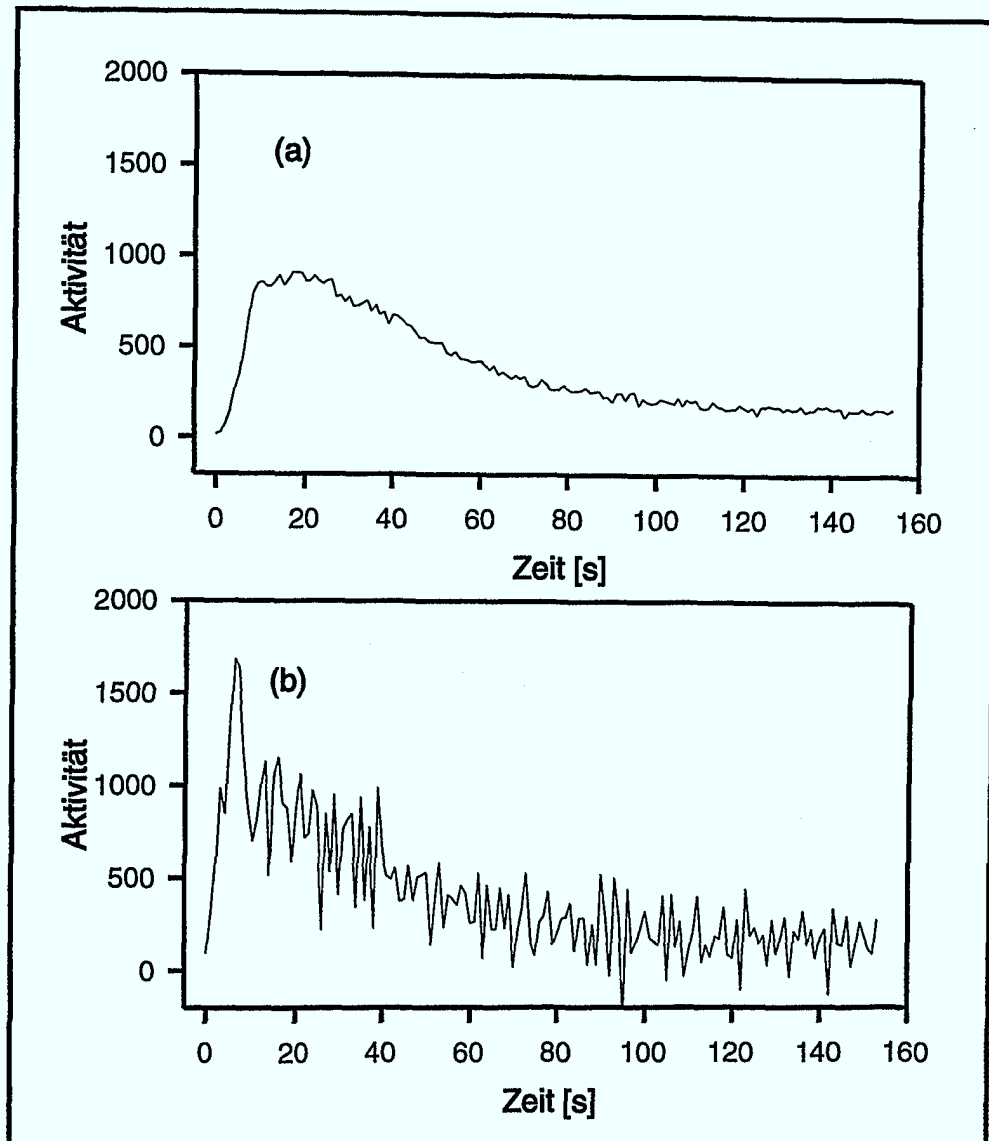


Abbildung 3.4: Arterielle Blutkurve ohne (a) und mit (b) Dispersionskorrektur. Die Einheiten für die Aktivität sind Zählraten, wie sie mit dem Bloodsampler gemessen wurde. Sie sind noch nicht auf gegen die PET-Bilder kalibriert. Durch die Dispersionskorrektur wird die Blutkurve steiler und schmaler. Der Wert des Maximums nimmt zu und die Glattheit der Kurve nimmt ab.

Kapitel 4

Modelle in der PET

Zur Beschreibung und Analyse der durch Zeitreihen und Meßkurven repräsentierten biochemischen und physiologischen Vorgänge werden Modelle eingesetzt. In diesem Kapitel werden die in der PET verwendeten Kompartimentmodelle sowie ihre Annahmen und Einschränkungen vorgestellt und diskutiert.

Generell werden Modelle verwendet, um Daten zu beschreiben oder der Messung nicht direkt zugängliche Größen zu bestimmen. Im ersten Fall werden die Modelle als deskriptive Modelle bezeichnet. Hier ist es Aufgabe der Analyse, Daten zu interpolieren oder auch eine Extrapolation zu ermöglichen. Diese Modelle müssen in der Lage sein, die Meßdaten und den Kurvenverlauf optimal wiederzugeben. Im allgemeinen ist man hier nicht an der Auswertung der Modellparameter interessiert.

Im Gegensatz dazu stehen die analytischen Modelle, die zwar den gemessenen Kurvenverlauf wiedergeben sollen, darüberhinaus aber auch eine Auswertung der im Verlauf der Modellbildung gewonnenen Parameter zulassen. In der PET wird damit die Bestimmung von physiologischen Größen wie Transportraten oder auch der Dichte von Rezeptoren und ihrer Bindungsaffinität möglich. Bei der Modellbildung sind Kenntnisse der physiologischen Verhältnisse und des Verhaltens des Tracers nötig. Solche Kenntnisse können z.B. das Bindungsverhalten des Tracers im Blut sein oder die Abwesenheit von Rezeptoren in gewissen Geweben, das dann als Referenzgewebe für die weitere Auswertung dient (vgl. Abschnitte 4.2.2 und 4.3).

An dieser Stelle soll der Begriff des Tracers noch einmal definiert werden. Ein Tracer ist eine Substanz, die durch eine Markierung¹ verfolgt werden kann. Die Menge dieses Stoffes ist dabei im allgemeinen so gewählt, daß das zu untersuchende System nicht gestört wird. Aus dem zeitlichen Verhalten dieser geringen Stoffmenge wird dann auf das Verhalten oder auch auf das Verteilungsvolumen des gesamten zu untersuchenden Systems rückgeschlossen. Der

¹Im Falle der PET durch eine radioaktive Markierung, bei anderen Verfahren z.B. in der Histologie kann es auch eine Einfärbung sein.

Tracer sollte sich dabei genauso oder in definierter Weise analog zu dem Stoff verhalten, für den die Untersuchung durchgeführt wird.

4.1 Kompartimentmodelle

In der PET werden in der Regel sogenannte *Kompartimentmodelle* eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine vereinfachte Wiedergabe der physiologischen Verhältnisse. Der Raum oder der chemische Zustand, in welchem sich der Tracer befindet, wird durch ein Kompartiment bezeichnet. Für dieses Kompartiment wird zu jedem Zeitpunkt eine instantane homogene Durchmischung angenommen. Die Dynamik des Systems wird über *Transportraten* beschrieben, die nicht nur den räumlichen Transport von einem Kompartiment in ein anderes (z.B. vom Blut-Kompartiment in ein Gewebe-Kompartiment) beschreiben, sondern auch chemische Reaktionen (z.B. Phosphorylierung) oder Bindungs- oder Löseraten von Rezeptoren beschreiben können. Die Transportraten (Einheit [1/min]) werden auch als die *Parameter* des Modells bezeichnet. Im allgemeinen ist es nicht möglich, die Modellierung für alle denkbaren physiologischen Prozesse mit jeweils einem weiteren Kompartiment durchzuführen. Die Zahl der Parameter wird zu groß. Viele Vorgänge, die man mit einem Kompartiment beschreiben würde, finden auf einer Zeitskala statt, die in der PET wegen der nötigen Meßdauer für einen Frame² nicht mehr aufgelöst werden kann. Die hier bestimmten Transportraten werden allein vom Meßrauschen bestimmt. Daher werden unterschiedliche physiologische Prozesse, die in mehrere Kompartimente aufgeteilt werden könnten, in einem Kompartiment zusammengefaßt.

4.1.1 Beispiel: FDG-Modell

Das bekannteste Modell in der PET stellt das (¹⁸F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose Modell (*FDG-Modell*) des Zuckerstoffwechsels nach Sokoloff [SRK⁺77] dar. Es wurde entwickelt, um den Glukoseverbrauch in den funktionellen Bereichen des zentralen Nervensystems von lebenden Tieren zu messen. Ursprünglich wurde es mit ¹⁴C markierter Deoxyglukose autoradiographisch angewandt. Durch eine Markierung mit ¹⁸F-Fluor kann es auch in der PET in vivo eingesetzt werden. Die Deoxyglukose wird verwendet, da Glukose selber im Gewebe weiter verstoffwechselt wird und die Metaboliten in verschiedener Form sowohl im Gewebe als auch im Blut vorliegen. Die FDG wird im Gewebe zwar phosphoryliert, die Folgeprodukte verbleiben aber im Gewebe. Abbildung 4.1 zeigt die Analogien der beiden Substrate.

²Die Meßdauer bestimmt die Gesamtzahl der Ereignisse in einem Frame. Diese muß für eine gute Statistik im Bild hoch sein.

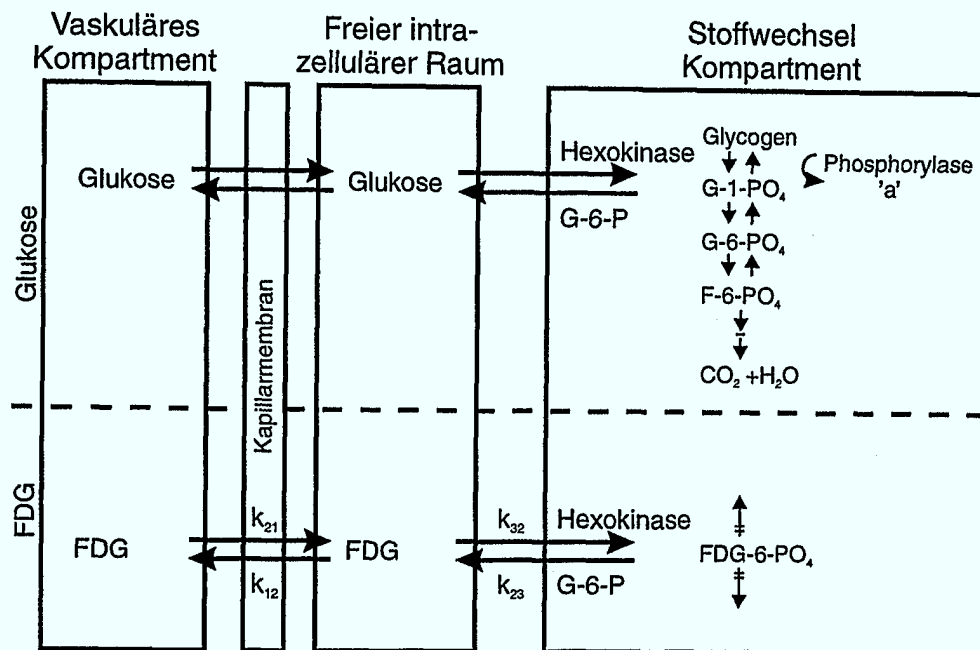


Abbildung 4.1: Analogie FDG - Glukose Modelle

Bis auf die weitere Verstoffwechselung der Glukose sind die Vorgänge identisch, so daß aus den Transportraten der FDG auf die Transportraten der Glukose und damit auf ihren Verbrauch geschlossen werden kann.

In der Kompartimentnotierung ist das FDG-Modell in Abbildung 4.2 dargestellt. Das Modell besteht aus drei Kompartimenten. Das erste Kompartiment entspricht der FDG im Blutplasma, das zweite Kompartiment beschreibt die im Gewebe in freier Form vorliegende FDG. Das dritte Kompartiment enthält das verstoffwechselte FDG-Phosphoryl. Die Verbindungen zwischen den Kompartimenten beschreiben die Transportraten k_{12} , k_{21} , k_{23} und k_{32} . k_{ij} ist die Übergangsrate von Kompartiment j nach Kompartiment i . Der Messung zugänglich sind dabei das Kompartiment 1 durch eine Messung der Tracerkonzentration im Blut und die Summe der Tracerkonzentrationen der Kompartimente 2 und 3, die das Meßergebnis der PET-Messung darstellt.

Das Modell berücksichtigt nicht die unterschiedlichen Stufen der Phosphorylierung und den Transport der Tracers aus dem Blut in das Interstitium und dann in das Gewebe. Diese einzelnen Vorgänge werden in einem Kompartiment (Kompartiment 3 für die Phosphorylierung) bzw. in einem Paar von Transportraten (k_{12} und k_{21} für den Transport vom Blut über das Interstitium ins Gewebe) zusammengefaßt. Der Parameter k_{23} wird bei der Modellierung oft vernachlässigt, da er im Vergleich zu den anderen sehr klein ist und erst bei



Abbildung 4.2: FDG-Modell nach Sokoloff

Meßzeiten ab 45 min nach der Aktivitätsinjektion eine Rolle spielt. Die metabolische Rate des Glukosestoffwechsels (MRGl) ergibt sich aus den Parametern des Modells nach folgender Formel:

$$MRGl = \frac{C_p(k_{21}k_{32})}{LC(k_{12} + k_{32})}. \quad (4.1)$$

Dabei ist C_p die Glukosekonzentration im Blut. LC ist die sogenannte *lumped constant*, die die Unterschiede in den Transportraten zwischen Glukose und FDG beschreibt. Diese Konstante wurde experimentell bestimmt ([Sok86]).

4.1.2 Mathematische Beschreibung

Die mathematische Beschreibung der Kompartimentmodelle erfolgt mit Differentialgleichungen, die aus Bilanzgleichungen gewonnen werden. Gleichung 4.2 stellt die Massenbilanzgleichung für ein Kompartiment i dar.

$$\dot{Q}_i(t) = R_{i0} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij}(Q_j) - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ji}(Q_i) - R_{0i}. \quad (4.2)$$

Dabei ist $\dot{Q}_i$ die zeitliche Änderung der Tracermenge im Kompartiment i , $Q_i(t)$ die Tracermenge selber und R_{ij} der Tracerfluß von Kompartiment j nach Kompartiment i .

In dieser allgemeinen Formulierung ist die Abhängigkeit der Flüsse von den jeweiligen Stoffmengen Q_i im Kompartiment noch nicht angegeben. Sie kann unterschiedliche Formen annehmen. Beispiele für die Abhängigkeit der Massenflüsse sind:

- lineare Kinetik :

$$R_{ij} = k_{ij}Q_j. \quad (4.3)$$

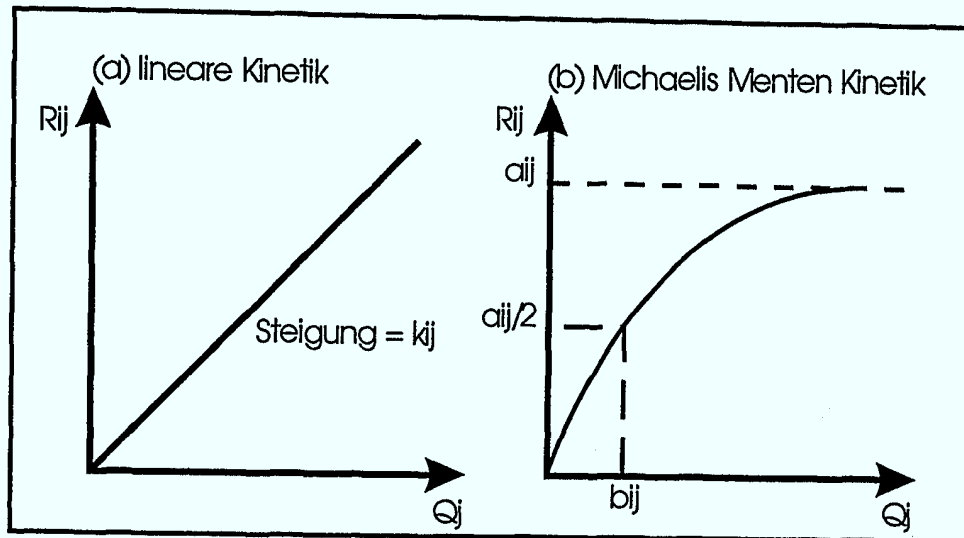


Abbildung 4.3: Abhängigkeit des Flusses von der Tracermenge im Kompartiment. (a) lineare Kinetik, (b) Michaelis-Menten Kinetik

Abbildung 4.3a zeigt die lineare Abhängigkeit des Massenflusses von der Tracermenge im Kompartiment.

- Michaelis-Menten Kinetik :

$$R_{ij} = \frac{\alpha_{ij} Q_j}{\beta_{ij} + Q_j}. \quad (4.4)$$

Abbildung 4.3b gibt die Abhängigkeit des Massenflusses von der Tracermenge an. Die Michaelis-Menten Kinetik beschreibt eine sogenannte *Sättigungskinetik*; der Wert α_{ij} gibt den maximalen Wert für den Fluß an, β_{ij} entspricht der Menge Tracersubstanz, bei der gerade der halbe maximale Fluß beobachtet wird. Die Michaelis-Menten Kinetik tritt z.B. bei Transportvorgängen auf, die auf einem Carrier-System beruhen.

- Rezeptormodelle : Modifikation der linearen Kinetik

Bei Rezeptormodellen ist die Zahl der freien Bindungsstellen für die Rezeptorliganden abhängig von der Zahl der schon besetzten Rezeptoren. Diesem Umstand wird durch eine Korrektur der linearen Kinetik Rechnung getragen, in der die Ratenkonstante k_{ij} folgende Form annimmt:

$$k_{ij} = k_{on} \left(B_{max} - \frac{C_j(t)}{SA} \right). \quad (4.5)$$

Dabei ist k_{on} die Bindungsratenkonstante, B_{max} die Rezeptordichte, C_j die Dichte des Tracers im Kompartiment j und SA die spezifische Aktivität des Tracers, d.h. die Radioaktivität pro Mol Tracersubstanz. Wenn die spezifische Aktivität hoch ist, gilt bei nicht zu hoher Tracerkonzentration $\frac{C_j}{SA} \ll B_{max}$. Der nichtlineare Term (C_j/SA) kann vernachlässigt werden und man erhält wieder ein lineares Modell. Bei niedrigerer spezifischer Aktivität ist das Modell nicht linear.

Im allgemeinen werden nicht die Massen betrachtet, sondern es wird durch das Volumen geteilt, so daß die Gleichungen für Tracerdichten angegeben werden. Bei linearer Kinetik haben die Ratenkonstanten dann die Einheit [1/min]. Die Konstante für den Fluß vom Blutkompartiment ins Gewebe wird allerdings in [ml/(g min)] angegeben, da im Blutkompartiment die Tracerkonzentration pro Volumen in [ml] gemessen wird, während sich die Angaben im Gewebe auf die Gewebemasse in [g] beziehen.

Für das in Abschnitt 4.1.1 vorgestellte FDG-Modell ergeben sich für eine lineare Kinetik folgende Gleichungen:

$$C_p = \text{gemessen} \quad (4.6)$$

$$\frac{dC_f}{dt} = k_{21}C_p + k_{23}C_m - (k_{12} + k_{32})C_f \quad (4.7)$$

$$\frac{dC_m}{dt} = k_{32}C_f - k_{23}C_m. \quad (4.8)$$

In diesen Gleichungen ist wegen der Übersichtlichkeit die alternative Notierung für die Kompartimente $C_p \cong C_1$ für das Plasmakompartiment, $C_f \cong C_2$ für das im Gewebe freie FDG und $C_m \cong C_3$ für das im Gewebe metabolisierte FDG-6-Phosphat verwendet worden.

4.1.3 Lösung der Modelle

Für die Lösung des Differentialgleichungssystems, d.h. der Berechnung von $C_i(t)$ für alle i bei bekannten Ratenkonstanten k_{ij} , stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Diese sollen am Beispiel der Gleichungen für das FDG-Modell (Gleichungen 4.6 - 4.8) kurz vorgestellt werden.

Lapacetransformation

Die Lapacetransformation kann eingesetzt werden, wenn es sich um ein lineares Differentialgleichungssystem handelt. Dies ist beim FDG der Fall. Die Gleichungen 4.7 - 4.8 lauten nach Lapacetransformation:

$$s\Gamma_f = k_{21}\Gamma_p + k_{23}\Gamma_m - (k_{12} + k_{32})\Gamma_f \quad (4.9)$$

$$s\Gamma_m = k_{32}\Gamma_f - k_{23}\Gamma_m. \quad (4.10)$$

Die Differentiation geht in eine Multiplikation über. s ist der Parameter der Laplacetransformation. Das nunmehr rationale Gleichungssystem (4.9, 4.10) läßt sich dann nach Γ_f und Γ_m auflösen:

$$\Gamma_f = k_{21}\Gamma_p \frac{s + k_{23}}{(s + k_{12} + k_{32})(s + k_{23}) - k_{23}k_{32}} \quad (4.11)$$

$$\Gamma_m = k_{21}\Gamma_p \frac{k_{32}}{(s + k_{12} + k_{32})(s + k_{23}) - k_{23}k_{32}}. \quad (4.12)$$

Bei der Messung werden nicht C_f und C_m , sondern nur die Summe $C_g = C_f + C_m$, d.h. die Konzentration im Gewebe, gemessen. Es gilt:

$$\Gamma_g = k_{21}\Gamma_p \frac{s + k_{23} + k_{32}}{(s + k_{12} + k_{32})(s + k_{23}) - k_{23}k_{32}}. \quad (4.13)$$

Die Rücktransformation mit Hilfe einer Partialbruchzerlegung ergibt die gesuchte Lösung C_g der Tracerkonzentration im Gewebe über die Zeit bei bekannter Inputfunktion C_p :

$$C_g(t) = \frac{k_{21}}{u_2 - u_1} C_p(t) \otimes \left[(k_{23} + k_{32} - u_1)e^{-u_1 t} + (u_2 - k_{23} - k_{32})e^{-u_2 t} \right]. \quad (4.14)$$

Dabei bezeichnet $\otimes$ die Operation der Faltung

$$f(t) \otimes g(t) = \int_0^t f(t - \tau)g(\tau)d\tau \quad (4.15)$$

und u_1 bzw. u_2 sind die Wurzel des Nenners von Gleichung 4.13:

$$u_{1,2} = \frac{1}{2} \left[(k_{12} + k_{23} + k_{32}) \pm \sqrt{(k_{12} + k_{23} + k_{32})^2 - 4k_{12}k_{23}} \right]. \quad (4.16)$$

Das in Gleichung 4.14 angegebene Ergebnis für das FDG-Modell wird z.B. im Programm „FIT_3“, das auf der VAX des Instituts für Medizin implementiert

ist, angewendet. Es ist auf drei, bzw. wenn die Parameter k_{23} und k_{32} zu Null gesetzt werden, auf zwei Kompartimente beschränkt.

Bei Modellen mit mehr Kompartimenten stellt die Partialbruchzerlegung ein Problem dar, so daß man zur numerischen Partialbruchzerlegung übergeht oder direkt eine der im folgenden vorgestellten Methoden verwendet.

Fundamentalmatrix

Beim Lösungsweg über die Fundamentalmatrix geht man von der Matrixgleichung:

$$\dot{y} = Ry + f(t) \quad (4.17)$$

aus [Har64]. Dabei sind $\dot{y}$ und y Vektoren der Dimension n , $f(t)$ ist ein Vektor der Dimension n und stellt die Inhomogenität im Differentialgleichungssystem dar. R ist eine $n \times n$ Matrix und beschreibt die Verbindungen der Kompartimente (vgl. Gleichung 4.6 - 4.8). Speziell bei der PET entspricht die Konzentration des Tracers im Blut $C_p(t)$ der von Null verschiedenen Komponente von $f(t)$. Die Lösung der Gleichung 4.17 hat die Form:

$$y(t) = Y(t - t_0) y_0 + \int_{t_0}^t Y(t - \tau) f(\tau) d\tau. \quad (4.18)$$

Dabei ist

$$Y(t) = e^{Rt} \quad (4.19)$$

mit der Definition

$$e^B = \left\{ 1 + B + \frac{B^2}{2!} + \dots + \frac{B^n}{n!} + \dots \right\} \quad (4.20)$$

für die *Matrixexponentialfunktion*. Der Operator $Y(t)$ wird dabei als *Fundamentalmatrix* bezeichnet. Die Fundamentalmatrix beschreibt die zeitliche Entwicklung eines Systems aus einem Anfangszustand, also die *Systemantwort*. y_0 sind die Anfangswerte der Tracerkonzentrationen zum Zeitpunkt $t = t_0$. Das Problem liegt nun in der Berechnung der Matrix $Y(t)$. Die homogene Gleichung zu 4.17 lautet:

$$\dot{y} = Ry. \quad (4.21)$$

Durch die Transformation $y = Qz$ geht Gleichung 4.21 über in

$$\dot{z} = Jz, \text{ mit } J = Q^{-1}RQ.$$

Dann ist mit der Definition der Matrixexponentialfunktion 4.20

$$e^{Rt} = Qe^{Jt}Q^{-1}. \quad (4.22)$$

Nun wird Q so bestimmt, daß J in Jordan-Normalform vorliegt:

$$J = \text{diag}[J_1, \dots, J_g], \quad (4.23)$$

dabei ist J_j eine quadratische $n_j \times n_j$ Matrix mit den Diagonalelementen λ_j und, falls $n_j > 1$, den Subdiagonalelementen gleich 1. Die restlichen Matrixelemente haben den Wert 0:

$$J_j = \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 1 & \lambda & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \lambda & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & \lambda \end{pmatrix} \quad (4.24)$$

mit $\lambda = \lambda_j$. Dabei ist $n_1 + n_2 + \dots + n_g = n$. Für $n_j = 1$ ist J_j gleich dem Skalar λ_j . Dann gilt

$$e^{Jt} = \text{diag}[e^{J_1 t}, \dots, e^{J_g t}]. \quad (4.25)$$

Für $e^{J_j t}$ gilt:

$$e^{J_j t} = e^{\lambda_j t} \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ t & 1 & \dots & 0 \\ \frac{t^2}{2!} & t & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{t^{n_j-1}}{(n_j-1)!} & \frac{t^{n_j-2}}{(n_j-2)!} & \dots & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.26)$$

Für die Bestimmung der Transformationsmatrix Q und der Jordan-Normalform J sei auf die Literatur verwiesen ([KR80b] und [KR80a]). Auch Programmpakete zur algebraischen Berechnung wie „MAPLE“ beinhalten Funktionen zur Berechnung der Jordan-Normalform.

Beim Beispiel des FDG-Modells hat y die Form:

$$y = \begin{pmatrix} C_f \\ C_m \end{pmatrix} \quad (4.27)$$

und für R gilt:

$$R = \begin{pmatrix} -(k_{12} + k_{32}) & k_{23} \\ k_{32} & -k_{23} \end{pmatrix}. \quad (4.28)$$

Die Inhomogenität $f(t)$ ist:

$$f(t) = \begin{pmatrix} k_{21} C_p(t) \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (4.29)$$

Die Lösung für das FDG-Modell soll an dieser Stelle nicht berechnet werden. Eingesetzt wird das Lösungsverfahren unter Nutzung der Fundamentalmatrix

zum Beispiel im Programm „RFIT“ [HKM⁺93]. Die Methode wird dort für lineare Modelle verwendet, wie sie auch bei Rezeptorstudien mit Besetzungszahlen auftreten, die nicht in der Nähe der maximalen Rezeptordichte B_{max} liegen.

Die Lösungen, die bisher angegeben wurden, waren nur auf lineare Differentialgleichungen mit konstanten Koeffizienten beschränkt. Sind die Differentialgleichungen nicht linear, ist man auf numerische Lösungen angewiesen.

Numerische Integration

Für die Integration von Differentialgleichungssystemen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die sich in der Ordnung unterscheiden, mit der die Schrittweite bei der Berechnung verwendet wird. Auch das Konvergenzverhalten unterscheidet sich bei den einzelnen Algorithmen. Es seien hier zum einen das Runge–Kutta Verfahren [PFTV88] und das Adams Verfahren [NAG] genannt.

Wegen der universellen Einsetzbarkeit und der Flexibilität wurde bei der eigenen Implementierung eine numerische Integration zur Lösung des Differentialgleichungssystems gewählt. Verwendung findet das Adams Verfahren aus der numerischen NAG–Library [NAG].

4.2 Schätzung der Modellparameter aus den Meßdaten

Die Schätzung der Parameter stellt den umgekehrten Prozeß zur in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen Vorgehensweise dar. In Abschnitt 4.1.3 waren die Parameter bekannt und es wurde unter Verwendung dieser Parameter die Gewebeaktivität berechnet. Nach einer Messung ist die Gewebeaktivität zu bestimmten Zeiten bekannt und aus diesen Daten sollen die Parameter des zugehörigen Modells geschätzt werden. Zu diesem Zweck werden verschiedene Methoden eingesetzt, die im folgenden beschrieben werden. Dabei ist zwischen Methoden, die die gesamte Dynamik berücksichtigen und anderen, die nur eine einzelne Aufnahme benötigen, zu unterscheiden.

4.2.1 Autoradiographische Methode für FDG und H₂O

Der Name *Autoradiographische Methode* stammt aus der Arbeit mit Tiermodellen. Dort wird einem Tier eine radioaktiv markierte Substanz injiziert, deren Verteilung sich nach Entnahme des zu untersuchenden Organs genau bestim-

men läßt³. Bei den sogenannten autoradiographischen Methoden in der PET wird entsprechend nur eine einzelne Aufnahme zur Bestimmung der interessierenden Größe wie z.B. des Glukoseverbrauchs MRGl oder der Perfusion (rCBF - *regional cerebral blood flow*) benötigt. Die einzelne Aufnahme entspricht dem Integral über eine Zeitspanne. Die Parameter bzw. die daraus gesuchten physiologischen Größen werden unter der Annahme von Standardwerten für gewisse Parameter bestimmt. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Senkung des Meß- und Rechenaufwandes und einer guten Stabilität der Ergebnisse.

Hier soll kurz die Anwendung auf das FDG-Modell und auf die Bestimmung der regionalen Durchblutung (Perfusion) beschrieben werden. Die Durchblutungsmessung wird zur Messung regionaler Aktivierung, z.B. bei der Bewegung eines Fingers oder bei kognitiven Leistungen, eingesetzt.

$$\text{Reaktionsrate} = \frac{\text{Im Intervall 0 bis T produzierte markierte Substanz}}{\left[\begin{array}{c} \text{Korrektur Faktor} \\ \text{Isotopeneffekt} \end{array} \right] \left[\begin{array}{c} \text{Gesamte spezifische Aktivität} \\ \text{der Vorläufersubstanz} \end{array} \right]}$$

Abbildung 4.4: Prinzipielle Gleichung zur Berechnung der Reaktionsrate mit einem Tracer

Die prinzipielle Gleichung zur Bestimmung einer Reaktionsrate mit einem Tracer ist in Abbildung 4.4 dargestellt. Die Reaktionsrate ist definiert als das Verhältnis der zur Zeit T produzierten markierten Substanz zur gesamten (d.h. integriert von der Zeit 0 bis T) spezifischen Aktivität der Vorläufersubstanz. Zusätzlich ist noch ein Korrekturfaktor für das unterschiedliche Verhalten von markierter und natürlicher Substanz zu berücksichtigen.

Messung des Glukosestoffwechsels

Für das FDG-Modell ist die Gleichung zur Bestimmung der metabolischen Rate in Abbildung 4.5 angegeben.

Der Zähler stellt die gesamte in der Zeit von 0 bis T produzierte Menge an FDG-Phosphat in Kompartment 3 dar. Diese wird bestimmt aus der gesamten Gewebeaktivität $C_g^*(T)$ zur Zeit T, vermindert um den Anteil an Aktivität vom freien FDG im Gewebe, der zur gesamten Gewebeaktivität beiträgt. Dieser Anteil wird bestimmt, indem mit standardisierten Werten für die Ratenkonstanten k_{21}^* , k_{12}^* und k_{32}^* und mit der gemessenen Plasmaaktivität C_p^* , die

³Bei der Autoradiographie werden Schnitte des Organs auf Filmmaterial gelegt. Der Film wird aufgrund der Strahlung in Abhängigkeit von der jeweiliger Aktivität unterschiedlich geschwärzt. Die Schwärzung ist ein direktes Maß für die Menge Tracer, die sich an diesem Punkt im Organ abgelagert hat.

$$\begin{array}{c}
 \text{Im Intervall 0 bis T produzierte} \\
 \text{markierte Substanz} \\
 \hline
 \begin{array}{cc}
 \text{Gesamtes } ^{18}\text{F im} & ^{18}\text{F als Vorläufersubstanz} \\
 \text{Gewebe zur Zeit T} & \text{im Gewebe zur Zeit T}
 \end{array} \\
 \hline
 \text{MRGI} = \frac{\overbrace{C_g^*(T)}^{\text{Gesamtes } ^{18}\text{F im Gewebe zur Zeit T}} \quad \underbrace{-k_{21}^* e^{-(k_{12}^* + k_{32}^*)T} \int_0^T C_p^* e^{(k_{12}^* + k_{32}^*)t} dt}_{\text{Korrektur für die Dynamik Plasma-Gewebe}}}{\underbrace{\underbrace{LC}_{\text{Lumped Constant}} \left[\underbrace{\int_0^T \frac{C_p^*}{C_p} dt}_{\text{Integrierte spez. Aktivität im Plasma}} \quad \underbrace{-e^{-(k_{12}^* + k_{32}^*)T} \int_0^T \frac{C_p^*}{C_p} e^{(k_{12}^* + k_{32}^*)t} dt}_{\text{Korrektur für die Dynamik Plasma-Gewebe}} \right]}_{\text{Integrierte spez. Aktivität der Vorläufersubstanz im Gewebe}}}
 \end{array}$$

Abbildung 4.5: Gleichung zur autoradiographischen Berechnung der metabolischen Rate des Glukoseverbrauchs mit ^{18}F -FDG

Konzentration von freiem FDG im Gewebe berechnet wird. Größen, die für die markierte Substanz gelten, sind jeweils mit einem * markiert.

Die gesamte spezifische Aktivität der freien FDG im Gewebe (Kompartiment 2) wird berechnet aus dem Integral der Plasmaaktivität, vermindert um einen Anteil, der den dynamischen Ausgleich zwischen Plasma und freier FDG im Gewebe beschreibt. Bei der Berechnung dieses Anteils werden wieder Standardwerte für die Parameter angenommen. Die im Nenner von Abbildung 4.5 auftretende Konstante LC ist die in Abschnitt 4.1.1 besprochene *Lumped Constant*, die die unterschiedliche Kinetik von FDG und Glukose korrigiert. Der Wert für C_p , die Glukosekonzentration im Plasma, wird bestimmt und für die Meßdauer als konstanter Wert angesehen.

Messung der Perfusion

Die autoradiographische Vorgehensweise kann auch für die Messung der regionalen Durchblutung, wie sie bei Stimulationsmessungen angewendet wird, eingesetzt werden. Dazu geht man von folgender Gleichung aus:

$$\frac{dC_g}{dt} = f(C_A - C_V). \quad (4.30)$$

Sie besagt, daß die zeitliche Änderung der Tracerkonzentration im Gewebe proportional zur Konzentrationsdifferenz zwischen arteriellem und venösem Blut

ist. Die Proportionalitätskonstante entspricht der angelieferten Blutmenge pro Gramm Gewebe pro Zeiteinheit, der *Perfusion*. Dieser Begriff wird in der Literatur synonym als Durchblutung bezeichnet. Die Gleichung gilt für Stoffe, die nicht verstoffwechselt werden. Ist der Tracer frei diffusibel, kann die venöse Konzentration C_V durch die Konzentration im Gewebe ausgedrückt werden: $C_g = P C_V$. P ist der *partition coefficient*, der das Verhältnis von Gewebekonzentration und venöser Blutkonzentration eines Stoffes angibt.

Damit erhält man:

$$\frac{dC_g}{dt} = \frac{f}{P}(P C_A - C_g), \quad (4.31)$$

und durch Integration:

$$C_g(t) = C_g(0)e^{-\frac{f}{P}t} + f C_A(t) \otimes e^{-\frac{f}{P}t}. \quad (4.32)$$

Dabei entspricht $\otimes$ wieder der Faltungsoperation (vgl. Gleichung 4.15 auf Seite 39).

Der erste Term der rechten Seite von Gleichung 4.32 spielt hier keine Rolle, da die Anfangskonzentration des Tracers mit Null angenommen wird. Bei der autoradiographischen PET-Messung ist nur das zeitliche Integral der Gewebekonzentration $C_i(I)$ der Messung direkt zugänglich, so daß sich folgende Gleichung zur Bestimmung des Blutflusses ergibt:

$$\int_{t_1}^{t_2} C_i(t) dt = C_i(I) = \int_{t_1}^{t_2} f C_A(t) \otimes e^{-\frac{f}{P}t} dt. \quad (4.33)$$

Die Gleichung 4.33 gibt für ein konstant angenommenes P direkt die Möglichkeit, durch Messung der Gewebeaktivität und der arteriellen Blutaktivität die Perfusion zu messen. Diese Methode wurde von Raichle [RMH⁺83] entwickelt.

Lookup-Tabellen Methode

Die oben beschriebene Methode der Bestimmung der Perfusion geht von einem festen *partition coefficient* P aus, dieser kann jedoch zwischen einzelnen Personen durchaus variieren. Auch die Dispersionskorrektur und die Korrektur für die unterschiedlichen Ankunftszeiten der Aktivität im Gewebe und in den arteriellen Blutproben (vgl. Abschnitt 3.2.1) sind individuell. Nach einem Vorschlag von Herzog [HST⁺96] können diese Größen an einer relativ großen Region (z.B. einer kortikalen Region oder einer dem gesamten Gehirn entsprechenden Region) mit nichtlinearer Regression bestimmt werden (vgl. Abschnitt 4.3). Mit den auf diese Art bestimmten Werten für die Korrekturen wird dann entsprechend der Gleichung 4.33 der Wert der integrierten Gewebeaktivität für verschiedene Werte der Perfusion berechnet. Diese so erstellte *Lookup-Tabelle* kann für jeden Bildpunkt eine gemessene Aktivität direkt einer zugehörigen

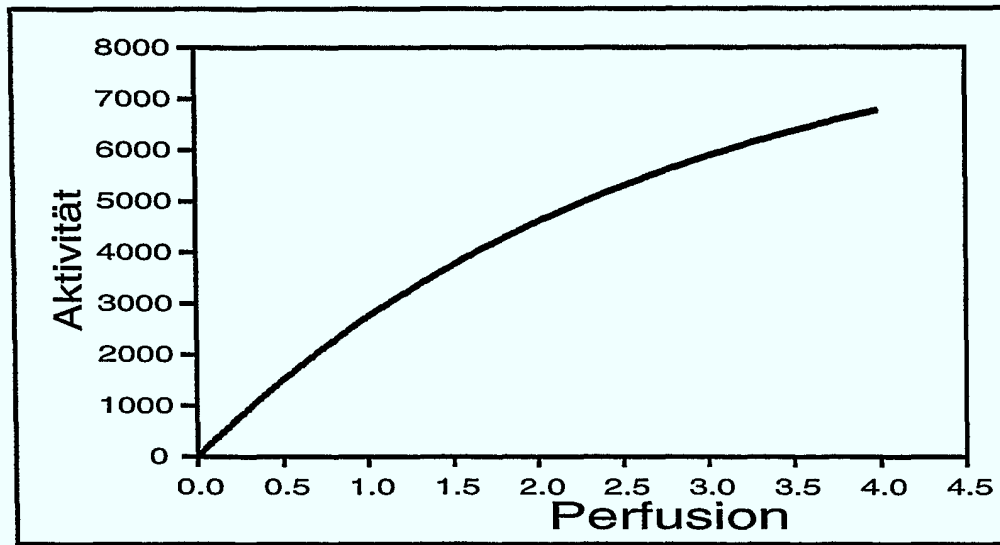


Abbildung 4.6: Lookup-Tabelle in graphischer Darstellung

Perfusion zugeordnet werden. Abbildung 4.6 zeigt eine solche Lookup-Tabelle in Form einer Kurve.

Wegen des relativ geringen Rechenaufwandes und der Stabilität der erhaltenen Ergebnisse ist es mit autoradiographischen Techniken möglich, parametrische Bilder zu ermitteln. Das heißt, die Auswertung erfolgt nicht mit Hilfe der ROI-Technik, sondern es wird dem einzelnen Pixel eines Aktivitätsbildes ein entsprechender Parameterwert, wie der regionale Glukosestoffwechsel oder die regionale Perfusion, direkt zugeordnet und als Bild dargestellt. Die Stabilität dieser Ergebnisse gründet sich auf die gute Zählstatistik, die bei der autoradiographischen Messung erzielt wird.

4.2.2 Linearisierende Methoden

Für eine schnelle und robuste Auswertung von dynamischen Daten⁴ wurden einige Integrationsmethoden entwickelt, durch die die Differenzialgleichungen in eine lineare algebraische Form überführt werden. Damit wird die Bestimmung von charakteristischen Größen (häufig Kombinationen von einzelnen Parametern des Modells) mittels einer linearen Regression ermöglicht. In diesem Abschnitt sollen einige dieser Methoden kurz vorgestellt werden.

⁴Dynamische Daten weisen meist eine schlechte Pixelstatistik auf, so daß eine direkte Auswertung auf Pixelbasis nicht stabil ist, vgl. Abschnitt 4.3.

Bestimmung der Perfusion und des Partition Coefficient

Ausgehend von Gleichung 4.31 läßt sich aus einer dynamischen Messung sowohl die Perfusion f als auch der *partition coefficient* P bestimmen. Gleichung 4.31 lautet in umgeschriebener Form:

$$\frac{dC_g}{dt} = f C_A - \frac{f}{P} C_g. \quad (4.34)$$

Dabei ist C_g die Tracerkonzentration im Gewebe und C_A die arterielle Tracerkonzentration. Durch Integration über die Zeit von 0 bis t erhält man:

$$C_g(t) = f \int_0^t C_A dt' - \frac{f}{P} \int_0^t C_g dt'. \quad (4.35)$$

Dabei ist $C_g(0) = 0$ angenommen worden. Dividiert man Gleichung 4.35 durch $\int_0^t C_A dt'$, so erhält man:

$$\frac{C_g(t)}{\int_0^t C_A dt'} = f - \left(\frac{f}{P} \right) \frac{\int_0^t C_g dt'}{\int_0^t C_A dt'}. \quad (4.36)$$

Bei einer Auftragung von $\frac{C_g(t)}{\int_0^t C_A dt'}$ auf der y-Achse gegen $\frac{\int_0^t C_g dt'}{\int_0^t C_A dt'}$ auf der x-Achse stellt Gleichung 4.36 eine Geradengleichung dar. Der y-Achsenabschnitt ist die gesuchte Perfusion f , der x-Achsenabschnitt ergibt den *partition coefficient* P .

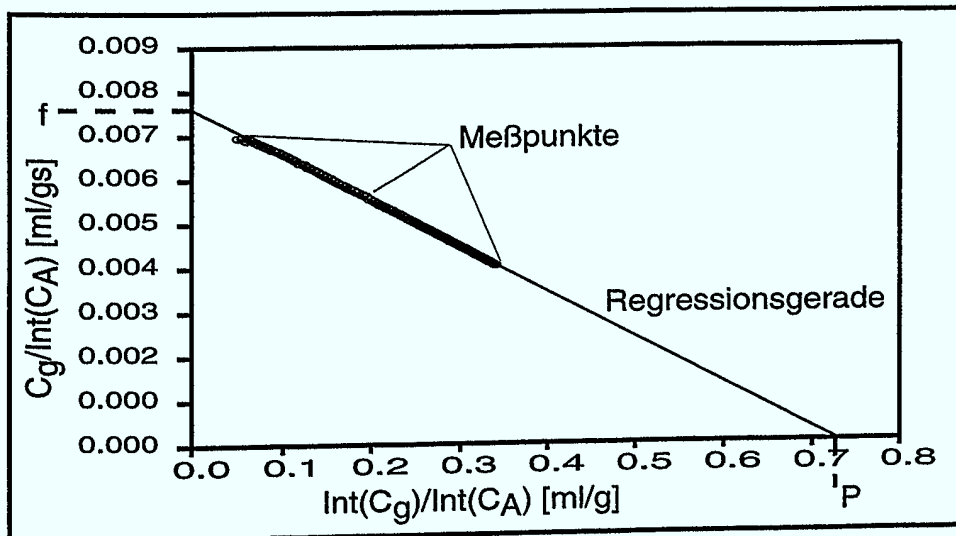


Abbildung 4.7: Linearisierte Bestimmung von Perfusion und *partition coefficient*

Abbildung 4.7 zeigt die Auftragung der Daten und die Bestimmung von Perfusion und *partition coefficient*.

Auswertung von irreversiblen Vorgängen mit dem Patlak-Plot

Eine häufig eingesetzte Methode zur graphischen Auswertung von kinetischen Daten ist der sogenannte *Patlak-Plot*, der in [PBF83] vorgeschlagen wurde. Dieser kann angewandt werden, wenn man von einem irreversiblen Kompartiment, d.h. einem Kompartiment, aus dem der Ausfluß vernachlässigt werden kann, ausgeht.

Für ein Dreikompartimentmodell (z.B. das FDG-Modell) sehen die Differentialgleichungen wie folgt aus (vgl. Gleichungen 4.6 – 4.8):

$$\frac{dC_f}{dt} = k_{21}C_p - (k_{12} + k_{32})C_f \quad (4.37)$$

$$\frac{dC_m}{dt} = k_{32}C_f. \quad (4.38)$$

Gegenüber den ursprünglichen Gleichungen fehlen hier die Terme mit k_{23} , der Rückflußrate aus dem dem dritten Kompartiment. Die Addition der beiden Gleichungen ergibt die Änderung der gesamten Gewebekonzentration C_g :

$$\frac{dC_g}{dt} = \frac{dC_f}{dt} + \frac{dC_m}{dt} = k_{21}C_p - k_{12}C_f. \quad (4.39)$$

Auflösen von Gleichung 4.37 nach C_f und Einsetzen in Gleichung 4.39 ergibt:

$$\frac{dC_g}{dt} = \frac{k_{21}k_{32}}{k_{12} + k_{32}}C_p + \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{32}} \frac{dC_f}{dt}. \quad (4.40)$$

Durch Integration und nach Division durch C_p ergibt sich:

$$\frac{C_g(t)}{C_p(t)} = \frac{k_{21}k_{32}}{k_{12} + k_{32}} \frac{\int_0^t C_p dt}{C_p(t)} + \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{32}} \frac{C_f(t)}{C_p(t)}. \quad (4.41)$$

Für hinreichend späte Zeiten ist das Verhältnis $\frac{C_f}{C_p}$ konstant und gleich dem *Verteilungsvolumen* V_d , das das Verhältnis von Gewebekonzentration zur Plasmakonzentration von FDG im Gleichgewicht angibt. Damit stellt die Gleichung 4.41 eine Geradengleichung dar, wenn man die normierte Gewebeaktivität $\frac{C_g(t)}{C_p(t)}$

gegen das normierte Plasmaaktivitätsintegral $\theta(t) = \frac{\int_0^t C_p(t) dt}{C_p(t)}$ aufträgt. Die Gerade ergibt sich dabei nur für späte Zeiten, wenn das Verhältnis von $\frac{C_f}{C_p}$ als konstant anzusehen ist⁵. $\theta(t)$ wird auch als *gedehnte Zeit* oder *Patlak-Zeit* bezeichnet. Die Steigung der Geraden $a = \frac{k_{21}k_{32}}{k_{12} + k_{32}}$ ergibt mit Gleichung 4.1 direkt den Glukoseverbrauch:

⁵Bei FDG ergibt sich eine Gerade ab etwa 20min nach Injektion.

$$MRGI = \frac{C_{p_{gl}}}{LC} a. \quad (4.42)$$

Dabei ist $C_{p_{gl}}$ die Glukosekonzentration im Plasma und LC die *lumped constant*.

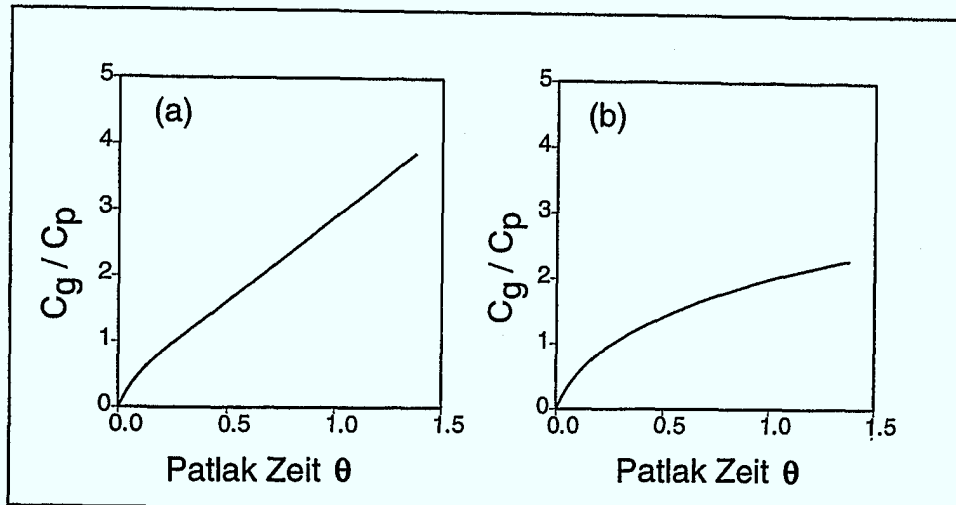


Abbildung 4.8: Patlak-Plot a) ohne k_{23} und b) mit k_{23}

In Abbildung 4.8 ist ein Patlak-Plot für simulierte FDG-Daten dargestellt. Dabei wurde die Simulation ohne und mit der Konstanten k_{23} , der Rückflußkonstanten aus dem dritten Kompartiment, durchgeführt. Für große Zeiten erkennt man ein Abweichen von der Geraden für die Simulation mit k_{23} . Dies kann zur Untersuchung der Irreversibilität bei gemessenen Daten eingesetzt werden. Liegt ein irreversibles Kompartiment vor, so ergibt sich für große Zeiten bei einer Auftragung der Daten entsprechend dem Patlak-Plot eine Gerade mit einer endlichen Steigung. Abweichungen von der Geraden nach unten deuten hingegen auf einen reversiblen Vorgang hin. Sollte es innerhalb der Meßzeit zu einem Gleichgewicht kommen, so geht der Patlak-Plot in eine waagerechte Gerade über. Die Methode läßt sich auch auf eine beliebige Anzahl von Kompartimenten anwenden, wenn nur ein Kompartiment irreversibel ist [PB85].

Linearisierte Auswertung von Rezeptormodellen unter Ausnutzung eines Referenzgewebes

Unter einigen einschränkenden Annahmen ist die Auswertung von Messungen mit einem Rezeptorliganden auch mit graphischen Methoden möglich [WWD⁺84]. Die Annahmen sind:

1. Der Tracer muß mit hoher spezifischer Aktivität injiziert werden, um ein lineares Modell bei der Modellierung verwenden zu können (vgl. Abschnitt 4.1.2).
2. Die Bindung des Liganden an den Rezeptor ist quasi irreversibel, d.h. während der Meßzeit kann die Löserate k_{23} mit Null angenommen werden.
3. Die Binderate k_{32} des Tracers an den Liganden muß wesentlich kleiner sein als die Rücktransportrate k_{12} in das Plasmakompartiment.
4. Es gibt ein *Referenzgewebe*, in dem die Transportkinetik als identisch zur Kinetik im untersuchten Gewebe angesehen wird und keine Rezeptoren aufweist, so daß die Ratenkonstante k_{32} identisch Null ist.

Unter diesen Annahmen ergeben sich für das rezeptorhaltige Gewebe folgende Gleichungen:

$$\begin{aligned}\frac{dC_f}{dt} &= k_{21}C_p - (k_{12} + k_{32})C_f \\ \frac{dC_m}{dt} &= k_{32}C_f \\ C_{rez} &= C_f + C_m\end{aligned}\tag{4.43}$$

und für das Referenzgewebe:

$$\frac{dC_{ref}}{dt} = k_{21}C_p - k_{12}C_{ref}.\tag{4.44}$$

Die Tracerkonzentration in der rezeptorhaltigen Region C_{rez} setzt sich aus freiem (C_f) und an den Rezeptor gebundenen (C_m) Tracer zusammen. Die Tracerkonzentration im Referenzgewebe ist mit C_{ref} bezeichnet. C_p ist die metabolitenkorrigierte Tracerkonzentration im Blutplasma.

Die Gleichungen für das rezeptorhaltige Gewebe sind formal mit den Gleichungen, die für den Patlak-Plot verwendet wurden (4.37, 4.38), identisch, so daß sich durch Umformungen eine Gleichung analog zur Gleichung 4.41 aufstellen

läßt. Nach Multiplikation mit C_p und Division mit der Tracerkonzentration im Referenzgewebe ergibt sich:

$$\frac{C_{rez}(t)}{C_{ref}(t)} = \left(\frac{k_{12}}{k_{12} + k_{32}} \right) \left[\frac{C_f(t)}{C_{ref}(t)} \right] + \left(\frac{k_{21}k_{32}}{k_{12} + k_{32}} \right) \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_{ref}(t)}. \quad (4.45)$$

Für Zeiten $T \gg \frac{1}{k_{12}}$ kann für das Referenzgewebe

$$C_{ref}(T) = \frac{k_{21}C_p(T)}{k_{12}} \quad (4.46)$$

und auf ähnliche Weise für das Rezeptorgewebe

$$C_{rez}(T) = \frac{k_{21}C_p(T)}{k_{12} + k_{32}} \quad (4.47)$$

angenommen werden. Einsetzen der Gleichungen 4.46 und 4.47 in Gleichung 4.45 ergibt

$$\frac{C_{rez}(T)}{C_{ref}(T)} = \left(\frac{k_{12}}{k_{12} + k_{32}} \right)^2 + \left(\frac{k_{12}k_{32}}{k_{12} + k_{32}} \right) \frac{\int_0^T C_p(\tau) d\tau}{C_p(T)}. \quad (4.48)$$

Nimmt man jetzt noch mit Punkt 3 auf Seite 50 $k_{32} \ll k_{12}$ an, so erhält man

$$\frac{C_{rez}(T)}{C_{ref}(T)} = 1 + k_{32} \frac{\int_0^T C_p(\tau) d\tau}{C_p(T)} = 1 + k_{32}\theta(T). \quad (4.49)$$

Diese Gleichung stellt eine Geradengleichung für eine Auftragung des Konzentrationsverhältnisses $\frac{C_{rez}}{C_{ref}}$ zwischen Rezeptorgewebe und Referenzregion und der Patlak-Zeit θ (vgl. Abschnitt 4.2.2) dar. Die Steigung der so ermittelten Geraden gibt eine Abschätzung für die Ratenkonstante k_{32} und damit für das Produkt von k_{on} und B_{max} (vgl. Abschnitt 4.1.2).

Bei einer Auswertung mit dieser Methode ist allerdings die Erfüllung der Voraussetzungen für den verwendeten Liganden zu überprüfen, ansonsten kommt es zu sehr großen Abweichungen zwischen der Lösung für k_{32} mit der graphischen Methode zu einer dynamisch (vgl. Abschnitt 4.3) bestimmten Lösung für die Ratenkonstanten [WWH89].

4.3 Dynamische Auswertung der Daten

Die in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen Lösungen der Differentialgleichungen können direkt verwendet werden. Dazu wird ausgehend von einem angenommen Parametersatz $\vec{k} = k_{ij}$ die zugehörige Zeitaktivitätskurve $C_g(t, \vec{k})$ (vgl. z.B. Gleichung 4.14 für das FDG-Modell, $\vec{k} = k_{12}, k_{21}, k_{23}, k_{32}$) berechnet. Das Ergebnis dieser Simulation wird mit den gemessenen Zeitwerten verglichen. Die Differenzen

$$R_i(\vec{k}) = C(t_i) - C_g(t_i, \vec{k}) \quad (4.50)$$

bzw. die gewichteten Differenzen

$$R_i(\vec{k}) = \nu_i(C(t_i) - C_g(t_i, \vec{k})) \quad (4.51)$$

werden als Residuen bezeichnet. Dabei ist $C(t_i)$ der gemessene Wert der Gewebeaktivität zum Zeitpunkt t_i , $C_g(t_i, \vec{k})$ der aus der Lösung des Differentialgleichungssystems bestimmte Wert der Modellaktivität zum Zeitpunkt t_i . Der Wichtungsfaktor ν_i bewertet dabei die Residuen der einzelnen Meßpunkte gegeneinander. Falls die Standardabweichung σ_i aller Meßpunkte bekannt ist, ist die Wichtung entsprechend $\nu_i = 1/\sigma_i$ die statistisch richtige Wahl.

Das am häufigsten eingesetzte Kriterium für einen guten Fit ist die Minimierung der Summe der Quadrate der Residuen $\sum_i (R_i(\vec{k}))^2 \stackrel{!}{=} \min$. Dieses Kriterium soll im nächsten Abschnitt statistisch begründet werden.

Die Meßwerte $C(t_i)$ sind statistische Größen. Sie setzen sich zusammen aus den wahren Gewebeaktivitäten $C_w(t_i)$ und einer zufälligen Fehlervariablen e_i :

$$C(t_i) = C_w(t_i) + e_i. \quad (4.52)$$

Kennt man die statistische Verteilung der e_i , so kann man die Wahrscheinlichkeit, bei einer Messung das Ergebnis $C(t_i)$ zu erhalten, maximieren. Dieses Verfahren wird als *Maximum Likelihood*-Methode bezeichnet. Im Falle von unabhängigen, Gaussverteilten Fehlern e_i mit jeweils gleicher Standardabweichung σ kann diese Wahrscheinlichkeit beschrieben werden durch [PFTV88]:

$$P \propto \prod_{i=1}^n \left\{ \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{C(t_i) - C_g(t_i)}{\sigma} \right)^2 \right] \Delta C \right\}. \quad (4.53)$$

Dabei ist ΔC ein Intervall um den jeweiligen Wert C , das die Wahrscheinlichkeitsdichte in eine endliche Wahrscheinlichkeit umwandelt. Der Wert ΔC ist konstant, so daß die Maximierung von 4.53 der Minimierung ihres negativen Logarithmus,

$$\left[\sum_{i=1}^n \frac{[C(t_i) - C_g(t_i)]^2}{2\sigma^2} \right] - N \ln(\Delta C), \quad (4.54)$$

entspricht. Da σ , N und ΔC konstant sind, entspricht die Minimierung von 4.54 der Minimierung von

$$Q(\vec{k}) = \sum_{i=1}^n [C(t_i) - C_g(t_i, \vec{k})]^2. \quad (4.55)$$

Die Größe $Q(\vec{k})$, wobei mit $\vec{k}$ der jeweilige Parametersatz gemeint ist, wird als *Qualitätsfunktion* bezeichnet. Die Minimierung dieser Qualitätsfunktion wird als *Fehlerquadratmethode* oder *least squares* bezeichnet.

Ist für die Meßwerte der Gewebeaktivität der jeweilige Fehler bekannt, so kann Gleichung 4.55 durch die Gleichung

$$Q(\vec{k}) = \sum_{i=1}^n \left[\frac{C(t_i) - C_g(t_i, \vec{k})}{\sigma_i} \right]^2. \quad (4.56)$$

ersetzt werden. Hier ist σ_i die Standardabweichung des jeweiligen Meßwertes C_i . Diese Qualitätsfunktion wird auch als χ^2 bezeichnet. Die Wahl der quadratischen Abweichung als Qualitätsfunktion ist auch bei unbekannten Verteilungen der Fehler e_i häufig eine gute Wahl. Der Zentralen Grenzwertsatz besagt, daß die Summe von unabhängigen Fehlern asymptotisch gaussverteilt ist ⁶. Gesucht wird ein Parametersatz $\vec{k}$, der die Qualitätsfunktion 4.55 bzw. 4.56 bezüglich einer Variation der Parameter minimiert. Die Bezeichnung $\vec{k}$ steht im weiteren für den Parametersatz, der zu einem gefundenen Minimum der Qualitätsfunktion gehört.

Für die Bestimmung des Minimums der Qualitätsfunktion stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung. Da die Lösungen der Differentialgleichungen im allgemeinen nicht linear in den Parametern k_{ij} sind (vgl. Gleichung 4.14), muß die Regression nichtlinear erfolgen.

Die Standardmethode zur Bestimmung von Parametern ist das sogenannte Marquardt–Levenberg Verfahren. Es geht von einem Startparametersatz aus und bestimmt einen neuen Parametersatz, indem kontinuierlich variiert wird zwischen einer mehrdimensionalen quadratischen Näherung — mit einem Sprung direkt in das Minimum der genäherten Qualitätsfunktion — und einem Schritt in Richtung des negativen Gradienten der Qualitätsfunktion. Das

⁶Die Annahme exponentiell verteilter Abweichungen e_i ergibt als zu minimierende Größe die Summe der Abstandsbeträge

$$Q(k) = \sum_{i=1}^n |C(t_i) - C_g(t_i, k)|. \quad (4.57)$$

Diese Qualitätsfunktion wird auch als *robust* bezeichnet, da Ausreißer bei den Meßwerten weniger stark bewertet werden als in Gleichung 4.55. Weitere mögliche Qualitätsfunktionen ergeben sich für Verteilungen der e_i , die noch mehr Abweichungen beinhalten als die exponentielle Verteilung, wie z.B. die Lorentzverteilung [PFTV88].

Verfahren ist dabei auf eine Qualitätsfunktion in der Form von Gleichung 4.55 oder auch 4.56 abgestimmt. Durch Iteration wird so ein Minimum der Qualitätsfunktion gefunden.

Dieses Verfahren liefert bei der Annahme von gaussverteilten, unabhängigen Fehlern der Meßwerte $C_i(t)$ auch eine Abschätzung des *Vertrauensbereichs*⁷ der geschätzten Parameter. Die Abschätzung geschieht über die Analyse der Kovarianzmatrix, die aus der (lokalen) Krümmungsmatrix $[\alpha]$ der Qualitätsfunktion $Q(\vec{k})$ an der Stelle $\vec{k}$ des Minimums bestimmt wird. Die Krümmungsmatrix $[\alpha]$ wird dabei nach der Formel

$$\alpha_{lm} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sigma_i^2} \left[\frac{\partial C_g(t_i, \vec{k})}{\partial k_l} \frac{\partial C_g(t_i, \vec{k})}{\partial k_m} \right]; \quad l = 1, \dots, p; \quad m = 1, \dots, p \quad (4.58)$$

an der Stelle $\vec{k} = \vec{\tilde{k}}$ berechnet, wobei k_l bzw. k_m jeweils alle Werte von k_{ij} annehmen. Der Einfachheit halber seien die einzelnen Parameter im weiteren Abschnitt von 1 bis p durchnummeriert. Die Matrix $[\alpha]$ hat also die Dimension $p \times p$, wenn p die Anzahl der geschätzten Parameter des Modells ist.

Für eine Messung, von der man weiß, daß die Fehler e_i unabhängig und gaussverteilt sind, erwartet man einen Wert von χ^2 in der Größenordnung der *Zahl der Freiheitsgrade* $f = n - p$. n ist die Anzahl der Meßpunkte, p die Anzahl der bestimmten Parameter. Abweichungen der Qualitätsfunktion von diesem Wert deuten bei absolut bekannten Fehler auf ein Versagen des Modells hin. Ist aber, wie in der PET häufig, nur die relative Fehlergröße für die einzelnen Meßpunkte bekannt, oder wird nur die einfache Summe der Abweichungsquadrate (Gleichung 4.55) für die Parameterschätzung verwendet, so muß noch ein Skalierungsfaktor

$$s = \sqrt{\frac{Q(\vec{\tilde{k}})}{n - p}} \quad (4.59)$$

berücksichtigt werden (siehe z.B. [Car86] oder [DL84]).

Der Skalierungsfaktor s bestimmt die Standardabweichung, die allen Meßwerten C_i zugeordnet wird. In Gleichung 4.51 würde dies einem Wert von $\nu_i = 1/s^2$ entsprechen. Sind die Standardabweichungen σ_i der einzelnen Meßwerte bekannt, so werden diese mit dem Skalierungsfaktor s zu $(\sigma_i)_{neu} = s \cdot \sigma_i$ skaliert. Die Bestimmung von s erfolgt aufgrund des Ergebnisses des Fits, so daß eine Bewertung der Güte des Fits über die Qualitätsfunktion direkt nicht möglich ist. Die Güte des Fits wird bei Gleichung 4.59 schon als hinreichend vorausgesetzt. Die Kovarianzmatrix $[COV(\vec{\tilde{k}})]$ berechnet sich nach

$$COV(\vec{\tilde{k}}) = s^2 [\alpha]^{-1}. \quad (4.60)$$

⁷Als Vertrauensbereich wird der Bereich um den geschätzten Parameter plus oder minus eine Standardabweichung bezeichnet.

$[\alpha]^{-1}$ bedeutet hier die Inversion der Matrix $[\alpha]$. Die Diagonalelemente $COV_{ii}(\tilde{k})$ geben die Varianz $VAR(\tilde{k}_i)$ des jeweiligen Parameters an. Die Wurzel der Varianz wird als Standardabweichung oder Vertrauensbereich des geschätzten Parameters bezeichnet $SD(\tilde{k}_i) = \sqrt{VAR(\tilde{k}_i)}$.

Die Nichtdiagonalelemente $COV_{ij}(\tilde{k})$, ($i \neq j$) geben die Kovarianz der Parameter $\tilde{k}_i$ und $\tilde{k}_j$ an. Die Matrix $[COR(\tilde{k})]$, die nach der Vorschrift

$$COR_{ij}(\tilde{k}) = \frac{COV_{ij}(\tilde{k})}{\sqrt{COV_{ii}(\tilde{k})}\sqrt{COV_{jj}(\tilde{k})}} \quad (4.61)$$

berechnet wird, heißt *Korrelationsmatrix*. Ihre Diagonalelemente sind 1, die Nichtdiagonalelemente liegen im Intervall $(-1 \dots 1)$. Dabei bedeutet ein Betrag in der Nähe von 1 eine lineare Korrelation, ein Betrag in der Nähe von 0 deutet auf nicht linear korrelierte Parameter hin.

Bewertung unterschiedlicher Modelle

Die Qualität der geschätzten Parameter muß im Anschluß an ihre Bestimmung bewertet werden. Wie oben erwähnt ist diese Bewertung nicht aufgrund des Wertes der Qualitätsfunktion möglich. Die geschätzten Vertrauensbereiche der Parameter ermöglichen jedoch die Bewertung der Parameter. Hat die Standardabweichung eines Parameters die Größenordnung seines Wertes, muß das Ergebnis der Parameterschätzung mit Vorsicht betrachtet oder sogar verworfen werden. Ausgedrückt wird dieses durch den *Variationskoeffizienten* CV (engl. coefficient of variation), der sich aus dem Quotienten der Standardabweichung $SD(\tilde{k}_{ij})$ und dem Wert $\tilde{k}_{ij}$ des geschätzten Parameters ergibt:

$$CV(\tilde{k}_{ij}) = \frac{SD(\tilde{k}_{ij})}{\tilde{k}_{ij}}. \quad (4.62)$$

Dieser Wert sollte nicht groß gegenüber 1 sein.

Auch die Verteilung der Residuen der Meßwerte um die Nulllinie läßt Rückschlüsse auf die Güte des Fits zu. Ist die Verteilung nicht gleichmäßig, sind die Abweichungen einzelner Punkte sehr groß oder liegen sie z.B. am Ende der Messung systematisch unter oder über Null, so ist das gewählte Modell nicht in der Lage, die Meßpunkte unter der Annahme eines gaussförmigen Rauschens zu erklären.

In diesen Fällen sollte versucht werden, das Modell im Rahmen der physiologischen Möglichkeiten zu erweitern oder zu vereinfachen, um zu verwertbaren Ergebnissen der Parameterbestimmung zu gelangen. Für diese neuen Modelle können dann wieder Parameter bestimmt werden.

Auch diese Parameter müssen dann wieder kritisch hinterfragt werden, zusätzlich ist aber auch noch eine relative Bewertung der Ergebnisse der unterschiedlichen Modelle möglich. Für die Bewertung stehen diverse Methoden zur Verfügung, von denen drei hier kurz vorgestellt werden sollten.

1. *F-Test*: Zwei Modelle 1 und 2 mit den geschätzten Parametersätzen $\tilde{k}_1$ und $\tilde{k}_2$ und den Qualitätsfunktionen $Q_1 = Q(\tilde{k}_1)$ und $Q_2 = Q(\tilde{k}_2)$ und der jeweiligen Zahl der Parameter P_1 bzw. P_2 mit $P_2 > P_1$, sollen verglichen werden unter der Nullhypothese, daß das Modell 1 mit weniger Parametern gültig ist. Der Wert des F-Tests berechnet sich dann nach der Vorschrift:

$$F = \frac{(Q_1 - Q_2)/(P_2 - P_1)}{Q_2/(N - P_2)} \quad (4.63)$$

mit N als der Anzahl der Meßpunkte. Wenn das Modell 1 mit weniger Parametern ein Untermodell von Modell 2 ist, so gehorcht F der F-Statistik mit $(P_2 - P_1, N - P_2)$ Freiheitsgraden. Ist der nach Gleichung 4.63 berechnete Wert für F groß gegenüber dem tabellierten Wert $F_p(P_2 - P_1, N - P_2)$, wobei p für den Signifikanzlevel (z.B. 0.05 oder 0.001) steht, so ist die Nullhypothese zu verwerfen und das Modell 2 ist das bessere der beiden Modelle.

2. *Akaike-Kriterium*: Beim Akaike-Kriterium [Aka74] handelt es sich eine Zahl, die dem Ergebnis eines Fits zugeordnet wird. Sie setzt sich aus einem Wert für die Qualitätsfunktion und einem „Strafterm“ für die Anzahl der Parameter zusammen:

$$AIC = N \ln(Q) + 2P. \quad (4.64)$$

N ist wieder die Zahl der Meßpunkte, P die Zahl der geschätzten Parameter und Q der Wert der Qualitätsfunktion. Werden zwei Modelle verglichen, so ist das mit dem kleineren Wert für AIC als das bezüglich des Akaike-Kriteriums bessere anzusehen.

3. *Schwarz-Kriterium*: Das Schwarz-Kriterium [Sch78] definiert eine andere Zahl als das Akaike-Kriterium, um unterschiedliche Modelle bewerten zu können. Hier lautet die Formel:

$$SC = N \ln(Q) + P \ln(N). \quad (4.65)$$

Auch hier bedeutet ein kleinerer Wert ein besseres Modell.

Die Wahl des Kriteriums kann nicht allgemein entschieden werden, im Zweifelsfall sollten mehrere Kriterien überprüft werden. Die Kriterien sind nicht geeignet, ein Modell als das Richtige zu bestimmen, sondern sie geben jeweils nur Auskunft, welches der vorgeschlagenen Modelle die gemessenen Daten am ehesten repräsentiert.

Verwendung von Referenzgewebe

Die Zahl der Kompartimente und damit die Zahl der zu schätzenden Parameter ist bei einigen Untersuchungen aufgrund der physiologischen Gegebenheiten zu groß, um die Parameter eindeutig aus der Gewebeaktivitätskurve schätzen zu können. Bei der dynamischen Bestimmung von Parametern kann man — speziell im Fall von Rezeptoruntersuchungen — auch auf die Methode des Referenzgewebes zurückgreifen [FDM⁺89] [Blo91]. Dazu werden die Zeitaktivitätskurven von interessierendem Gewebe und Referenzgewebe verwendet. Im Referenzgewebe entfällt das Kompartiment für die spezifische Bindung (vgl. Abschnitt 4.2.2). Dieses eingeschränkte Modell (z.B. Gleichung 4.44 im Vergleich zu Gleichung 4.43) wird an die Zeitaktivitätskurve angepaßt und die Parameter werden bestimmt. Unter der Annahme, daß die gefundenen Parameterwerte oder ihre Verhältnisse (z.B. $k_{21}/k_{12} = \text{const.}$) auch für das rezeptorhaltige Gewebe gelten, kann die Zahl der Parameter, die aus der Zeitaktivitätskurve des interessierenden Gewebes bestimmt werden müssen, vermindert werden. Auf diese Art erhält man stabilere Ergebnisse als bei einer Schätzung aller Parameter aus einer einzelnen Kurve. Die Annahme gleicher Parameter muß allerdings im Einzelfall begründet sein.

Beschreibung der Modelllösungen über eine Summe von Exponentialfunktionen

Eine alternative Beschreibung zu den Lösungen der Form, wie sie in Abschnitt 4.1.3 angegeben wurden, kann bei linearen Modellen gewählt werden. Hier sind die Lösungen der Differentialgleichungen $L(t)$ Linearkombinationen von Exponentialfunktionen:

$$L(t) = \sum_{l=1}^m a_l e^{-\lambda_l t}. \quad (4.66)$$

Die Anzahl der Exponentialfunktionen m entspricht der Zahl der Ausflußraten. Die Koeffizienten der Exponentialfunktionen a_l , λ_l sind Kombinationen der Modellparameter k_{ij} . a_l und λ_l werden als Makroparameter, k_{ij} als Mikroparameter des Modells bezeichnet. Um aus den Makroparametern die Mikroparameter bestimmen zu können, braucht man eine Lösung des Modells in analytischer Form, wie sie die Laplace-Methode (Abschnitt 4.1.3) angibt. Durch Faltung der Lösungen $L(t)$ mit der Inputfunktion $C_p(t)$ erhält man die

Gewebeaktivität $C_g(t)$. Die Bestimmung der Makroparameter ist bei bekannter Umkehrung äquivalent zur Bestimmung der Mikroparameter. Die Analyse eines Modells (speziell die Zahl der aus dem vorhandenen Datensatz bestimmbaren Kompartimente) ist unter Umständen in der exponentiellen Darstellung einfacher. Die Verwendung von Referenzgewebe oder eine direkte Angabe der geschätzten Fehler der Mikroparameter ist bei dieser Methode allerdings im allgemeinen nicht möglich.

Kapitel 5

Problemstellung

Bei der Modellierung von Daten, die mit einem neuen Tracer oder einem neuen Protokoll bei der Aufnahme der Daten gewonnen wurden, besteht die Aufgabe darin, das zu den Daten passende Modell zu finden und entsprechende Parameter zu schätzen. Neben der in Abschnitt 4.3 beschriebenen Problematik der Identifizierung der Modellstruktur treten zusätzlich noch Schwierigkeiten auf, da der Wertebereich, in dem die Modellparameter liegen, oft nicht bekannt ist.

Geeignete Startwerte, die bei der Parameterbestimmung verwendet werden können, sind daher nicht verfügbar. Das Ergebnis einer Parameterschätzung zeigt aber eine große Empfindlichkeit gegenüber den Startwerten [Car86]. Unzureichende Startwerte führen zu falschen Ergebnissen; die eingesetzten Algorithmen sind oft auch nicht in der Lage, überhaupt ein Minimum der Qualitätsfunktion zu finden. Aufgrund von numerischen Ungenauigkeiten im Verlauf der Berechnung tritt ein Zahlenüberlauf ein und das Programm muß mit einer Fehlermeldung aufgeben oder es kommt ohne Fehlermeldung zu einem Absturz.

Ein weiteres Problem, das mit der Startwertproblematik verknüpft ist, ist in Abbildung 5.1 dargestellt. Am Beispiel einer eindimensionalen Funktion werden hier ein lokales Minimum sowie zwei globale Minima gezeigt. Zusätzlich sind unterschiedliche Startwerte eingetragen. Verwendet man eine Suchstrategie, die immer nur bergab geht, so führt ein Start bei Startwert 1 in das lokale Minimum. Ein Start bei Startwert 2 wird in das globale Minimum 1 gelangen, Startwert 3 wird zu einer Divergenz führen, wenn die Funktion monoton abfällt, ohne daß der Funktionswert unter den Wert an der Stelle des globalen Minimums sinkt.

Im mehrdimensionalen Fall, bei dem der Algorithmus entlang des lokalen Gradienten seinen Weg zum Minimum nimmt¹, treten die gleichen Probleme auf.

¹Der Marquardt–Levenberg Algorithmus gehört zu diesen Algorithmen, auch andere Minimierungstechniken verwenden diese „Bergabtechnik“.

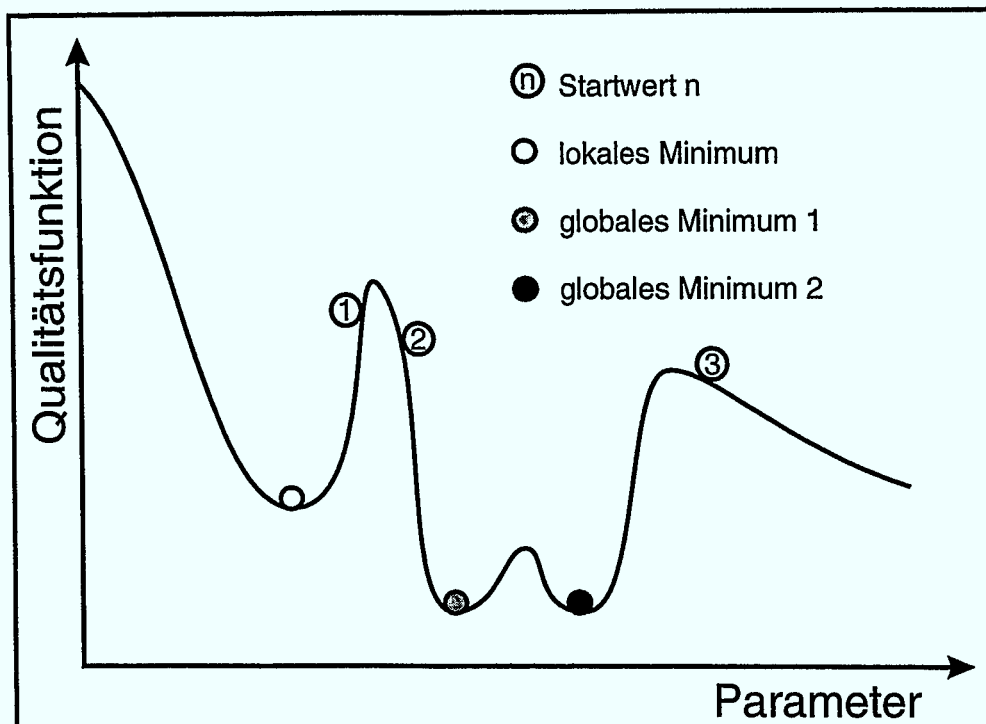


Abbildung 5.1: Lokale und globale Minima bei einer eindimensionalen Funktion

Hier ist allerdings eine einfache Darstellung der Funktionswerte bei mehr als zwei Parametern nicht mehr ohne weiteres möglich.

Die Existenz von mehreren globalen Minima kann auf die generell fehlende Identifizierbarkeit aller Parameter des Modells zurückzuführen sein. Sie kann allerdings auch durch das Rauschen, das bei jeder Messung zu beobachten ist, in die Daten eingebracht worden sein. Dieses Problem wird als *a posteriori* Identifizierbarkeit bezeichnet, da die Identifizierbarkeit erst nach der Messung überprüft werden kann. Ein Beispiel für ein Modell, bei dem die Meßdaten zwei vergleichbare Minima aufweisen wird von Delforge et al. in [DSM90] angegeben. Dort waren weitere Injektionen mit radioaktiv markiertem und nichtmarkiertem Rezeptorliganden zur Identifikation des Modells nötig.

Es wird also ein Verfahren gesucht, daß in der Lage ist, unabhängig von den Startwerten das oder die globalen Minima der Qualitätsfunktion zu finden. Eine Möglichkeit zur Lösung dieses Problems ist die zufällige Generierung von Startparametersätzen und die anschließende Suche mit einem Standardverfahren, z.B. dem Marquardt-Levenberg Algorithmus. Falls das Programm allerdings bei der Parameterschätzung abstürzt – dies trat bei eigenen Meßdaten aus SPECT-Messungen häufig auf (vgl. Anhang A) — ist man gezwungen, die einzelnen Läufe des Programms jeweils interaktiv zu überwachen.

Eine andere Lösungsmöglichkeit liegt in der Verwendung von *stochastischen*

Algorithmen. Diese Algorithmen nutzen Zufallsgeneratoren, um neue Parametersätze zu erzeugen. Dabei werden nicht nur Schritte akzeptiert, die die Qualitätsfunktion minimieren, sondern nach gewissen — dem Algorithmus eigenen — Kriterien werden auch Schritte zugelassen, die in diesem Schritt nicht „bergab“ führen. Daher sind diese Algorithmen in der Lage, lokale Minima wieder zu verlassen. Da für diese Algorithmen keine Ableitungen der Qualitätsfunktion benötigt werden, lassen sich beliebige Qualitätsfunktionen verwenden (z.B. die Summe der Residuenbeträge, vgl. Abschnitt 4.3) und die Angabe von Beschränkungen im Wertebereich der Parameter ist ohne Probleme möglich. Die numerische Stabilität der stochastischen Algorithmen erlaubt eine unüberwachte Schätzung der Parameter. Die Ergebnisse der Schätzungen müssen dann wieder im einzelnen bewertet und überprüft werden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein solcher Algorithmus für die Anwendung bei der Parameterschätzung aus dynamischen PET-Daten vorgestellt werden. Der Algorithmus wird mit Hilfe von simulierten Daten validiert und auf seine Eigenschaften hin untersucht.

Im Anhang A ist ein Beispiel für die Anwendung des entwickelten stochastischen Algorithmus angegeben.

Kapitel 6

Stochastische Algorithmen für die Parameterschätzung

Das Problem vieler lokaler Minima und der Abhängigkeit von den Startwerten beim Ergebnis einer Optimierungsaufgabe ist aus der Literatur bekannt. Es tritt besonders bei kombinatorischen Problemen auf. Beispiele für solche Probleme sind das Problem des Handlungsreisenden (travelling salesman) oder die Platzierung von Schaltkreisen auf einem Chip und die Führung der Verdrahtung zwischen den einzelnen Schaltkreisen. Für diese Probleme wurde in [KGV83] das sogenannte *Simulated Annealing* vorgeschlagen.

Dieser Algorithmus, der auf einer Beschreibung der Vorgänge beim Abkühlen einer Schmelze beruht, ist inzwischen weit verbreitet. Er beruht auf den Arbeiten von Metropolis et al. [MRR⁺53], die eine Reihe von Atomen im thermodynamischen Gleichgewicht bei einer Temperatur T beschreiben. In jedem Schritt dieses Algorithmus wird ein Atom zufällig versetzt. Dazu wird die Energieänderung ΔE berechnet. Ist diese Änderung $\Delta E \leq 0$, so wird die Versetzung akzeptiert. Ist $\Delta E > 0$, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Versetzung akzeptiert wird $P(\Delta E) = \exp(-\Delta E/k_B T)$. k_B ist dabei die Boltzmannkonstante. Die Entscheidung, ob die Versetzung akzeptiert wird, fällt durch Ziehung einer Zufallszahl r aus dem Intervall $(0,1)$. Ist $r < P(\Delta E)$, so wird die Versetzung akzeptiert, ansonsten wird sie verworfen.

Für die eigene Implementierung eines stochastischen Algorithmus wurde nicht das Simulated-Annealing Verfahren, sondern der *Threshold-Accepting* Algorithmus gewählt [DS90]. Die Autoren Dueck und Scheuer kommen in ihrem Artikel zu dem Schluß, daß der Threshold-Accepting Algorithmus dem Simulated-Annealing überlegen ist; zudem ist seine Implementierung einfacher. Eine genaue Beschreibung des Algorithmus erfolgt im nächsten Abschnitt.

Die weiteren Abschnitte dieses Kapitels beinhalten Details der Implementierung und die Beschreibung einer Weiterentwicklung des Algorithmus mit einer

Anpassung an die bearbeitete Problematik.

Die Validierung der Algorithmen wird dann in Kapitel 7 beschrieben, in Anhang A findet sich ein Datenbeispiel.

6.1 Der Threshold–Accepting Algorithmus

Der Threshold–Accepting Algorithmus (TA) ist in Abbildung 6.1 in Form eines Ablaufdiagramms dargestellt. Er wird für den Fall einer Minimierung einer Qualitätsfunktion beschrieben. Der Algorithmus kann alternativ auch für Maximierungen formuliert werden.

Der erste Schritt liegt in der Wahl eines Startparametersatzes $\vec{p}$ und eines Schwellwertes (engl. threshold) T . Im zweiten Schritt wird ausgehend vom bestehenden Parametersatz $\vec{p}$ ein neuer Parametersatz $\vec{p}_{test}$ erzeugt. Der neue Parametersatz wird dabei durch eine stochastische kleine Veränderung des alten Parametersatzes gebildet. Hierzu wird ein Zufallszahlengenerator eingesetzt. Wird der Algorithmus noch ein weiteres Mal gestartet, sollte bei diesem Schritt nicht dieselbe Veränderung durchgeführt werden, der Zufallsgenerator muß also jeweils mit unterschiedlichen Ausgangszahlen initialisiert werden. Dieser stochastische Schritt der Veränderung des Parametersatzes ist entscheidend für die Ergebnisse der Minimierung.

Anschließend wird für beide Parametersätze die Qualitätsfunktion $Q(\vec{p})$ bzw. $Q_{test}(\vec{p}_{test})$ z.B. nach Gleichung 4.56 berechnet. Die Qualitätsfunktion kann jedoch auch eine beliebige andere Form haben.

Der nächste Schritt bewertet nun den neuen Testparametersatz $\vec{p}_{test}$ gegen den alten Parametersatz $\vec{p}$. Ist die Qualitätsfunktion des neuen Parametersatzes $Q_{test}(\vec{p}_{test})$ kleiner als die Qualitätsfunktion des alten Parametersatzes $Q(\vec{p})$ plus dem Schwellwert T ($Q_{test}(\vec{p}_{test}) < Q(\vec{p}) + T$), so wird der neue Parametersatz $\vec{p}_{test}$ akzeptiert und dem aktuellen Parametersatz $\vec{p}$ zugewiesen, andernfalls wird er verworfen und es wird mit dem alten Parametersatz $\vec{p}$ weitergearbeitet. Durch die Einführung des Schwellwertes T in diese Ungleichung werden nicht nur bessere Parametersätze zugelassen, sondern auch Parametersätze, die nicht wesentlich schlechter als der momentane Parametersatz sind. Dies bedeutet in anschaulicher Sprache, daß der Algorithmus einen Schritt „bergauf“ macht, wenn dieser nicht zu weit nach oben führt. Im Gegensatz zum Simulated Annealing ist die Entscheidung, ob der Schritt akzeptiert wird, nicht stochastisch, sondern er wird alleine vom Schwellwert T bestimmt.

Der nächste Schritt steuert den Schwellwert T . Hier wird überprüft, ob es lange keine Änderungen beim Parametersatz $\vec{p}$ gegeben hat oder eine maximale Anzahl von Iterationen überschritten wurde. Ist dies der Fall, so wird der Schwellwert verkleinert. Die Verkleinerung erfolgt dabei anhand einer Liste. T

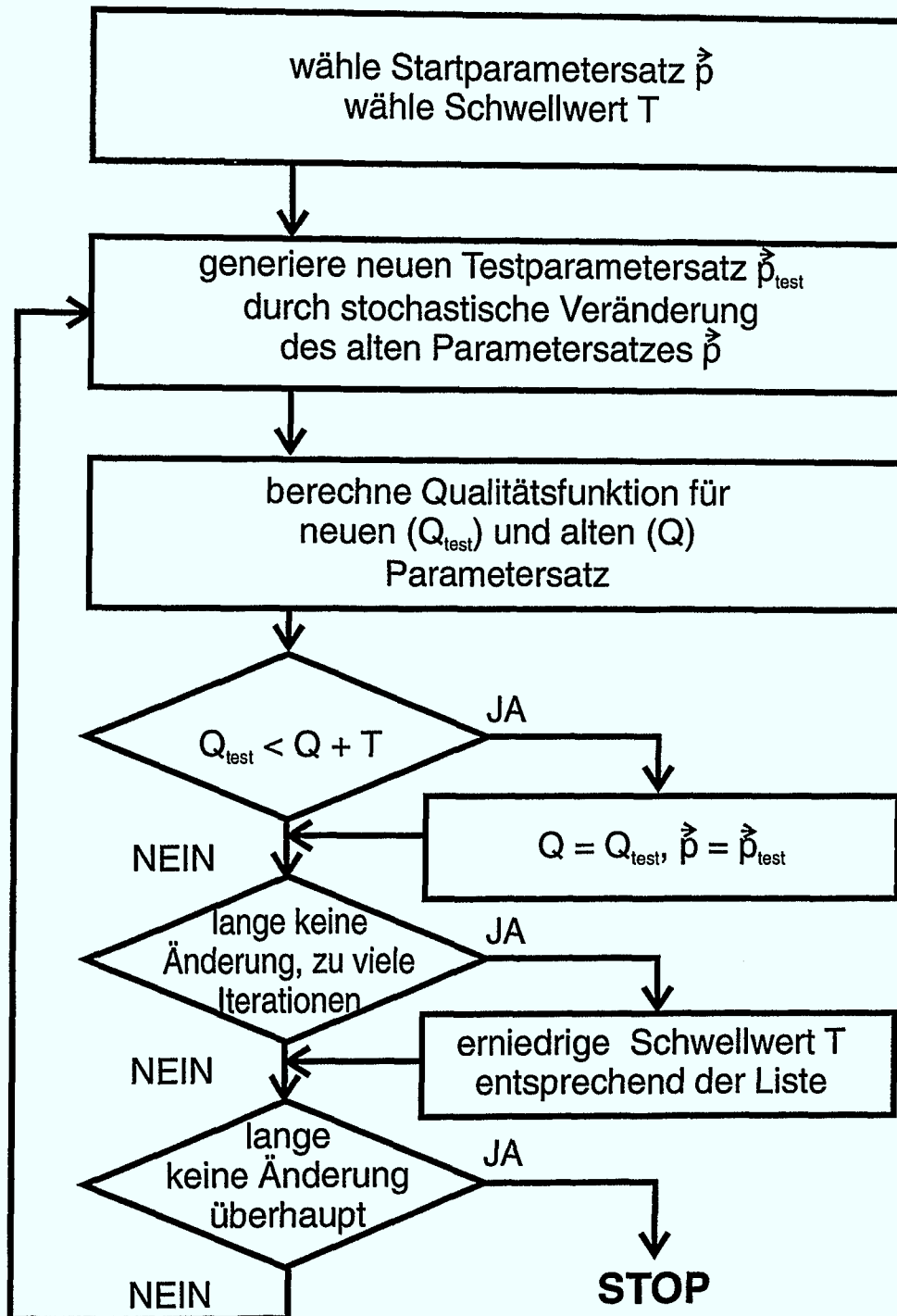


Abbildung6.1: Ablaufdiagramm des Threshold-Accepting Algorithmus

erhält den Wert des nächst kleineren Schwellwerts. Die Liste der Schwellwerte bestimmt, welche Verschlechterungen der Qualitätsfunktion toleriert wer-

den. Damit gibt sie das Konvergenzverhalten des Algorithmus vor. Dueck und Scheuer geben in [DS90] an, daß der TA weniger sensitiv gegenüber der Liste der Schwellwerte zu sein scheint, als es das Simulated-Annealing Verfahren gegenüber einer Variation des Abkühlschemas für die Temperatur ist.

Wurde sehr lange überhaupt keine Änderung mehr gefunden, so wird der Algorithmus gestoppt. Andernfalls wird auf die Erzeugung eines neuen Testparametersatzes $\vec{p}_{test}$ zurückgesprungen und der nächste Iterationsschritt durchgeführt.

Der Algorithmus für die Maximierung unterscheidet sich nur in der Bewertung der Qualitätsfunktionen für den alten Parametersatz und den neuen Testparametersatz. Hier wird der Testparametersatz akzeptiert, wenn $Q_{test}(\vec{p}_{test}) > Q(\vec{p}) - T$ gilt. Der Rest des Algorithmus bleibt identisch.

6.2 Implementierung des TA mit Anpassung an die Parameterschätzung

Für die Implementierung des Threshold-Accepting Algorithmus zur Parameterschätzung in der PET waren einige wichtige Änderungen notwendig, die im wesentlichen auf die kontinuierliche Form der Minimierung — im Gegensatz zur kombinatorischen Minimierung, für die der Algorithmus ursprünglich entwickelt wurde — zurückzuführen sind. Die Änderungen betreffen insbesondere die Erzeugung neuer, stochastisch veränderter Parametersätze, die in Abschnitt 6.2.3 beschrieben wird, sowie den Übergang von einem Schwellwert T zum nächst kleineren (Abschnitt 6.2.4).

Die folgenden Abschnitte beschreiben jeweils Details der Implementierung.

6.2.1 Initialisierung

Nach dem Einlesen der Meßdaten muß das Modell angegeben werden, daß an die Daten angepaßt werden soll. Es werden Kompartimentmodelle mit bis zu neun Kompartimenten bearbeitet.

Für diese Kompartimente wird eine lineare Kinetik angenommen. Jedes der Kompartimente i kann mit jedem anderen Kompartiment j verbunden werden. Die Verbindung geschieht über je eine Ratenkonstante k_{ji} für jede Richtung.

Das Kompartiment 1 ist das Blutkompartiment, für dessen zeitlichen Aktivitätsverlauf die Meßwerte der Blutkurve verwendet werden. Zwischen den einzelnen Meßpunkten wird der Wert der Aktivität durch eine lineare Interpolation bestimmt.

Soll eine Dispersionskorrektur der Blutdaten vorgenommen werden, so erfolgt sie nach Gleichung 3.1 Seite 30. Der Wert der Dispersionskorrektur ρ kann

dabei vorgegeben werden oder als ein variabler Parameter aus den Meßdaten geschätzt werden.

Die Korrektur des im Gewebe vorhandenen Blutanteils (CBV , engl. cerebral blood volume), der zur im PET-Scanner gemessenen Gewebeaktivität C_{gem} beiträgt, erfolgt in der Form

$$C_{gem}(t) = CBV C_b(t) + (1 - CBV) * C_g(t). \quad (6.1)$$

Dabei ist $C_g(t)$ die aus der Lösung des Modells (vgl. Abschnitt 4.1.3) berechnete Gewebeaktivität. $C_b(t)$ ist die Aktivität des Blutes.

Auch die Zeitverschiebung zwischen der Blutkurve und der Gewebeaktivität (vgl. Abschnitt 3.2.1) kann berücksichtigt werden. Die Korrektur erfolgt durch die Verwendung von $C_p(t - \tau)$ anstelle von $C_p(t)$ in allen Gleichungen, in denen die Plasma- bzw. Blutaktivität verwendet wird. τ beschreibt damit die Zeitverschiebung zwischen Blut- und Gewebeaktivität.

Sowohl CBV als auch τ können als Modellparameter aus den Daten geschätzt oder als fester Wert zu Beginn der Minimierung vorgegeben werden.

Jeder Parameter k_{ij} , CBV , τ oder ρ wird mit einem Startwert initialisiert. Für die zu ermittelnden Parameter wird zusätzlich noch ein Wertebereich für die Gültigkeit des jeweiligen Parameters angegeben. Der Algorithmus erzeugt für diesen Parameter nur Werte aus diesem Bereich. Ist kein geeigneter Startwert vorhanden, kann der Startwert vom Programm zufällig aus dem Wertebereich des Parameters gewählt werden.

Sollen bei der Parameterschätzung zwei Parameter immer ein bestimmtes Verhältnis haben, z.B. $k_{21}/k_{12} = \text{const.}$ (vgl. Abschnitt 4.3), so kann einer der Parameter z.B. k_{21} als variabel eingestellt werden, während der andere bei der Berechnung der Gewebeaktivität jeweils auf den entsprechenden Wert z.B. $k_{12} = (1/\text{const.})k_{21}$ gesetzt wird.

Falls Parameter bereits bekannt sind, wird der bei der Initialisierung angegebene Wert während der Rechnung konstant gehalten.

Außer der in Gleichung 4.56 vorgestellten χ^2 -Qualitätsfunktion wurden noch weitere Qualitätsfunktionen implementiert, die beim Start des Programms gewählt werden können. Dies sind die robuste Qualitätsfunktion und eine Qualitätsfunktion, die der Annahme einer Lorentzverteilung für die Abweichungen entspricht (vgl. Abschnitt 4.3).

Diese Qualitätsfunktionen wichten Ausreißer bei den Meßwerten nicht so stark wie Gleichung 4.56. Da die zu Testzwecken simulierten Daten (vgl. Abschnitt 7.1) jedoch mit einem gaussverteilten Rauschen behaftet sind, wurden diese Qualitätsfunktionen nicht ausgiebig getestet. Probeläufe ergaben mit den Testdaten — wie erwartet — keine wesentliche Abweichung zur Verwendung der χ^2 -Qualitätsfunktion.

6.2.2 Überwachung der Parameterschätzung

Beim Start des Programms kann ein Schalter aktiviert werden, um den Verlauf der Parameterwerte und der Gewebeaktivität zum aktuellen Parametersatz während der Parameterschätzung beurteilen zu können.

Ein Schalter -v (engl. verbose) beim Programmaufruf aktiviert die Ausgabe des jeweiligen Parametersatzes und des Wertes der Qualitätsfunktion. Die Ausgabe erfolgt, wenn ein neuer Parametersatz akzeptiert wurde. Abbildung 6.2 zeigt einen Ausschnitt aus der Programmausgabe bei einem 3-Kompartiment Fit von simulierten FDG-Daten. Neben Schritten, die die Qualitätsfunktion verkleinern, wird auch ein Schritt mit Erhöhung der Qualitätsfunktion akzeptiert.

```
...
12 = 0.2698980629
21 = 0.3195634528
23 = 0.0134176896
32 = 0.0002170280
cbv = 0.0496897888
Quality function value : 6316.928196
12 = 0.2698980629
21 = 0.2996024863
23 = 0.0134176896
32 = 0.0002170280
cbv = 0.0496897888
Quality function value : 5273.282030
12 = 0.2698980629
21 = 0.2996024863
23 = 0.0108104232
32 = 0.0002170280
cbv = 0.0496897888
Quality function value : 5272.508167
12 = 0.2698980629
21 = 0.3452100080
23 = 0.0108104232
32 = 0.0002170280
cbv = 0.0496897888
Quality function value : 7858.319092
...
```

Abbildung 6.2: Ausschnitt aus den Ausgaben des Threshold-Accepting Programms während der Parameterschätzung

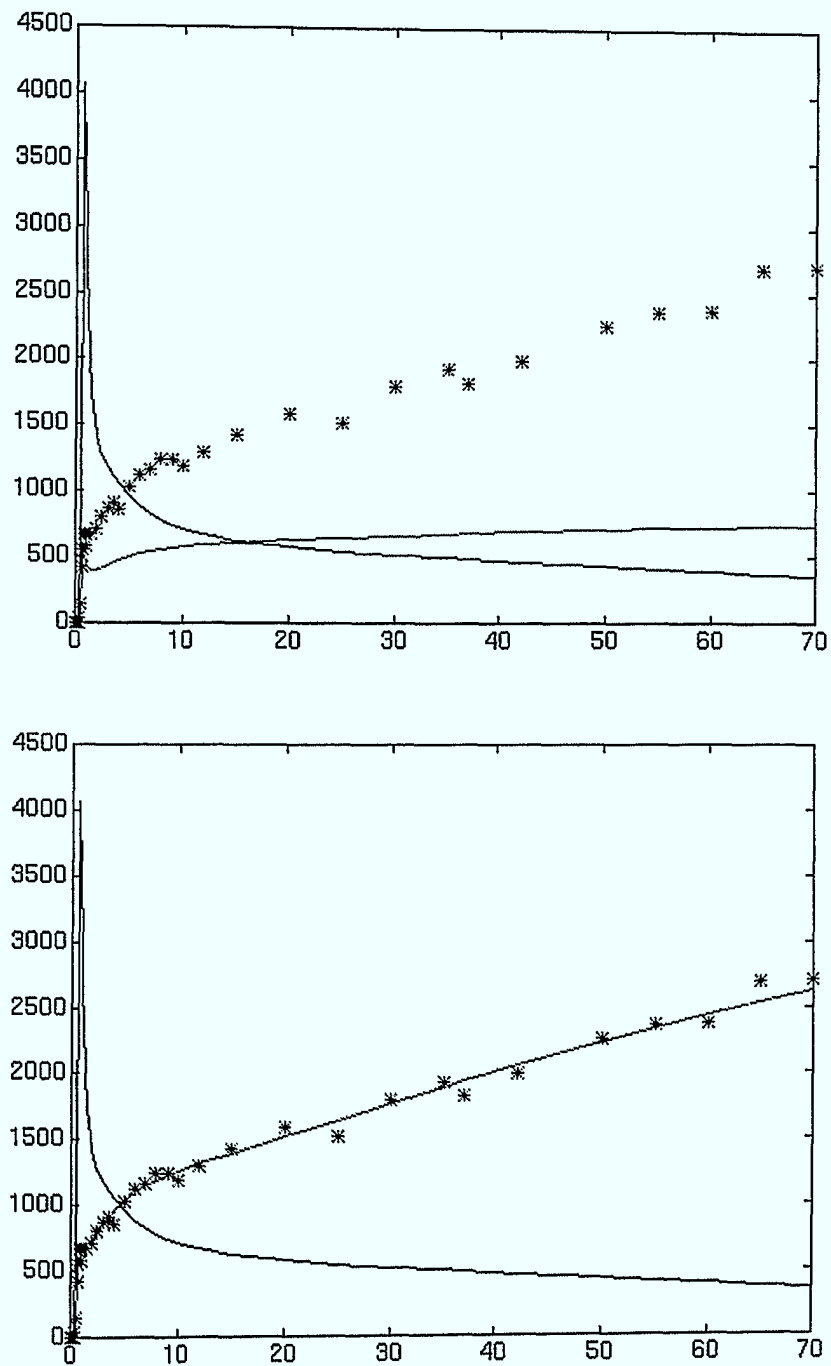


Abbildung 6.3: Graphische Ausgabe zu Anfang (oben) und gegen Ende (unten) der Parameterschätzung. Gezeigt wird jeweils die skalierte Blutkurve, die Meßpunkte und die momentane Anpassung.

Der Schalter `-s` (engl. *show*) veranlaßt das Programm, ein weiteres Programm zu starten, das jeweils die gemessene Plasmaaktivität, die gemessenen Gewebeaktivitäten und die aus den aktuellen Parametern berechnete Zeitaktivitätskurve anzeigt. Die Programme tauschen dabei Daten über einen gemeinsamen Datenbereich, das sogenannte *shared memory* aus. Der Vorteil des zweiten Programms zur Ausgabe der Graphik liegt darin, daß man das Ausgabeprogramm während der Parameterschätzung beenden kann, ohne die Ausführung des Fitprogramms zu unterbrechen. Bei länger dauernden Parameterschätzungen kann so Rechenzeit für die Ausgabe gespart werden.

Abbildung 6.3 zeigt die Ausgaben des Programms zu Anfang (a) und gegen Ende (b) der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten.

6.2.3 Stochastische Veränderung des Parametersatzes

Der zentrale Punkt bei der stochastischen Optimierung liegt in der zufälligen Erzeugung eines Testparametersatzes ausgehend von einem Startparametersatz. Bei den kombinatorischen Problemen geschieht dies z.B. durch den Austausch zweier Positionen innerhalb einer Ordnung. Am Beispiel des Handlungsreisenden soll dies kurz erläutert werden.

Das Problem des Handlungsreisenden besteht darin, eine Reihe von Städten zu besuchen und anschließend wieder in die Ausgangsstadt zurückzukehren. Dabei ist jede Stadt nur einmal vertreten. Die Aufgabe besteht darin, eine möglichst kurze Tour zu finden. Eine Tour kann dadurch beschrieben werden, daß man ausgehend von der Anfangsstadt jeweils die Namen der als nächstes angefahrenen Stadt aufschreibt. Wählt man jetzt zwei Städte zufällig aus dieser Liste aus und vertauscht ihre Position innerhalb der Liste, so erhält man eine neue Tour, deren Länge sich im allgemeinen von der Länge der ursprünglichen Tour unterscheidet. Diese Wahl der stochastischen Änderung wurde z.B. in [DS90] verwendet.

Dieses direkte Austauschen der Reihenfolge ist bei einer kontinuierlichen Minimierung, wie sie bei der Parameterschätzung vorliegt, nicht möglich. Hier können die einzelnen Parameter beliebige Werte innerhalb eines vorgegebenen Intervalls annehmen.

Für die Implementierung wurde daher eine andere Vorschrift zur stochastischen Veränderung des Parametersatzes benötigt. Die Wahl fiel dabei auf die Änderung der Parameterwerte durch einen Zufallszahlengenerator. Dabei sind entweder die Änderung aller Parameter oder nur einzelner Parameter möglich.

Die zufällige Änderung eines Parameterwertes p erfolgt durch Ziehen einer gleichverteilten Zufallszahl r aus dem Intervall $(-0.5 \dots +0.5)$. Diese Zahl wird mit einem Wert f , der sich aus der Intervallbreite I der erlaubten Parameter-

werte und dem aktuellen Stand des Schwellwertes T ergibt¹, multipliziert. Der so berechnete Wert wird zu dem aktuellen Wert des Parameters addiert. Liegt das Ergebnis der Addition außerhalb des erlaubten Parameterbereichs, so wird eine neue Zufallszahl r gezogen und die Prozedur wiederholt. Die Formel für den neuen Parameterwert hat folgende Gestalt:

$$p_{neu} = p + rf; r \in (-0.5, \dots, +0.5); f = f(I, T); p_{neu} \in I. \quad (6.2)$$

Bei ersten Testläufen des Algorithmus wurden sowohl die Methode, alle Parameter des Parametersatzes gleichzeitig als auch die Methode, jeweils nur einen Parameter zu ändern, getestet.

Es stellte sich heraus, daß bei Änderung aller Parameter zu Anfang der Parameterschätzung schnell eine Minimierung der Qualitätsfunktion auftrat. Gegen Ende, also bei schon relativ guten Parametersätzen, ging allerdings die Zahl der akzeptierten Parametersätze sehr stark zurück, so daß es zu keiner Verbesserung der Qualitätsfunktion mehr kam und der Algorithmus sehr ineffektiv wurde. Daher wurde für die weiteren Untersuchungen in jedem Iterationsschritt des TA nur noch ein Parameter geändert. Dieser Parameter wird dabei aus der Liste der variablen Parameter mit Hilfe eines Zufallszahlengenerators ausgewählt.

6.2.4 Steuerung des Schwellwertes

Im Laufe der Parameterschätzung mit dem TA wird der Schwellwert verkleinert. Die Verkleinerung erfolgt dabei nach einer gewissen Anzahl von Iterationen. In der eigenen Implementation wurden zwei unterschiedliche Schranken verwendet. Zum einen wird die Gesamtzahl der Iterationen It_{gesamt} für einen Schwellwert gezählt, zum anderen wird auch die Zahl der Iterationen $It_{abgelehnt}$ bestimmt, die mit der Ablehnung des neuen Parametersatzes endeten. Wird ein Parametersatz akzeptiert, so wird $It_{abgelehnt}$ der Wert Null zugewiesen.

Der maximale Wert für die Iterationen ist im Programm festgelegt. Er ist auf 10000 für die Gesamtzahl der Iterationen It_{gesamt} und auf 300 für die Zahl der Iterationen ohne Akzeptanz $It_{abgelehnt}$ festgesetzt. Diese Zahlen sind relativ hoch gewählt, um ein gutes Ergebnis der Parameterschätzung unabhängig vom Modell zu erhalten. Für den Einsatz des Programms in der Routine können diese Werte auf das jeweilige Modell und die Qualität der Daten und der Startwerte optimiert werden.

Ist der maximale Wert einer der Iterationen überschritten, so wird der nächst kleinere Schwellwert aus einer Liste entnommen. Die Liste der Schwellwerte ist heuristisch. Sie wurde in einer Reihe von Versuchen unter Beobachtung des

¹In Abschnitt 6.2.4 wird die Formel für f angegeben.

Verhaltens des Algorithmus und der ausgegebenen Qualitätsfunktionen (vgl. Abschnitt 6.2.2) für unterschiedliche Daten erstellt.

Der Anfangswert für den Schwellwert T richtet sich nach dem Wert der Qualitätsfunktion für den Startparametersatz $Q(\vec{p}_0)$. Es wird der nächst höhere Wert zu $Q(\vec{p}_0)$ aus der Liste der Schwellwerte gewählt. Durch diese Wahl wird zu Anfang der Parameterschätzung fast jeder neue Parametersatz akzeptiert. Damit wird der gesamte Bereich der zulässigen Parameter in Form eines mehrdimensionalen *Random-Walk* abgesucht. Dies ergibt eine gute Unabhängigkeit von den Startwerten. Am Schluß der Liste der Schwellwerte hat T den Wert Null. Es werden also nur noch bessere Parametersätze akzeptiert.

Die mögliche Änderung des einzelnen Parameters wird über den in Abschnitt 6.2.3 beschriebenen Wert f gesteuert. Bei großen Werten für den Schwellwert T hat f einen Wert von 20% der Intervallbreite I des entsprechenden Parameters. Das heißt, der Parameter kann sich in einem Schritt um maximal 10% der Intervallbreite nach oben oder unten verändern.

Unterschreitet der Schwellwert bestimmte Schranken, so wird der Wert der möglichen Änderungen zunächst auf ein Zehntel, dann auf ein Fünfzigstel und schließlich auf ein Hundertstel verkleinert. Diese Einschränkung der Schrittweite bei der stochastischen Veränderung ist notwendig, damit das Verhältnis der akzeptierten Parametersätze zur Zahl der erzeugten Parametersätze nicht zu klein wird. Ist das Verhältnis klein, wird der Algorithmus sehr ineffektiv.

Im Unterschied zum Originalalgorithmus wird bei meiner Implementation der bis zu diesem Zeitpunkt beste Parametersatz restauriert, wenn ein neuer Schwellwert T verwendet wird. Ohne diese Maßnahme konnte bei Vorversuchen beobachtet werden, wie der Algorithmus, nachdem er ein Minimum gefunden hatte, dieses wieder verließ. Durch die kleinere Schrittweite war er dann nicht mehr in der Lage, in der durch die maximale Anzahl von Iterationen vorgegebenen Schrittzahl wieder zum Minimum zurückzufinden. Die Suche wurde in einem schlechten lokalen Minimum „eingefroren“. Diese Probleme wurden durch den neuen Start mit dem bis zu diesem Zeitpunkt optimalen Parametersatz und einem neuen Schwellwert vermieden.

6.2.5 Analyse der Ergebnisse

Im Anschluß an die Bestimmung des minimalen Parametersatzes $\tilde{p}$ wird eine Berechnung der Kovarianzmatrix $COV(\tilde{p})$ und der Korrelationsmatrix $COR(\tilde{p})$ nach Gleichung 4.60 bzw. 4.61 durchgeführt. Auch der Skalierungsfaktor s (Gleichung 4.59) wird bestimmt. Die Bestimmung dieser Größen wird dabei nach dem χ^2 -Modell für die Qualitätsfunktion durchgeführt, so daß die Abschätzung des Vertrauensbereichs für die geschätzten Parameter bei Minimierung einer anderen Qualitätsfunktion vorsicht geboten ist. Als Qualitäts-

funktion wurde χ^2 nach Gleichung 4.56 verwendet. Es ist noch zu beachten, daß die Analyse nur lokal um den geschätzten Parametersatz $\tilde{p}$ gültig ist.

Eine andere Art der Abschätzung des Vertrauensbereichs ergibt sich aus der Notwendigkeit, die Parameterschätzung mehrfach durchzuführen. Das mehrfache, z.B. fünffache Durchlaufen der Minimierungsprozedur empfiehlt sich wegen des stochastischen Charakters des Algorithmus. Nur bei unendlich langsamer Senkung des Schwellwertes kann für stochastische Algorithmen das Erreichen eines globalen Minimums garantiert werden.

Die Ergebnisse der einzelnen Läufe unterscheiden sich im allgemeinen geringfügig, ohne daß signifikante Änderungen in der Qualitätsfunktion auftreten. Gelegentlich finden sich allerdings auch Ergebnisse, in denen das Programm augenscheinlich nicht das globale Minimum gefunden hat.

Besitzt ein Datensatz mehrere unterschiedliche Parametersätze mit vergleichbaren Werten für die Qualitätsfunktion (vgl. Kapitel 5), so ist das Modell a posteriori nicht identifizierbar. Die unterschiedlichen Läufe des TA Algorithmus zeigen dann auch die Existenz dieser mehrfachen Minima an, wenn hinreichend viele Läufe durchgeführt werden. Ein deterministisches Programm würde an dieser Stelle bei gleichen Startwerten immer nur ein Minimum finden. Der TA Algorithmus kann auf diese Art zum Nachweis der fehlenden a posteriori Identifizierbarkeit eingesetzt werden.

6.2.6 Bewertung des Algorithmus

Die mit dem Programm zu erzielenden Ergebnisse sind im allgemeinen gut (vgl. Abschnitt 7.1). Allerdings dauert es zum Teil lange², bis ein Ergebnis der Parameterschätzung vorliegt. Die notwendigen Wiederholungen der Läufe verlängern zusätzlich die Zeit, die die Analyse des Datensatzes kostet.

Die Beobachtung der Programmausgaben während einer Reihe von Minimierungsläufen mit den in Abschnitt 6.2.2 beschriebenen Ausgabemöglichkeiten ergab, daß es am Anfang der Parameterschätzung rasch zu einer Anpassung an die Meßpunkte kommt. Ist eine optisch gute Kurve gefunden worden, treten nur noch recht kleine Abweichungen aus dieser Lage auf. Die Werte der Parameter ändern sich im weiteren Verlauf der Minimierung allerdings noch deutlich.

Der Grund für das langsame Konvergieren besonders gegen Ende des Fits findet sich bei einer Analyse der Ausgabe der akzeptierten Parameterwerte. Es zeigt sich, daß oft zwischen zwei Parametersätzen, die sich nur sehr wenig in der Qualitätsfunktion und nur im Wert eines Parameters geringfügig unterscheiden, hin- und hergesprungen wird. Ist der Schwellwert T nicht Null, so

²In Abschnitt 7.2.1 werden die Laufzeiten zu einigen Parameterschätzungen angegeben.

wird jeweils wieder der andere Parametersatz akzeptiert. Die Änderung anderer Parameter wird dagegen abgelehnt. Dieser Effekt macht das Verfahren gegen Ende der Minimierung langsam.

Um dem Problem zu begegnen, wurde daher versucht, ein anderes Verfahren für die stochastische Veränderung des Parametersatzes zu finden, um den Algorithmus zu beschleunigen. Das gewählte Verfahren wird in Abschnitt 6.3 beschrieben.

6.3 Die Threshold–Simplex Methode

Für die Erzeugung neuer Parametersätze fiel die Wahl auf den *Downhill–Simplex* Algorithmus nach Nelder und Mead [NM65]. Dieser Algorithmus dient in der originalen Version zur Minimierung einer Funktion in mehreren Dimensionen. Er benötigt keine Ableitungen. Details zu diesem Algorithmus sind in Abschnitt 6.3.1 angegeben.

Die Verbindung des Simplex–Algorithmus mit dem Threshold–Accepting Verfahren wird dann in Abschnitt 6.3.2 beschrieben.

6.3.1 Der Simplex–Algorithmus

In diesem Abschnitt soll das Konzept des originalen Algorithmus geschildert werden. Ein Simplex ist ein geometrisches Gebilde, das in N Dimensionen $N+1$ Punkte oder Knoten enthält. Zusätzlich gehören zum Simplex noch Kanten und Flächen, die die Punkte verbinden. In der Ebene ist ein Simplex ein Dreieck, im dreidimensionalen Raum ist ein Simplex ein Tetraedron, also ein Gebilde, daß aus vier Punkten und vier Flächen, die von den Verbindungslinien der Punkte aufgespannt werden, besteht. In Abbildung 6.4 ist ein solches Simplex skizziert.

Die Punkte des Simplex sind dabei so angeordnet, daß sie ein N -dimensionales Volumen aufspannen. Legt man also einen der Punkte des Simplex in den Ursprung, so müssen die Verbindungslinien zu den anderen Punkten den N -dimensionalen Raum aufspannen. Für drei Dimensionen bedeutet dies, daß die Punkte des Simplex nicht alle in einer Ebene liegen. Spannen die Punkte kein Volumen im N -dimensionalen Raum auf, so spricht man von einem *degenerierten Simplex*.

Gesucht wird jetzt das Minimum einer Funktion mit p Parametern. Die Parameter spannen einen p -dimensionalen Raum auf. Ein Punkt dieses Raumes entspricht dann einem Parametersatz. Für den Start des Algorithmus wird nicht nur ein Punkt, sondern N weitere Punkte benötigt. Diese Punkte spannen dann das Startsimplex auf. Eine mögliche Wahl der Punkte ist in der

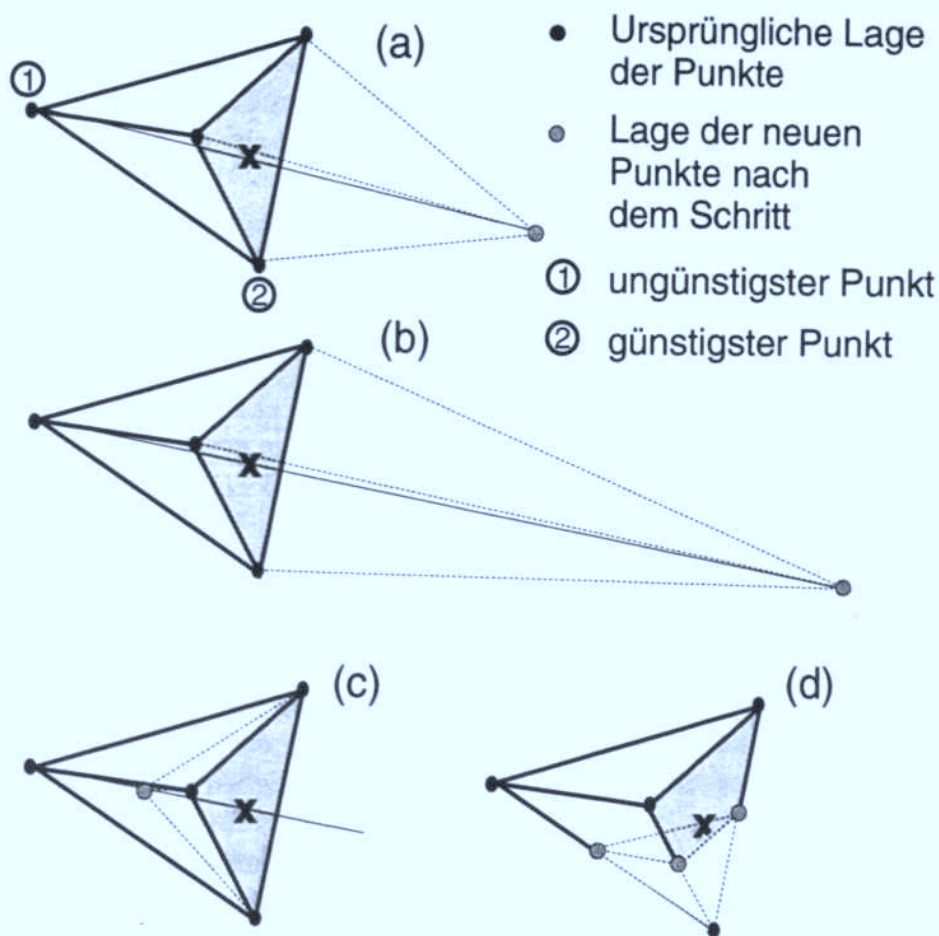


Abbildung 6.4: Die Downhill-Simplex Methode. Jedes Bild zeigt das Simplex, hier ein Tetrahedron, zu Beginn eines Schrittes. Die einzelnen Bilder zeigen jeweils das Ergebnis eines Schrittes. Der oder die neuen Punkte sind jeweils markiert. (a) ist der Standardschritt, eine Reflexion des ungünstigsten Punktes. (b) ist eine Reflexion mit Expansion. In (c) ist eine eindimensionale Kontraktion gezeigt. (d) ist die mehrdimensionale Kontraktion auf den Punkt mit der günstigsten Qualitätsfunktion des Simplex. Eine passenden Folge dieser Schritte findet ein (lokales) Minimum einer Funktion. Aus [PFTV88].

Form

$$\vec{p}_i = \vec{p}_0 + \lambda \vec{e}_i \quad (6.3)$$

zu schreiben. Das heißt, ausgehend vom Startparametersatz $\vec{p}_0$ werden die anderen Punkte des Simplex gewählt, indem jeweils ein Parameter um den

Wert λ erhöht wird. Dabei kann der Wert von λ auch für jede Komponente des Parametersatzes unterschiedlich sein. Diese Wahl der Punkte garantiert, daß das Simplex nicht degeneriert ist.

Ausgehend von diesem Startsimplex wird jetzt einer von vier möglichen Schritten durchgeführt. Die möglichen Schritte sind in Abbildung 6.4 am Beispiel eines 3-dimensionalen Parameterraums gezeigt. Es wird jeweils die Ausgangslage des Simplex und das neue Simplex nach dem Schritt gezeigt.

- (a) Der Standardschritt ist die Reflexion des Punktes mit der schlechtesten Qualitätsfunktion an der gegenüber liegenden Seite. Es handelt sich um eine Punktspiegelung am Schwerpunkt der anderen Punkte des Simplex.
- (b) Ist das Ergebnis des Standardschrittes besser als der bisher beste Punkt im Simplex, so wird versucht, ob durch eine Expansion ein noch besserer Punkt gefunden werden kann. Die Expansion geschieht wieder durch eine Punktspiegelung des (alten) schlechtesten Punktes, jetzt wird aber der doppelte Abstand zur Spiegelfläche verwendet. Dies führt zu einem größeren Volumen des Simplex.
- (c) War das Ergebnis der ersten Reflexion besser als der schlechteste, aber schlechter als der zweitschlechteste Punkt des alten Simplex, so würde im nächsten Schritt der neue Punkt wieder der schlechteste sein. Daher wird der neue Punkt nicht verwendet, sondern es wird versucht, ob eine Bewegung des schlechtesten Punktes in Richtung auf die Spiegelfläche zu einen besseren Punkt ergibt, als den ursprünglich bei der Reflexion in (a) gefundenen. Dabei wird das Volumen, das durch das Simplex aufgespannt wird, kleiner. Man spricht von eindimensionaler Kontraktion.
- (d) Kann durch keinen der obigen Schritte ein Erfolg erzielt werden, so wird eine mehrdimensionale Kontraktion in Richtung auf den besten Punkt im Simplex durchgeführt. Der beste Punkt bleibt im Simplex, bei allen anderen Punkten wird der Abstand zum besten Punkt halbiert.

Diese Schritte werden solange wiederholt, bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist, z.B. bis sich die Qualitätsfunktionen vom besten und vom schlechtesten Punkt nur noch sehr wenig unterscheiden.

6.3.2 Implementierung

Die Bedienung des Programms unterscheidet sich nicht vom reinen Threshold Accepting, wie es in Abschnitt 6.1 beschrieben ist, auch die Initialisierung des Startpunktes erfolgt auf die gleiche Art. Die Unterschiede liegen in der Erzeugung neuer Testparametersätze und in der Steuerung der Schwellwerte.

Die Erzeugung der Testparametersätze erfolgt unter Einsatz der Simplex-Methode. Dazu wird zunächst aus dem Startparametersatz³ ein Simplex gebildet. Dies geschieht nach Gleichung 6.3. Der Wert von λ wird dabei jeweils durch einen Zufallsgenerator erzeugt. Es wird darauf geachtet, daß kein Parameter außerhalb des für ihn erlaubten Intervalls liegt.

Die Qualitätsfunktionen der einzelnen Punkte des Simplex wird berechnet und gespeichert ($Q_1 < Q_2 < \dots < Q_{p+1}$). Durch Ziehung einer Zufallszahl wird ein Punkt aus dem Simplex ausgewählt, der als nächstes verändert wird. Der Punkt mit der besten Qualitätsfunktion wird nicht verändert. Am Ende der Parameterschätzung wird dann nur noch der jeweils schlechteste Parametersatz aus dem Simplex gewählt.

Dieser Punkt wird den in Abschnitt 6.3.1 angegebenen Schritten unterworfen. Der Standardschritt ist dabei nicht eine reine Reflexion, sondern es erfolgt eine Expansion mit einer Schrittweite, die durch eine exponentialverteilte Zufallszahl bestimmt wird.

Bei der Bewertung der Ergebnisse wird dann allerdings jeweils der Schwellwert T berücksichtigt. So erfolgt eine Expansion, wenn der Reflexionsschritt einen Punkt ergeben hat, dessen Qualitätsfunktion Q_{test} besser ist als die bisher beste Qualitätsfunktion Q_1 plus T ($Q_{test} < Q_1 + T$). Die Expansion erfolgt dabei mit einem Faktor, der zufallsgesteuert zwischen 1.1 und 2.5 über dem beim Standardschritt verwendeten Wert liegt. Die Wahl des Bereichs, aus dem der Faktor zufällig gezogen wird, ist empirisch. Er lehnt sich an den ursprünglich im reinen Simplex Algorithmus verwendeten Faktor von 2 an. Der expandierte Punkt wird akzeptiert, wenn seine Qualitätsfunktion Q_{exp} kleiner ist als Q_{test} .

Die eindimensionale Kontraktion erfolgt, wenn Q_{test} größer als die zweit schlechteste Qualitätsfunktion Q_p plus dem Schwellwert T ist ($Q_{test} > Q_p + T$). Die Kontraktion erfolgt zufällig mit einem Faktor von 0.2 bis 0.9⁴. Das Ergebnis der Kontraktion wird akzeptiert, wenn die Qualitätsfunktion Q_{kontr} kleiner als Q_{test} ist.

War keiner der Schritte vorher erfolgreich (also $Q_{test} > Q_{p+1} + T$ oder $Q_{kontr} > Q_{test}$), so wird eine mehrdimensionale Kontraktion nach den Regeln des Simplex-Algorithmus durchgeführt.

Bei den einzelnen Schritten ist jeweils darauf zu achten, daß die Parameter nicht das erlaubte Intervall verlassen. Ist dies der Fall, so wird der Parameter auf den Grenzwert des Intervalls gesetzt. Anschließend wird überprüft, ob das Simplex auf diese Art degeneriert wurde. In diesem Fall wird der Schritt abgelehnt. Trat die Degenerierung bei der Standardreflexion auf, so wird eine mehrdimensionale Kontraktion durchgeführt.

³Dieser kann wie in Abschnitt 6.1 vorgegeben werden oder auch vom Programm zufällig aus dem Intervall der zulässigen Parameterwerte gewählt werden.

⁴Im originalen Algorithmus wird für die eindimensionale Kontraktion der Wert 0.5 verwendet.

Nach einer vorgegebenen Gesamtzahl von Iterationen für einen Schwellwert, bei Überschreitung einer gewissen Zahl von Iterationen ohne Verbesserung oder auch bei Konvergenz des Simplex-Verfahrens für einen Schwellwert wird dieser erniedrigt. Die Erniedrigung erfolgt wieder nach einer heuristisch angelegten Liste. Bei bestimmten Schwellwerten wird die Breite der Exponentialverteilung zur Auswahl des Punktes aus dem Simplex verkleinert, so daß gegen Ende nur noch der schlechteste Punkt ausgewählt wird.

In einem letzten Schritt wird der Simplex-Algorithmus ohne stochastische Komponente verwendet, indem statt zufälliger Reflexion, Expansion und eindimensionaler Kontraktion jeweils ein fester Wert vorgegeben wird.

Mit jeder Absenkung des Schwellwerts wird auch ein neues Simplex um den bisher besten Punkt generiert. Bei visueller Kontrolle des Fitverlaufs mit dem Schalter -v⁵ (vgl. Abschnitt 6.2.2) kann man erkennen, daß gegen Ende der maximalen Zahl der Iterationen für einen Schwellwert die einzelnen Punkte des Simplex sehr dicht zusammenliegen. Läßt man den Algorithmus ohne Neuinitialisierung des Simplex weiterlaufen, so zeigt sich, daß sich das Simplex kaum noch von der Stelle bewegt. Dieser Effekt wird durch die zufällige Neuinitialisierung vermieden. In den ersten Schritten nach der Neuinitialisierung erkennt man dann auch ein rasches Anpassen der Größe des Simplex an die jeweilige Topologie der Qualitätsfunktion.

Im Vergleich zum einfachen Threshold-Accepting zeigt der Threshold-Simplex Algorithmus eine wesentlich schnellere Konvergenz. Dieser Effekt wird allerdings durch eine größere Anfälligkeit, in lokale Minima zu laufen, erkauft. Bei der Validierung der Algorithmen in Abschnitt 7.1 wird dies deutlich.

⁵Der Schalter -v gibt beim Threshold-Simplex Algorithmus nicht nur den Wert des aktuellen Parametersatzes, sondern auch die Werte aller Punkte des Simplex zusammen mit ihren Qualitätsfunktionen aus. Auch die jeweilige Aktion (normale Reflexion, Expansion, eindimensionale oder mehrdimensionale Kontraktion) wird jeweils angegeben.

Kapitel 7

Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Parameterschätzung mit den neuen stochastischen Verfahren vorgestellt. Diese werden mit den Ergebnissen, die mit einem Marquardt–Levenberg Algorithmus zu erzielen sind, verglichen und diskutiert. Daraus werden die Fälle sowie die Art der Verwendung abgeleitet, in denen der Einsatz der neuen Verfahren sinnvoll erscheint.

Im Anhang A wird die Anwendung auf Datensätze demonstriert, die aus einer SPECT–Messung mit einem Rezeptorliganden¹ stammen. Dabei wird auch auf die besondere Problematik dieser Messung eingegangen.

7.1 Validierung der Algorithmen

Die Validierung der beiden Algorithmen erfolgt mit Hilfe von simulierten Daten. Bei simulierten Daten sind die „richtigen“ Parameter bekannt. Eventuelle Abweichungen bei den geschätzten Parametern sind hierbei leicht zu erkennen. Durch die Wahl der Zeitpunkte für die Gewebewerte und die Interpolation bei der Generierung der simulierten Daten kann es zu leichten Abweichungen der optimalen Parameter von den bei der Simulation verwendeten Parametern kommen. Um auch diesen Effekt sehen zu können und um die Algorithmen mit einem Standardverfahren zu vergleichen, wurden die selben Simulationen mit den gleichen Startwerten für die Parameter auch mit dem Programm „RFIT“ von Huesman et al. [HKM⁺93] ausgewertet. Dieses Programm setzt den Marquardt–Levenberg Algorithmus ein.

¹Es handelt sich um Iodo-Dexetamid, einen Liganden des cholinergen Systems der neuronalen Übertragung.

7.1.1 Validierung mit simulierten FDG-Daten

Der erste simulierte Datensatz stammt von einem Dreikompartiment FDG-Modell. Dazu wurde eine originale Plasmaaktivitätskurve aus einer FDG-Messung durch Anpassung der Summe dreier Exponentialfunktionen an die abfallende Flanke geglättet. Mit Hilfe dieser Plasmakurve und mit Ratenkonstanten aus der Literatur wurde dann die Gewebeaktivität berechnet. Die verwendeten Ratenkonstanten und der Wert für das Blutvolumen (CBV) in der ROI sind in Tabelle 7.1 angegeben. Abbildung 7.1 zeigt noch einmal das zugrunde liegende Modell.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06
günstige Startwerte	0.1	0.1	0.01	0.01	0.05
ungünstige Startwerte	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1
obere Schranke	1.0	1.0	1.0	1.0	0.1
untere Schranke	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Tabelle 7.1: Bei der Simulation von Daten zu einer FDG-Messung verwendete Parameter und Startwerte für die Parameterschätzung. Die angegebenen Schranken gelten für den Threshold-Accepting und den Threshold-Simplex Algorithmus.

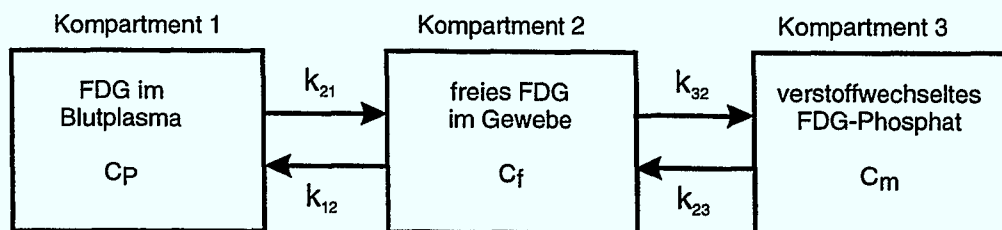


Abbildung 7.1: Für die Simulation der Daten verwendetes FDG-Modell

Die Wahl der Zeitpunkte, zu denen die simulierten Daten für die Parameterschätzung berechnet wurden, richtete sich nach dem Zeitschema bei einer normalen FDG-Messung.

Die Daten wurden mit einem Gauss'schen Rauschen von 1% bis 10% des Datenwertes überlagert. Die hier vorgestellten Analysen beziehen sich auf unverrauschte Daten bzw. auf ein Rauschen von 5%.

Als Ausgangspunkt für die Parameterschätzung dienten günstige, d.h. in der Nähe der bei der Simulation verwendeten Parameter liegende Startwerte,

bzw. ungünstige Startwerte, die weit entfernt von den originalen Werten liegen. Für diese Startwerte wurde auch eine Parameterschätzung mit dem Programm „RFIT“ durchgeführt. Für den Threshold-Accepting Algorithmus und das Threshold-Simplex Verfahren wurden zusätzlich noch zufällige Startwerte für die Parameterschätzung verwendet. Bei den eigenen Programmen wurden für jeden Startparametersatz jeweils fünf Läufe durchgeführt.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06	
Threshold-Accepting Algorithmus						
Lauf 1	0.124	0.0901	0.00513	0.0676	0.0592	7.017
Lauf 2	0.134	0.0918	0.00644	0.0740	0.0581	7.087
Lauf 3	0.125	0.0902	0.00518	0.0679	0.0591	6.928
Lauf 4	0.133	0.0918	0.00632	0.0735	0.0582	6.978
Lauf 5	0.125	0.0902	0.00516	0.0678	0.0591	6.936
Mittel	0.128	0.0908	0.00565	0.0702	0.0587	
SD ^a	0.005	0.0009	0.0007	0.0033	0.0005	
Threshold-Simplex Algorithmus						
Lauf 1	0.112	0.0883	0.00044	0.0546	0.0601	25.050
Lauf 2	0.130	0.0910	0.00615	0.0719	0.0586	6.604
Lauf 3	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Lauf 4	0.110	0.0881	0.00000	0.0535	0.0602	28.143
Lauf 5	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Mittel ^b	0.129	0.0910	0.00589	0.0711	0.0586	
SD	0.000	0.0001	0.00023	0.0008	0.0000	
Marquardt-Levenberg Algorithmus						
Werte	0.129	0.0909	0.00576	0.0706	0.0587	5.633
SD ^c	0.003	0.0005	0.00051	0.0019	0.0005	

^aDie Mittelwerte und die Standardabweichungen wurden aus den Ergebnissen der einzelnen Läufe berechnet.

^bFür den Mittelwert und die Standardabweichung wurden nur die Läufe 2,3 und 5 verwendet. Die beiden anderen Läufe haben ein lokales Minimum gefunden.

^cEs wird hier die vom Programm ausgegebene Standardabweichung des Parameters gezeigt.

Tabelle 7.2: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten. Kein Rauschen, günstige Startwerte

Die Ergebnisse für gute Startwerte und unverrauschte Daten sind in Tabelle 7.2 zusammengestellt.

Man erkennt, daß mit allen Verfahren etwa gleiche Ergebnisse erreicht wurden. Die Qualitätsfunktionen unterscheiden sich nur geringfügig. Bei den Ergebnissen des Threshold-Simplex Algorithmus erkennt man zwei Parametersätze

mit einer deutlich höheren Qualitätsfunktion. Hier ist der Algorithmus in ein lokales Minimum gelaufen. Die beiden Ausreißer scheinen im gleichen lokalen Minimum zu liegen. Bei den Mittelwerten und Standardabweichungen des Threshold-Simplex Algorithmus wurden nur die Werte bei der niedrigen Qualitätsfunktion verwendet. Alle Parameter liegen innerhalb der Standardabweichungen. Die lokale Auswertung der einzelnen Fitergebnisse bei den Threshold-Verfahren mit Hilfe der Kovarianzmatrix ist hier nicht angegeben. Die Größenordnungen der Angaben liegen auch hier bei ähnlichen Werten wie bei den Abweichungen in der Tabelle.

Ein Vergleich mit den Sollwerten aus der Simulation zeigt eine gute Übereinstimmung der geschätzten Parameter.

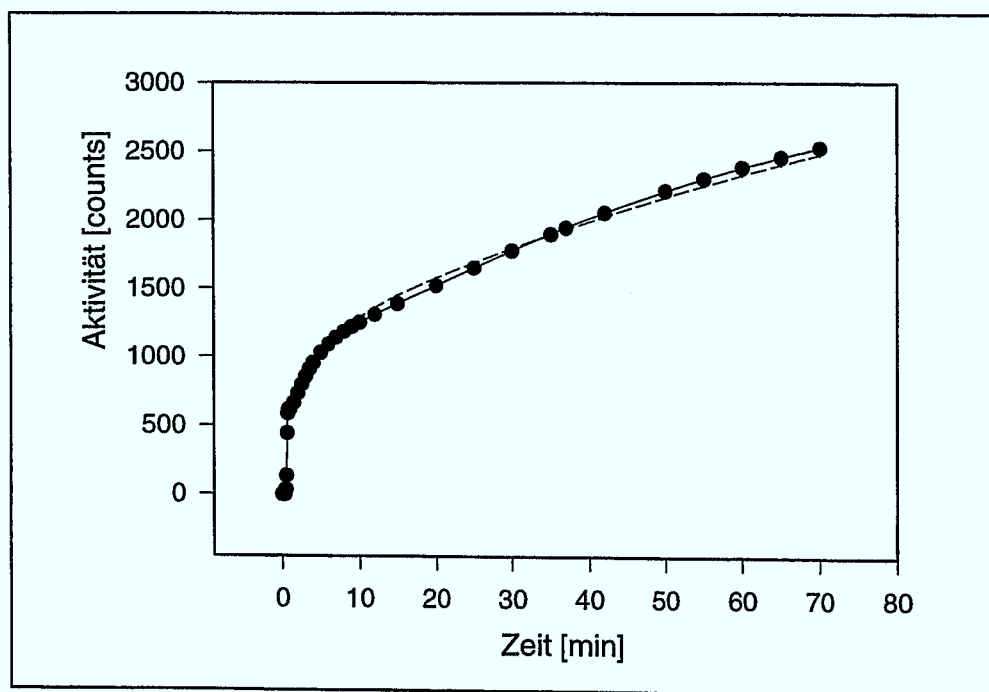


Abbildung 7.2: Simulation und gefittete Kurve zur FDG-Simulation. Die Datenpunkte stellen die Simulation dar, die durchgezogene Linie entspricht dem Fitergebnis im globalen Minimum, die gestrichelte Linie ist die Gewebekurve bei einem lokalen Minimum (Tabelle 7.3, Threshold-Simplex Algorithmus, Lauf 3).

Abbildung 7.2 zeigt Gewebekurven zu geschätzten Parametern. Außer bei den ganz offensichtlichen lokalen Minima sind die Graphiken zu den unterschiedlichen Parameterschätzungen optisch nicht zu unterscheiden.

Tabelle 7.3 zeigt die geschätzten Parameter bei ungünstigen Startwerten. Auf eine Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung wurde hier verzichtet.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06	
Threshold-Accepting Algorithmus						
Lauf 1	0.125	0.0902	0.00519	0.0680	0.0591	6.912
Lauf 2	0.134	0.0918	0.00633	0.0736	0.0581	7.039
Lauf 3	0.133	0.0917	0.00630	0.0734	0.0582	6.923
Lauf 4	0.131	0.0914	0.00615	0.0724	0.0584	6.674
Lauf 5	0.133	0.0918	0.00630	0.0735	0.0582	6.982
Threshold-Simplex Algorithmus						
Lauf 1	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Lauf 2	0.040	0.0630	0.98856	0.8153	0.0826	1766.528
Lauf 3	0.066	0.0762	0.00000	0.0342	0.0688	231.039
Lauf 4	0.112	0.0884	0.00071	0.0553	0.0601	23.250
Lauf 5	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Marquardt-Levenberg Algorithmus						
Das Programm wurde mit Fehlermeldung abgebrochen						

Tabelle 7.3: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten. Kein Rauschen, ungünstige Startwerte

Für den Threshold-Accepting Algorithmus stimmen die Ergebnisse weitgehend mit den bei guten Startwerten erzielten Werten überein. Der Threshold-Simplex Algorithmus hat wieder — neben zwei guten Ergebnissen — lokale Minima gefunden.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06	
Lauf 2						
Wert	0.040	0.0630	0.98856	0.8153	0.0826	1766.528
SD	3.041	0.1175	109.10670	60.6721	0.0683	
Lauf 4						
Wert	0.112	0.0884	0.00071	0.0553	0.0601	23.250
SD	0.004	0.0008	0.00093	0.0026	0.0009	

Tabelle 7.4: Lokale Analyse von zwei Fittergebnissen des Threshold-Simplex Algorithmus. Die Läufe sind ohne detaillierte Analyse auch in Tabelle 7.3 angegeben.

Die zugehörige lokale Analyse der Varianzen für zwei der Läufe ist in Tabelle 7.4 angegeben. Bei Lauf 2 sind hier die Standardabweichungen der einzelnen Para-

meter deutlich größer als die Werte. Ein solcher Fit würde auch ohne Kenntnis der besseren Ergebnisse der anderen Fits abgelehnt. Lauf 4 zeigt hingegen relativ kleine Fehler, obwohl nur ein lokales Minimum gefunden wurde. Dies macht deutlich, wie notwendig die mehrfache Wiederholung der Parameterschätzung bei den stochastischen Algorithmen ist.

Der Marquardt-Levenberg Algorithmus war bei ungünstigen Startwerten nicht in der Lage, ein Minimum der Qualitätsfunktion zu finden. Das Programm brach mit der Fehlermeldung Zahlenüberlauf ab.

In Tabelle 7.5 sind die geschätzten Parameter für verrauschte Daten und günstige Startwerte angegeben.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06	
Threshold-Accepting Algorithmus						
Lauf 1	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 2	0.121	0.0900	0.00026	0.0604	0.0588	17.139
Lauf 3	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 4	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 5	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Threshold-Simplex Algorithmus						
Lauf 1	0.116	0.0887	0.00000	0.0583	0.0594	17.137
Lauf 2	0.121	0.0900	0.00013	0.0600	0.0588	17.107
Lauf 3	0.125	0.0901	0.00310	0.0669	0.0589	18.049
Lauf 4	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 5	0.121	0.0900	0.00005	0.0599	0.0588	17.089
Marquardt-Levenberg Algorithmus						
Wert	0.107	0.0879	-0.00554	0.0462	0.0595	15.687
SD	0.016	0.0063	0.0047	0.0111	0.0029	

Tabelle 7.5: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten. 5% Gauss'sches Rauschen, günstige Startwerte

Es zeigt sich, daß die Ergebnisse der Fits wieder recht gut übereinstimmen, lediglich der Parameter k_{23} zeigt eine große Abweichung zum bei der Simulation verwendeten Wert. Die Ausflußrate aus dem dritten Kompartiment konnte mit keiner Methode korrekt wiedergefunden werden. Damit wird auch die Einflußrate k_{32} auf einen zu niedrigen Wert geschätzt. Der Marquardt-Levenberg Algorithmus findet für die Ratenkonstante k_{23} sogar einen negativen Wert. Er hat dabei allerdings auch den besten Wert der Qualitätsfunktion erreicht. Die negative Ratenkonstante ist physikalisch jedoch nicht sinnvoll.

Der mit dem Threshold-Simplex gefundene Ausreißer in den Läufen (Tabelle 7.5, Lauf 3) zeigt interessanterweise sogar eine bessere Übereinstimmung mit den bei der Simulation verwendeten Werten für die Parameter als alle übrigen Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Analyse der verrauschten Daten mit ungünstigen Startwerten sind in Tabelle 7.6 zu sehen.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06	
Threshold-Accepting Algorithmus						
Lauf 1	0.122	0.0902	0.00000	0.0601	0.0587	17.080
Lauf 2	0.119	0.0897	0.00000	0.0593	0.0589	17.080
Lauf 3	0.122	0.0901	0.00000	0.0601	0.0587	17.079
Lauf 4	0.122	0.0902	0.00000	0.0601	0.0587	17.080
Lauf 5	0.122	0.0902	0.00000	0.0601	0.0587	17.080
Threshold-Simplex Algorithmus						
Lauf 1	0.999	0.1701	0.02168	0.4172	0.0407	54.287
Lauf 2	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 3	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 4	0.121	0.0899	0.00043	0.0604	0.0588	17.188
Lauf 5	0.171	0.0921	0.00823	0.1116	0.0693	35.149
Marquardt-Levenberg Algorithmus						
Das Programm wurde mit Fehlermeldung abgebrochen						

Tabelle 7.6: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten. 5% Gauss'sches Rauschen, ungünstige Startwerte

Die Ergebnisse sind auch hier wieder für die Threshold-Algorithmen unabhängig von den Startwerten. Beim Threshold-Simplex Algorithmus sind wieder zwei lokale Minima zu sehen. In Tabelle 7.6 ist beim Threshold-Simplex Algorithmus, Lauf 1 das Programm bei dem Parameter k_{12} auf die Grenze des zulässigen Intervalls gestoßen. Hier scheint der Algorithmus „hängegeblieben“ zu sein. Mit dem Standardverfahren Marquardt-Levenberg waren auch hier keine Ergebnisse zu erzielen; nach der maximalen Zahl von Iteration wurde das Programm ohne Fitergebnis abgebrochen.

In Abbildung 7.3 sind die Daten mit 5% Rauschen und die gefitten Kurven dazu dargestellt. Man erkennt eine gute Übereinstimmung für das globale Minimum.

Die eigenen Programme mit dem Threshold-Accepting und dem Threshold-Simplex Algorithmus erlauben auch die zufällige Wahl von Startparametern aus einem vorgegebenen Intervall. Tabelle 7.7 gibt die Ergebnisse der entspre-

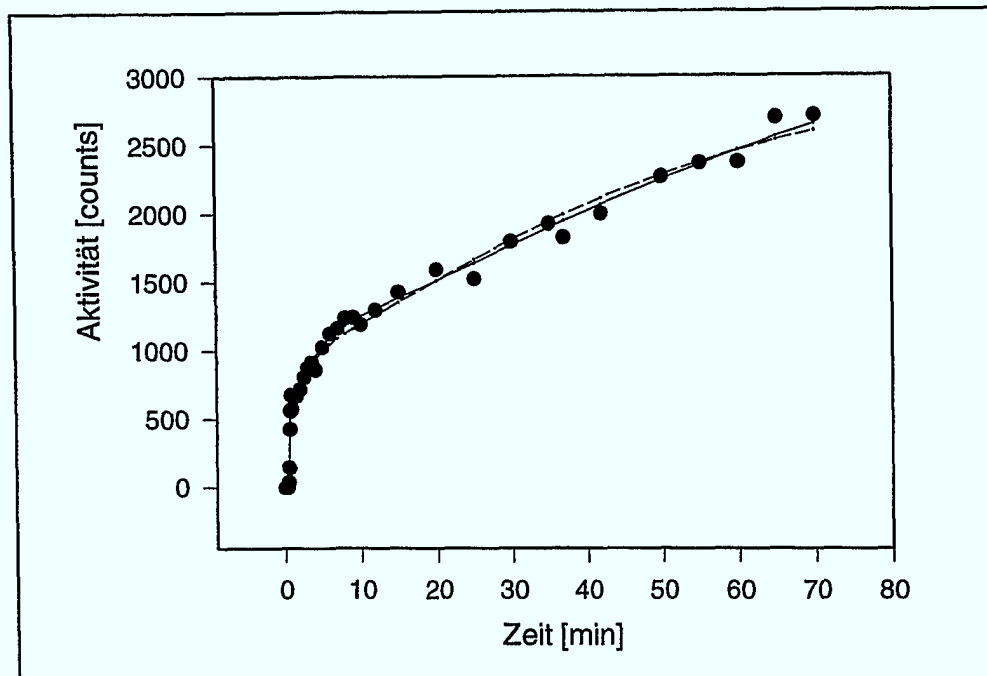


Abbildung 7.3: Simulation und Fit zur FDG-Simulation. Die Datenpunkte stellen die mit 5% Gauss'schem Rauschen überlagerte Simulation dar, die durchgezogene Linie entspricht dem Fitergebnis im globalen Minimum, die gestrichelte Linie ist die Gewebekurve bei einem lokalen Minimum (Tabelle 7.6, Threshold-Simplex Algorithmus, Lauf 5).

chenden Läufe für unverrauschte und mit 5% Gauss'schem Rauschen überlagerte Daten an.

Auch bei zufälligen Startwerten aus dem Intervall der zulässigen Parameterwerte finden sich die gleichen Ergebnisse wie mit guten oder auch schlechten Startwerten (vgl. Tabellen 7.2 – 7.6). Wiederum zeigt sich der Threshold-Simplex Algorithmus als anfälliger für lokale Minima. Es wird hier in den Läufen 2 und 3 das gleiche lokale Minimum wie bei den guten Startwerten ohne Rauschen (Tabelle 7.2 Lauf 4 Threshold-Simplex) gefunden. Die lokale Analyse in Tabelle 7.4 hatte für dieses Minimum schon eine kleine Varianz angegeben. Abbildung 7.4 zeigt den zugehörigen Datensatz und die aus den Parametern berechnete Kurve.

Bewertungen der Ergebnisse für die FDG-Daten

Die beiden hier vorgestellten Algorithmen sind also in der Lage, die Parameter von Kompartimentmodellen zu schätzen. Die Ergebnisse liegen dabei im Bereich von Standardalgorithmen wie dem Marquardt-Levenberg Verfahren.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Simulation	0.125	0.090	0.0055	0.069	0.06	
Unverrauschte Daten						
Threshold-Accepting Algorithmus						
Lauf 1	0.124	0.0901	0.00515	0.0677	0.0592	6.989
Lauf 2	0.134	0.0918	0.00644	0.0739	0.0581	7.072
Lauf 3	0.125	0.0903	0.00522	0.0682	0.0590	6.810
Lauf 4	0.133	0.0918	0.00629	0.0734	0.0582	6.974
Lauf 5	0.134	0.0918	0.00639	0.0737	0.0581	7.048
Threshold-Simplex Algorithmus						
Lauf 1	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Lauf 2	0.111	0.0882	0.00015	0.0538	0.0602	27.102
Lauf 3	0.110	0.0881	0.00000	0.0534	0.0602	28.150
Lauf 4	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Lauf 5	0.129	0.0909	0.00575	0.0706	0.0587	6.495
Mit 5% Gauss'schem Rauschen verrauschte Daten						
Threshold-Accepting Algorithmus						
Lauf 1	0.122	0.0902	0.00000	0.0602	0.0587	17.081
Lauf 2	0.122	0.0902	0.00000	0.0601	0.0587	17.080
Lauf 3	0.122	0.0903	0.00000	0.0603	0.0587	17.082
Lauf 4	0.122	0.0902	0.00000	0.0601	0.0587	17.079
Lauf 5	0.119	0.0897	0.00000	0.0593	0.0589	17.080
Threshold-Simplex Algorithmus						
Lauf 1	0.479	0.1196	0.02567	0.3348	0.0523	44.580
Lauf 2	0.026	0.0656	0.00000	0.0026	0.0734	91.114
Lauf 3	0.121	0.0900	0.00002	0.0598	0.0588	17.082
Lauf 4	0.121	0.0899	0.00000	0.0597	0.0588	17.077
Lauf 5	0.122	0.0904	0.00000	0.0596	0.0592	17.131

Tabelle 7.7: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten. Unverrauschte und mit 5% Gauss'schem Rauschen überlagerte Daten. Zufällig aus dem Intervall der zulässigen Parameterwerte gewählte Startwerte. Es wurden nur die stochastischen Algorithmen zur Parameterschätzung eingesetzt.

Dieses zeichnet sich — methodenbedingt — durch eine wesentlich kürzere Rechenzeit aus².

Die stochastischen Algorithmen erweisen sich als weitgehend unabhängig von den Startwerten. Hier liegt ein deutlicher Vorteil gegenüber den Standard-

²Laufzeiten für die einzelnen Algorithmen sind in Abschnitt 7.2.1 angegeben

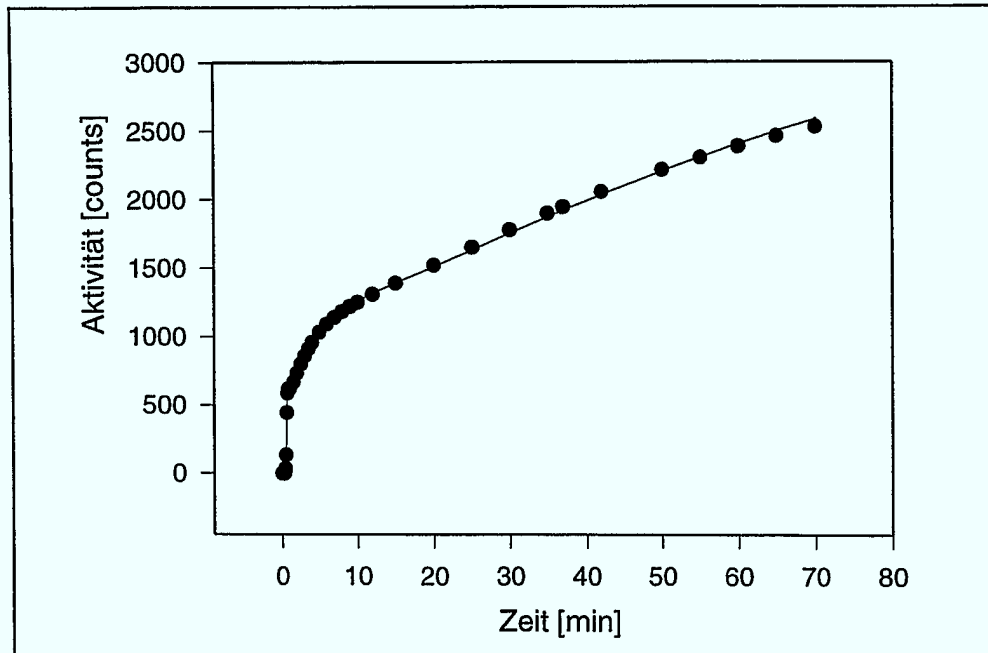


Abbildung 7.4: Lokales Minimum aus den Parameterschätzungen mit zufälligem Startwert. Unverrauschte Daten, Threshold-Simplex Algorithmus, Lauf 2 Tabelle 7.7.

algorithmen, bei denen ungünstige Startwerte direkt zu unbrauchbaren oder überhaupt keinen Ergebnissen führen.

Die Möglichkeit, bei der Parameterschätzung ein lokales Minimum zu erhalten, bleibt auch bei den stochastischen Algorithmen bestehen. Besonders der Threshold-Simplex Algorithmus neigt zum Auffinden lokaler Minima. Durch einen mehrfachen Start der Parameterschätzung und einen Vergleich der Ergebnisse kann diesem Problem begegnet werden. Dabei ist man nicht auf unterschiedliche Startparametersätze angewiesen. Die Stabilität der stochastischen Verfahren gegenüber numerischen Problemen, die aus der Tatsache resultiert, daß keine Ableitungen für die Minimierung benötigt werden, läßt allerdings auch den Start von zufälligen Werten aus zu. Die Ergebnisse zeigen bei einem identifizierbaren Modell keine Abhängigkeit von den Startwerten.

7.1.2 Untersuchung eines simulierten 4-Kompartiment Modells

Für die Untersuchung eines 4-Kompartiment Modells wurden Ratenkonstanten aus einer Veröffentlichung von Frost et al. [FDM⁺89] verwendet. Es handelt sich dort um Untersuchungen mit [¹¹C]-Carfentanil, einem Liganden, der an Opiatrezeptoren bindet. Die Untersuchung wurden für 5 Probanden durchgeführt.

Die Plasmaaktivität wurde aus einer Graphik abgelesen und durch die Anpassung der Summe zweier Exponentialfunktionen geglättet. Abbildung 7.5 zeigt die Plasmakurve.

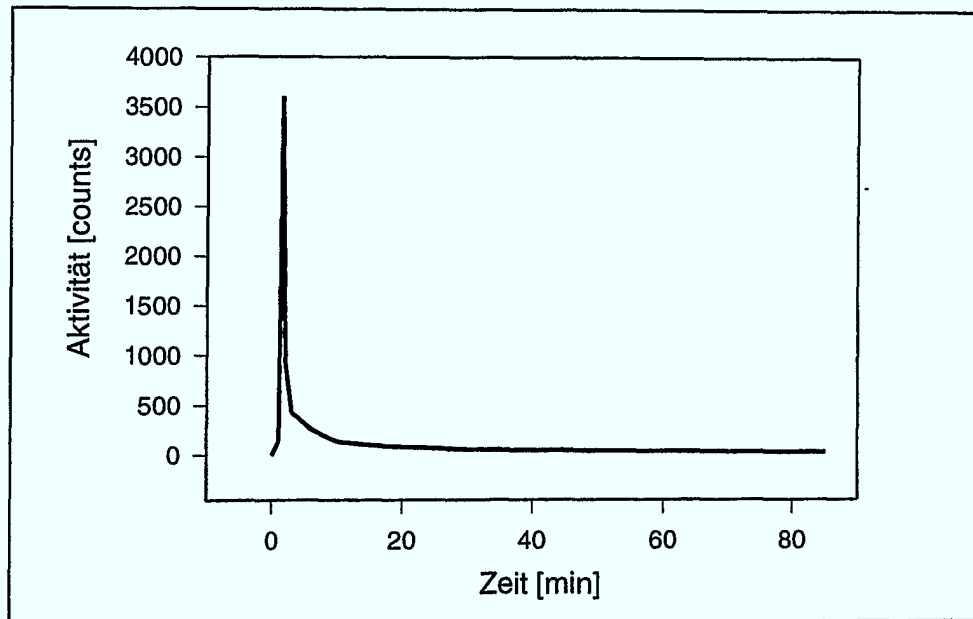


Abbildung 7.5: Plasmaaktivitätskurve für die Simulation der [¹¹C]-Carfentanil Zeitaktivitätskurven.

Mit dieser Kurve als Inputfunktion wurden die Gewebeaktivitäten für unterschiedliche Regionen mit den Ratenkonstanten von allen 5 Probanden berechnet. Abbildung 7.6 zeigt das verwendete 4-Kompartiment Modell.

Die individuellen Kurven für die fünf Probanden wurden mit den Kurven, die für die gemittelten Ratenkonstanten berechnet wurden, verglichen. Abbildung 7.7 zeigt die Zeitaktivitätskurven für die Ratenkonstanten aus dem Thalamus für 5 Probanden und für gemittelte Ratenkonstanten.

Die Kurven unterscheiden sich in der Amplitude, die Kurvenform ist in allen Fällen ähnlich. Insbesondere haben die Kurven die gleiche Form wie in

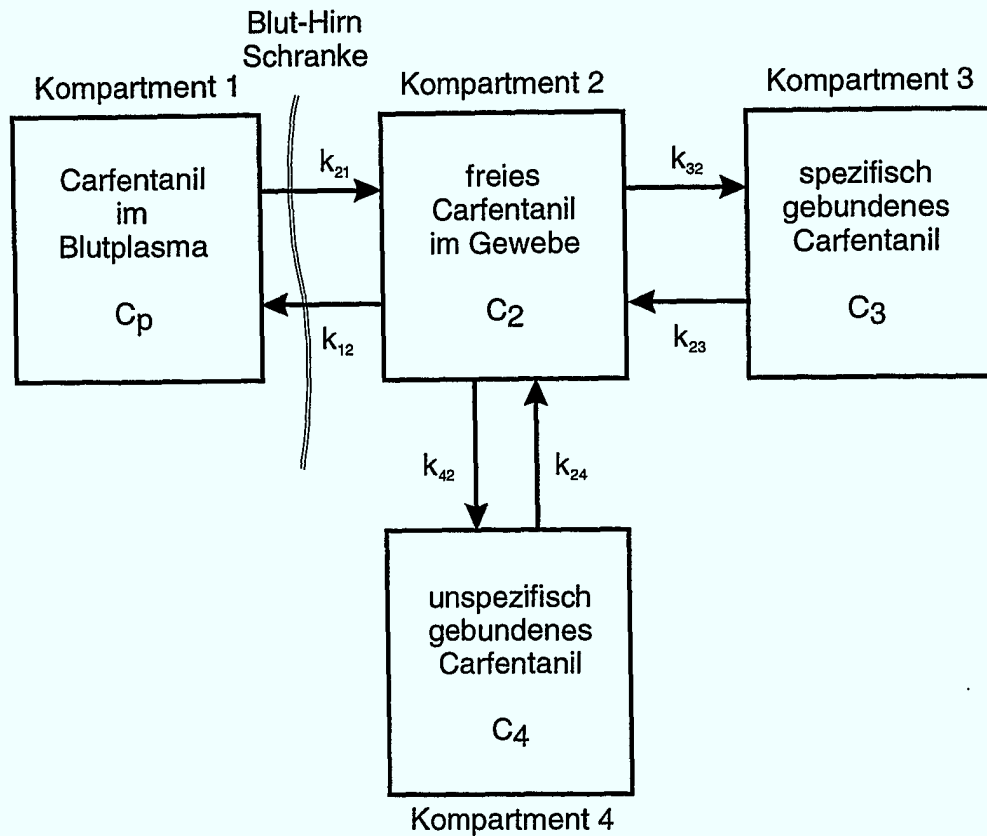


Abbildung 7.6: Modell, das bei der Simulation der $[^{11}C]$ -Carfentanil Aktivitätskurven verwendet wurde. Kompartiment 1 repräsentiert die Plasmaaktivität, Kompartiment 2 entspricht dem freien Tracer im Gewebe. Das dritte Kompartiment entspricht der spezifischen Bindung, die Ratenkonstante k_{32} lässt sich auch als $k_{32} = k_{on} B_{max}$ schreiben (vgl. Gleichung 4.5 in Abschnitt 4.1.2). Bei bekanntem k_{on} kann aus k_{32} auf die Zahl der Rezeptoren B_{max} geschlossen werden. Kompartiment 4 enthält die unspezifische Bindung des Carfentanil im Gewebe.

der Veröffentlichung, aus der die Ratenkonstanten stammen [FDM⁺89]. Die zugehörigen Ratenkonstanten sind in Tabelle 7.8 angegeben.

Man erkennt hier eine recht große individuelle Schwankung der einzelnen Ratenkonstanten.

Hier soll nur die Auswertung der Region Thalamus für die gemittelten Ratenkonstanten vorgestellt werden. Die simulierten Daten wurden wieder mit Gauss'schem Rauschen belegt. Analysiert wurden unverrauschte Daten und Daten mit einem Gauss'schen Rauschen mit einer Standardabweichung von 5%. Tabelle 7.9 gibt die verwendeten Ratenkonstanten, die unterschiedlichen Startwerte und die Schranken für die Parameter bei der Schätzung mit den

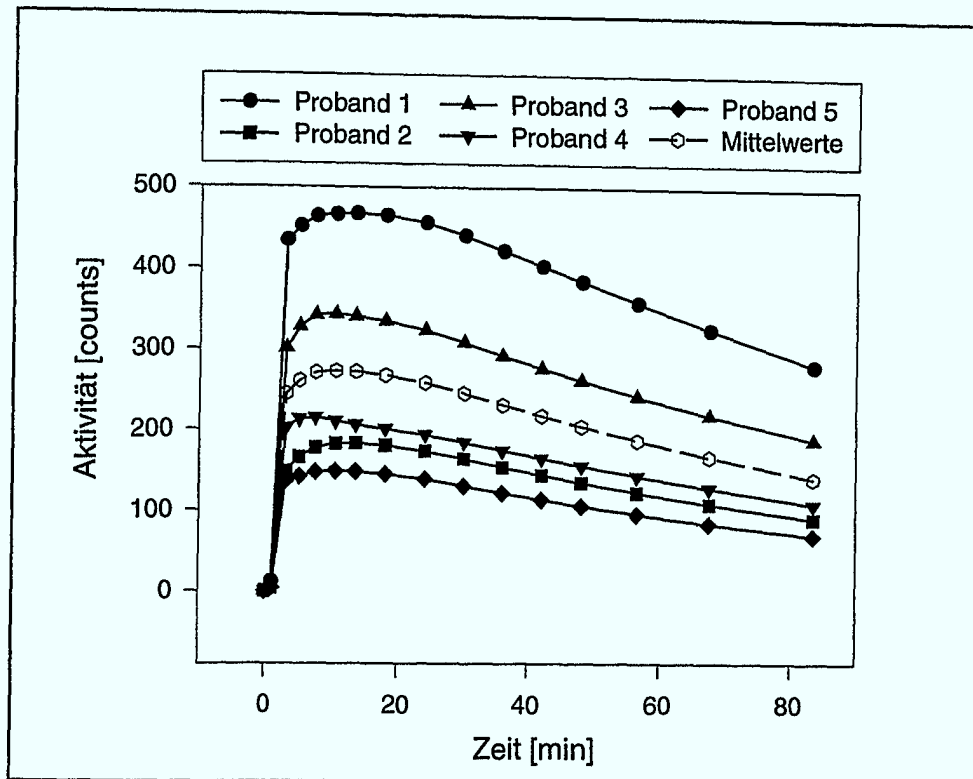


Abbildung 7.7: Simulierte Zeitaktivitätskurven für 5 Probanden und für die Mittelwerte der Ratenkonstanten. Die Kurve zu den gemittelten Ratenkonstanten ist markiert.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}
Prob. A	0.236	0.197	0.042	0.036	0.196	0.027
Prob. B	0.163	0.062	0.092	0.038	0.282	0.024
Prob. C	0.154	0.126	0.064	0.013	0.172	0.012
Prob. D	0.182	0.088	0.042	0.050	0.103	0.047
Prob. E	0.267	0.063	0.062	0.043	0.250	0.037
Mittel	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029

Tabelle 7.8: Ratenkonstanten für Carfentanil von 5 Probanden. Die Ratenkonstanten stammen aus einer thalamischen Region. [FDM⁺89]

Threshold-Verfahren an.

Die ungünstigen Startwerte gelten nur für die Parameter k_{12} , k_{21} , k_{23} und k_{32} . Die Startwerte für das Kompartiment mit nichtspezifischer Bindung k_{24} und k_{42}

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}
Simulation	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029
günstige Startwerte	0.1	0.1	0.1	0.01	0.1	0.01
ungünstige Startwerte	0.01	0.01	0.9	0.03	0.7	0.01
obere Schranke	0.6	0.6	0.8 ^a	0.8	0.6	0.6
untere Schranke	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

^aBei ungünstigen Startwerten war die obere Schranke auf 1.0 erhöht

Tabelle 7.9: Bei der Simulation des 4-Kompartiment Modells verwendete Ratenkonstanten und Startwerte für die Parameterschätzung. Die Schranken gelten für den Threshold-Accepting Algorithmus und das Threshold-Simplex Verfahren.

liegen in einem ähnlichen Wertebereich wie die günstigen Startwerte. Auf diese Art wurde versucht, die beiden Kompartimente 3 und 4 in ihren Startwerten deutlich zu trennen.

Die geschätzten Parameter für unverrauschte Daten und günstige Startwerte sind in Tabelle 7.10 gezeigt.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	χ^2
Simulation	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029	
Threshold-Accepting Algorithmus							
Lauf 1	0.156	0.101	0.0574	0.0471	0.168	0.0137	1.435
Lauf 2	0.143	0.100	0.0568	0.0557	0.123	0.0432	2.832
Lauf 3	0.146	0.100	0.0567	0.0561	0.143	0.0258	2.553
Lauf 4	0.150	0.100	0.0562	0.5999	0.173	0.0000	2.032
Threshold-Simplex Algorithmus							
Lauf 1	0.188	0.105	0.0566	0.0109	0.218	0.0003	0.245
Lauf 2	0.198	0.107	0.0576	0.0260	0.218	0.0081	0.004
Lauf 3	0.209	0.108	0.0613	0.0298	0.216	0.0243	0.059
Lauf 4	0.211	0.108	0.0644	0.0353	0.196	0.0479	0.094
Lauf 5	0.199	0.107	0.0578	0.0237	0.221	0.0077	0.001
Marquardt-Levenberg Algorithmus							
Wert	0.200	0.107	0.0598	0.0351	0.204	0.0259	0.0004
SD	0.000	0.000	0.0009	0.0031	0.009	0.0093	

Tabelle 7.10: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten Carfentanil Daten. Kein Rauschen, günstige Startwerte.

Bei diesen unverrauschten Daten findet sich eine Überlegenheit für den

Marquardt–Levenberg Algorithmus. Dieser war in der Lage, die Parameter der Simulation exakt wiederzufinden. Der Threshold–Simplex Algorithmus liefert nicht ganz so exakte Werte, ist aber dem Threshold–Accepting Algorithmus überlegen. Die Probleme treten insbesondere für den Parameter k_{42} auf. Dieser Parameter beschreibt den Fluß des freien Tracers in das Kompartiment 4 für die nichtspezifische Bindung. Der konkurrierende Parameter k_{32} ³, der den Fluß in das Kompartiment 3 für die spezifische Bindung beschreibt, hat einen im Vergleich zu k_{42} sehr großen Wert. Kleine Abweichungen bei der Bestimmung von k_{32} wirken sich daher sehr stark auf k_{42} aus.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	χ^2
Simulation	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029	
Threshold–Accepting Algorithmus							
Lauf 1	0.148	0.100	0.7999	0.0563	0.0000	0.1710	2.257
Lauf 2	0.275	0.114	0.1021	0.0444	0.1148	0.1996	1.056
Lauf 3	0.233	0.109	0.7999	0.0537	0.1119	0.2537	0.081
Lauf 4	0.200	0.106	0.7999	0.0551	0.0239	0.2257	0.090
Lauf 5	0.143	0.100	0.7999	0.0564	0.0000	0.1659	2.858
Threshold–Simplex Algorithmus							
Lauf 1	0.313	0.114	0.7591	0.0509	0.2622	0.3142	0.066
Lauf 2	0.193	0.106	0.0552	0.0000	0.2184	0.0000	0.088
Lauf 3	0.314	0.119	0.0558	0.0000	0.3220	0.0050	3.254
Lauf 4	0.139	0.099	0.3562	0.0529	0.0413	0.1465	7.105
Lauf 5	0.241	0.110	0.5865	0.0528	0.0906	0.2556	0.057
Marquardt–Levenberg Algorithmus							
Das Programm wurde mit Fehlermeldung abgebrochen							

Tabelle 7.11: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten Carfentanil Daten. Kein Rauschen, ungünstige Startwerte.

Tabelle 7.11 zeigt die geschätzten Parameter bei ungünstigen Startwerten, wie sie in Tabelle 7.9 angegeben sind.

Diese Ergebnisse scheinen auf den ersten Blick enttäuschend zu sein. Die Parameter der Simulation werden nicht gefunden. Man kann die Ergebnisse allerdings auch anders deuten. Die Ergebnisse der Läufe zeigen, daß es unterschiedliche Parametersätze gibt, die die Daten gleich gut beschreiben. Dies gilt hier jedoch nur, wenn man von dem Parametersatz absieht, der identisch mit dem bei der Simulation verwendeten ist. Dieser wurde bei guten Startwer-

³Vgl. auch Abbildung 7.6. Die Parameter k_{32} und k_{42} beschreiben jeweils den Fluß aus dem Kompartiment 2.

ten vom Marquardt–Levenberg Algorithmus und in einem Fall (Tabelle 7.10 Threshold–Simplex Lauf 4) von den stochastischen Algorithmen gefunden.

Die zweite Deutung der Ergebnisse wird klarer, wenn man die Ergebnisse der Parameterschätzung für die verrauschten Daten betrachtet.

Tabelle 7.12 zeigt die gefundenen Parametersätze für günstige Startwerte, Tabelle 7.13 für ungünstige Startwerte. Es wurden jeweils die mit 5% Gauss'schem Rauschen überlagerten Daten verwendet.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	χ^2
Simulation	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029	
Threshold–Accepting Algorithmus							
Lauf 1	0.168	0.109	0.0582	0.5999	0.187	0.0000	10.373
Lauf 2	0.170	0.109	0.0585	0.0583	0.113	0.0770	10.363
Lauf 3	0.168	0.108	0.0587	0.0584	0.125	0.0629	10.378
Lauf 4	0.169	0.109	0.0586	0.0580	0.144	0.0440	10.371
Lauf 5	0.172	0.110	0.0582	0.0586	0.138	0.0541	10.349
Threshold–Simplex Algorithmus							
Lauf 1	0.294	0.125	0.0541	0.0169	0.293	0.0000	10.154
Lauf 2	0.298	0.125	0.0536	0.1359	0.293	0.0084	10.169
Lauf 3	0.295	0.125	0.0538	0.0007	0.291	0.0002	10.178
Lauf 4	0.171	0.110	0.0582	0.0000	0.189	0.0000	10.361
Lauf 5	0.287	0.124	0.0545	0.0148	0.287	0.0007	10.183
Marquardt–Levenberg Algorithmus							
Wert	0.277	0.123	0.0547	0.05469	0.192	0.0892	10.151
SD	0.317	0.036	82.404	177.27	0.272	0.0078	

Tabelle 7.12: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten Carfentanil Daten. 5% Gauss'sches Rauschen, günstige Startwerte.

Es werden in allen Fällen Werte von χ^2 gefunden, die in der gleichen Größenordnung liegen. Die Parameter weisen dabei allerdings für die stochastischen Algorithmen eine große Varianz auf. Speziell erkennt man dies beim Threshold–Simplex Algorithmus für ungünstige Startwerte (Tabelle 7.13 Seite 95). Der Parameter k_{32} , die eigentlich gesuchte Größe bei einer Rezeptorstudie, weist hier Werte von 0.000001 bis 0.285 auf. Der Marquardt–Levenberg Algorithmus, der hier auch bei schlechten Startwerten zu einem Ergebnis kam, weist den geschätzten Parametern einen Vertrauensbereich zu, der den Parameterwert weit übersteigt.

Tabelle 7.12 zeigt bei den Ergebnissen des Threshold–Accepting Algorithmus, daß die Werte für die Ausflußraten aus den Kompartimenten 3 und 4 jeweils

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	χ^2
Simulation	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029	
Threshold-Accepting Algorithmus							
Lauf 1	0.169	0.109	0.7998	0.0584	0.000	0.188	10.371
Lauf 2	0.171	0.110	0.6520	0.0583	0.000	0.191	10.351
Lauf 3	0.554	0.153	0.0484	0.0449	0.231	0.181	10.281
Lauf 4	0.186	0.112	0.0578	0.0578	0.003	0.203	10.279
Lauf 5	0.168	0.109	0.7998	0.0584	0.000	0.188	10.371
Threshold-Simplex Algorithmus							
Lauf 1	0.251	0.120	0.0260	0.0556	0.000	0.263	10.157
Lauf 2	0.325	0.123	0.6041	0.0519	0.197	0.306	10.094
Lauf 3	0.303	0.125	0.5577	0.0534	0.028	0.297	10.108
Lauf 4	0.377	0.127	0.6516	0.0517	0.218	0.350	10.056
Lauf 5	0.290	0.125	0.0536	0.0356	0.285	0.000	10.160
Marquardt-Levenberg Algorithmus							
Abbruch nach Überschreitung der maximalen Iterationszahl							
Wert	0.0139	0.11709	0.0576	97.130	0.015	-91.53	10.149
SD	353.65	3.4248	1.8442	2.5E6	388.02	2.5E6	

Tabelle 7.13: Ergebnisse der Parameterschätzung von simulierten Carfentanil Daten. 5% Gauss'sches Rauschen, ungünstige Startwerte.

gleich sind ($k_{23} = k_{24}$)⁴. In diesem Fall kann man die beiden Kompartimente in einem Kompartiment x zusammenfassen, die Einflußrate dieses Kompartiments ist dann die Summe aus den einzelnen Ratenkonstanten $k_{x2} = k_{32} + k_{23}$.

Dies soll an den Differentialgleichungen zu diesem Modell deutlich gemacht werden (vgl. Abschnitt 4.1.2):

$$\begin{aligned}
 \frac{dC_2}{dt} &= k_{21}C_p - (k_{32} + k_{42})C_2 + k_{23}C_3 + k_{24}C_4 \\
 \frac{dC_3}{dt} &= k_{32}C_2 - k_{23}C_3 \\
 \frac{dC_4}{dt} &= k_{42}C_2 - k_{24}C_4.
 \end{aligned} \tag{7.1}$$

Dabei ist $C_1 = C_p$ die Plasmaaktivität. Setzt man nun $k_{23} = k_{24} = k_{2x}$ und addiert die beiden unteren Gleichungen von 7.1, so erhält man:

⁴Lauf 1 fällt hier aus dem Rahmen; weil aber die Einflußrate $k_{42} = 0$ ist, kann die Ausflußrate k_{24} jeden beliebigen Wert haben, ohne die Gewebeaktivität zu verändern.

$$\begin{aligned}\frac{dC_2}{dt} &= k_{21}C_p - (k_{32} + k_{42})C_2 + k_{2x}(C_3 + C_4) \\ \frac{d(C_3 + C_4)}{dt} &= (k_{32} + k_{42})C_2 - k_{2x}(C_3 + C_4).\end{aligned}\quad (7.2)$$

Addiert man nun noch die Aktivitätskonzentrationen in den Kompartimenten 3 und 4 $C_x = C_3 + C_4$ und die Ratenkonstanten $k_{x2} = k_{32} + k_{42}$, so erhält man ein Differentialgleichungssystem, das nur noch ein 3-Kompartiment Modell darstellt:

$$\begin{aligned}\frac{dC_2}{dt} &= k_{21}C_p - k_{x2}C_2 + k_{2x}C_x \\ \frac{dC_x}{dt} &= k_{x2}C_2 - k_{2x}C_x.\end{aligned}\quad (7.3)$$

Die Summe der Ratenkonstanten k_{32} und k_{42} in Tabelle 7.12 ergibt sich jeweils zu $k_{32} + k_{42} \simeq 0.188$.

Dieser Wert für die Summe der Konstanten wird in Tabelle 7.13 sowohl vom Threshold-Accepting als auch vom Threshold-Simplex Algorithmus in einigen Läufen wiedergefunden. Die Konstanten k_{23} bzw. k_{24} haben dabei einen entsprechenden Wert. Dies deutet darauf hin, daß die Daten auch durch ein 3-Kompartiment Modell hinreichend beschrieben werden können. Neben dieser 3-Kompartiment Lösung werden von den stochastischen Algorithmen noch andere Parametersätze mit einem gleich gutem Wert für die Qualitätsfunktion gefunden. Dies beweist direkt, daß die a posteriori Identifizierbarkeit bei diesen Datensätzen nicht gegeben ist.

Unter diesen Voraussetzungen relativiert sich auch das Ergebnis der Untersuchung der unverrauschten Daten in den Tabellen 7.10 und 7.11. Da bei tatsächlichen Messungen immer mit einem Rauschen behaftete Daten vorliegen, ist das vom Marquardt-Levenberg Algorithmus genaue Erreichen der bei der Simulation verwendeten Parameter nicht überzubewerten.

Das Ergebnis einer Parameterschätzung für ein 3-Kompartiment Modell, bei dem die Kompartimente 3 und 4 in einem x-Kompartiment zusammengefaßt sind, ist in Tabelle 7.14 dargestellt.

Die Parameterschätzung wurde für das 3-Kompartiment Modell nur mit dem Threshold-Simplex Algorithmus und dem Marquardt-Levenberg Algorithmus durchgeführt. Für die unverrauschten Daten erkennt man eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden. Die Qualitätsfunktionen sind gleichwertig. Schlechte Startwerte ergaben für das Standardverfahren allerdings kein Ergebnis.

Parameter ^a	k_{12}	k_{21}	k_{2x}	k_{x2}	χ^2
Unverrauschte Daten					
Threshold-Simplex					
Lauf 1	0.190	0.106	0.0553	0.216	0.093
Lauf 2	0.200	0.107	0.0550	0.226	0.127
Lauf 3	0.193	0.106	0.0552	0.218	0.088
Lauf 4	0.193	0.106	0.0552	0.218	0.088
Marquardt-Levenberg					
Wert	0.193	0.106	0.0552	0.218	0.088
SD	0.003	0.000	0.0002	0.003	
Marquardt-Levenberg brach bei schlechten Startwerten ab					
Verrauschte Daten					
Threshold-Simplex					
Lauf 1	0.565	0.155	0.0464	0.413	10.282
Lauf 2	0.096	0.098	0.0561	0.095	12.087
Lauf 3	0.247	0.118	0.0567	0.265	10.170
Marquardt-Levenberg					
Wert	0.278	0.123	0.0546	0.282	10.151
SD	0.246	0.030	0.0121	0.179	
Marquardt-Levenberg brach bei schlechten Startwerten ab					

^aDie Angabe von Sollwerten ist hier nicht möglich, da die Daten mit einem 4-Kompartiment Modell erzeugt wurden.

Tabelle 7.14: Ergebnisse der Parameterschätzung bei simulierten Carfentanil Daten. Die Parameterschätzung wurde für ein 3-Kompartiment Modell durchgeführt.

Für die mit 5% Rauschen überlagerten Daten werden vom stochastischen Algorithmus zwei Minima gefunden, die sich nur unwesentlich in ihrer Qualitätsfunktion unterscheiden (Lauf 1 und Lauf 3). Lauf 2 zeigt wiederum ein Fitergebnis, das einem lokalen Minimum entspricht. Dies läßt sich mit den guten Startwerten erklären. Durch die Wahl eines relativ guten Startwertes ist der Schwellwert T schon in der ersten Stufe klein und die Liste der Schwellwerte entsprechend kurz (vgl. Abschnitt 6.2.4). Dies ist zwar für die Rechenzeit, die das Verfahren benötigt, günstig, aber es wirkt sich negativ auf die Unabhängigkeit von den Startwerten ab. Hier kann es sogar durch schlechtere Startwerte zu einem besseren Ergebnis kommen⁵.

⁵Auch bei der Auswertung der Daten mit dem 4-Kompartiment Modell konnte dies für den Threshold-Accepting Algorithmus schon erkannt werden. So wurden dort bei schlechten Startwerten mit dem TA in Tabelle 7.11 bessere Minima gefunden als bei guten Startwerten

Bei der Auswertung der Meßdaten in [FDM⁺89] wurde nicht direkt das 4-Kompartimentmodell an die Daten angepaßt, sondern es wurden Ratenkonstanten k_{24} und k_{42} aus einer Referenzregion⁶ eingesetzt. Als Referenzregion wurde eine ROI im occipitalen Kortex verwendet. Dort ist die Zahl der Opiatrezeptoren, an die Carfentanil bindet, zu vernachlässigen. Die Ratenkonstanten k_{23} und k_{32} haben dort beide den Wert Null. Die in der occipitalen ROI bestimmten Werte für k_{24} und k_{42} werden bei der Schätzung der Parameter in den anderen Regionen als feste Zahlen eingesetzt. Die Ergebnisse einer Parameterschätzung unter der Annahme von festen Werten für k_{24} und k_{42} sind in Tabelle 7.15 zusammengestellt.

Parameter	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	χ^2
Simulation	0.201	0.107	0.060	0.036	0.201	0.029	
Unverrauschte Daten							
Threshold-Simplex Algorithmus							
Wert	0.2004	0.1069	0.060	0.036	0.2007	0.029	0.0005
SD	0.0000	0.0000	0.000	fest	0.0000	fest	
Marquardt-Levenberg Algorithmus							
Wert	0.2004	0.1069	0.060	0.036	0.2007	0.029	0.0004
SD	0.0002	0.0000	0.000	fest	0.0000	fest	
Verrauschte Daten							
Threshold-Simplex Algorithmus							
Lauf 1	0.3319	0.1289	0.056	0.036	0.2898	0.029	10.257
Lauf 2	0.5904	0.1570	0.047	0.036	0.3946	0.029	10.312
Lauf 3	0.0594	0.0902	0.137	0.036	0.0122	0.029	17.960
Lauf 4	0.4794	0.1450	0.050	0.036	0.3589	0.029	10.275
Lauf 5	0.3630	0.1323	0.054	0.036	0.3074	0.029	10.253
Marquardt-Levenberg Algorithmus							
Wert	0.3655	0.1326	0.054	0.036	0.30811	0.029	10.253
SD	0.3742	0.0427	0.018	fest	0.20072	fest	
CV	1.02	0.322	0.335	–	0.651	–	

Tabelle 7.15: Ergebnis der Parameterschätzung bei festen Werten für k_{24} und k_{42} . Die Werte wurden als aus einem Referenzgewebe bekannt vorrausgesetzt.

Die Auswertung bei festgehaltenem Wert für die Parameter k_{24} und k_{42} wurde nur mit dem Threshold-Simplex Algorithmus und dem Marquardt-Levenberg Algorithmus durchgeführt. Die Startwerte waren beim Threshold-Simplex Al-

in Tabelle 7.10. Auf eine Diskussion wurde dort verzichtet.

⁶Vgl. Abschnitt 4.3.

gorithmus ungünstig. Ungünstige Startwerte beim Marquardt–Levenberg Verfahren führten zu einem Programmabbruch.

Bei unverrauschten Daten wurden die bei der Simulation verwendeten Werte genau wiedergefunden. Für den Threshold–Simplex Algorithmus wurde nur ein Lauf angegeben, weil mehrere Läufe mit exakt denselben Parametern endeten. Weitere Läufe, die hier nicht gezeigt werden, ergaben, — wie schon bei anderen Datensätzen — ein Ergebnis mit einem wesentlich schlechteren Wert für χ^2 . Die angegebene Standardabweichung stammt aus einer Analyse der Kovarianzmatrix. Die dort aufgeführten Fehler sind bei der Ausgabe durch Rundungen zu Null ausgegeben worden.

Bei den mit einem Rauschen überlagerten Datensätzen sehen die Ergebnisse weniger stabil aus. Hier werden vom stochastischen Algorithmus mehrere Datensätze mit einer vergleichbaren Qualitätsfunktion, aber deutlicher Streuung der Parameter gefunden. Der Marquardt–Levenberg Algorithmus zeigt dieses Ergebnis über den Wert der Standardabweichung der Parameter. Der Variationskoeffizient CV liegt zwischen 32% und 102%. Die bei der Simulation verwendeten Parameterwerte liegen zwar innerhalb der für die geschätzten Parameter angegebenen Schranken, von einer Identifizierbarkeit kann allerdings angesichts der Ergebnisse mit den stochastischen Algorithmen bei diesem simulierten Datensatz nicht die Rede sein. Auch mit der Kenntnis der Ratenkonstanten aus dem Referenzgewebe reichen hier 5% Gauss'sches Rauschen aus, um das Modell a posteriori unidentifizierbar zu machen.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

Um die in den Abschnitten 7.1.1 und 7.1.2 aufgeführten Ergebnisse zu diskutieren, sollen hier zunächst Angaben zu den Laufzeiten der Programme gemacht werden. Anschließend werden die Vorteile und die Nachteile der einzelnen verwendeten Algorithmen besprochen und davon ausgehend ein Einsatzgebiet für die neuen Algorithmen angegeben.

7.2.1 Laufzeiten der Programme

Die Laufzeiten der Programme schwanken stark. Dies gilt insbesondere für die stochastischen Algorithmen. Beim Marquardt–Levenberg Algorithmus hängt die Laufzeit entscheidend von der Qualität der Startwerte ab. In den Tabellen sind also nur Richtzeiten für den Vergleich bei den in der Validierung verwendeten Daten angegeben.

Tabelle 7.16 gibt die Laufzeiten für den Fit der Carfentanil Daten mit einem 4-Kompartiment Modell an. Dabei sind gute Startwerte verwendet worden.

Algorithmus	durchschnittliche Laufzeit
Threshold–Accepting	45.4 min
Threshold–Simplex	4.3 min
Marquardt–Levenberg	20 sec bzw. 6.3 min ^a

^aOhne bzw. mit Rauschen

Tabelle 7.16: Laufzeiten der einzelnen Algorithmen bei guten Startwerten. Die Daten stammen aus der Carfentanil–Simulation. Die Laufzeiten für die stochastischen Algorithmen ergeben sich durch Mittelung über eine Anzahl von Läufen.

Die Laufzeiten für den Threshold–Accepting und den Threshold–Simplex Algorithmus ergeben sich aus einer Mittelung über jeweils 10 Läufe. Dabei wurden sowohl unverrauschte als auch verrauschte Daten bearbeitet. Die Laufzeit für den Marquardt–Levenberg Algorithmus hängt stark davon ab, ob unverrauschte oder mit Rauschen überlagerte Daten verwendet werden. Dies läßt sich mit der fehlenden a posteriori Identifizierbarkeit, die mit Hilfe der stochastischen Algorithmen nachgewiesen wurde, erklären.

Für die Laufzeiten bei schlechten Startwerten stammen die Daten von der Bestimmung der Parameter aus einer Simulation mit Ratenkonstanten aus dem frontalen Kortex. Ein Beispiel für einen simulierten Datensatz und die gefittete Kurve ist in Abbildung 7.8 angegeben.

Tabelle 7.17 gibt die Laufzeiten bei schlechten Startwerten wieder. Die Mittelung stammt aus jeweils 20 Läufen. Bei jeweils 10 Läufen wurden alle Parameter des Modells bestimmt, bei den anderen 10 Läufen wurden die Parameter k_{24}

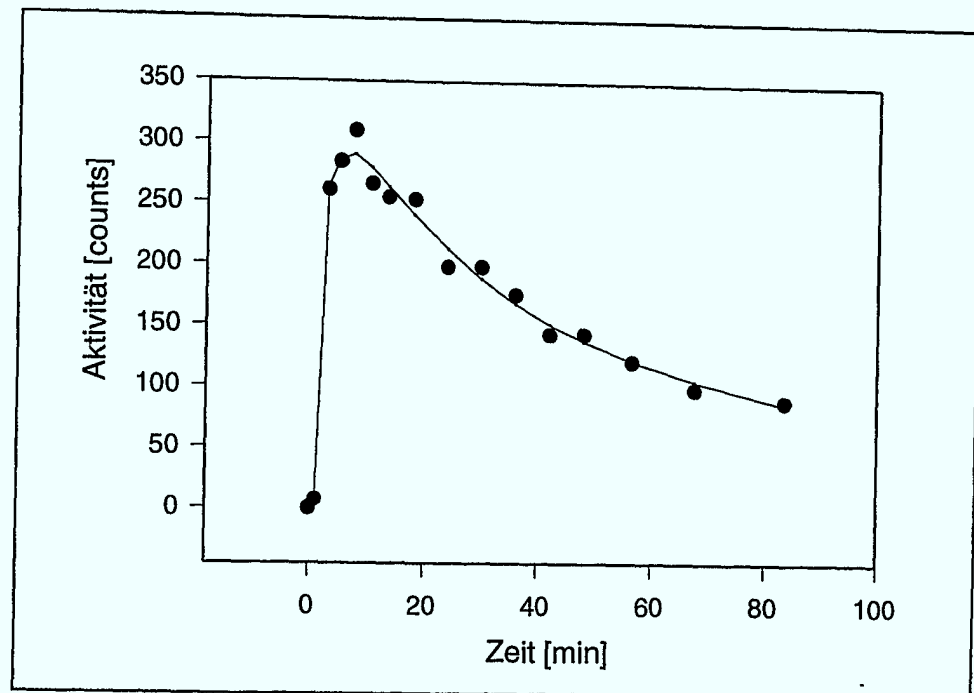


Abbildung 7.8: Simulation und Ergebniskurve der Parameterschätzung von Carfantil-Daten. Die verwendeten Ratenkonstanten stammen aus dem frontalen Kortex. Es wurde 5% Gauss'sches Rauschen auf die Daten addiert.

Algorithmus	durchschnittliche Laufzeit
Threshold-Accepting	49.2 min
Threshold-Simplex	5.2 min
Marquardt-Levenberg	siehe Text

Tabelle 7.17: Laufzeiten der einzelnen Algorithmen bei ungünstigen Startwerten. Die Daten stammen von einer Parameterschätzung von simulierten Daten mit Ratenkonstanten aus dem frontalen Kortex.

und k_{42} festgehalten. Für den Marquardt-Levenberg Algorithmus werden hier keine Laufzeiten angegeben, da er entweder ohne Ergebnis nach kurzer Zeit mit einem Zahlenüberlauf abgebrochen wurde oder die Parameterschätzung wurde nach einer Laufzeit von ca 1-1.5 Stunden manuell abgebrochen.

Die Laufzeit der einzelnen Algorithmen hängt von den Startwerten ab. Dies ist für die stochastischen Algorithmen mit dem höheren Startwert für den Schwellwert T zu erklären. Schlechte Startwerte führten beim Marquardt-Levenberg Algorithmus zu keinem verwertbaren Fitergebnis.

Bei guten Startwerten sind die Laufzeiten des Threshold-Simplex Algorithmus für verrauschte Daten in der Größenordnung, wie sie auch mit dem Marquardt-Levenberg Algorithmus für diese Daten benötigt werden. Durch die notwendigen Wiederholungen der Parameterschätzung — um lokale Minima zu vermeiden — ist die Gesamtlaufzeit für die Bestimmung eines Parametersatzes länger. Durch die mehrfachen Läufe wird aber auch zusätzliche Information, z.B. die Existenz weiterer lokaler Minima mit einem ähnlichen Wert für die Qualitätsfunktion, gewonnen.

Der reine Threshold-Accepting Algorithmus benötigt schon für einen einmaligen Lauf erhebliche Zeit. Die Werte für die Qualitätsfunktion sind dabei den beiden anderen Algorithmen leicht unterlegen (vgl. Abschnitte 7.1.1 und 7.1.2). Allerdings zeigt er auch die geringste Neigung, in lokale Minima zu gelangen.

Algorithmus	durchschnittliche Laufzeit		
Startwerte	günstig	unünstig	zufällig
unverrauschte Daten			
Threshold-Accepting	50.4 min	57.2 min	65.2 min
Threshold-Simplex	8.5 min	8.3 min	10.3 min
Marquardt-Levenberg	1.1 sec	—	—
verrauschte Daten			
Threshold-Accepting	26.4 min	33.0 min	36.8 min
Threshold-Simplex	7.3 min	5.2 min	8.06 min
Marquardt-Levenberg	1.7 sec	—	—

Tabelle 7.18: Durchschnittliche Laufzeiten bei der Parameterschätzung von simulierten FDG-Daten. Die Startwerte und Daten sind in Abschnitt 7.1.1 angegeben.

Die Laufzeiten bei der Parameterschätzung mit simulierten FDG-Daten sind in Tabelle 7.18 zusammengefaßt. Es werden für die stochastischen Algorithmen jeweils wieder die gemittelten Laufzeiten für 5 Läufe angegeben.

Auf Grund der fehlenden Ergebnisse bei der Parameterschätzung mit ungünstigen Startwerten für den Marquardt-Levenberg Algorithmus ist hier wieder keine Angabe möglich. Die Parameterschätzung ausgehend von zufälligen Startwerten wurde nur für die stochastischen Algorithmen durchgeführt.

Die Laufzeitunterschiede zwischen den stochastischen Algorithmen sind in einer ähnlichen Größenordnung wie bei den Carfentanil-Daten (Tabellen 7.16 und 7.17). Es ergibt sich ein Faktor von etwa 5 bis 6 zugunsten des Threshold-Simplex Algorithmus. Der Marquardt-Levenberg Algorithmus nutzt bei diesen Daten, die sich als a posteriori identifizierbar herausstellten (vgl. Abschnitt 7.1.1), seine direkte Minimumsuche ausgehend von den günstigen Startwerte.

Die kürzeren Laufzeiten für die verrauschten im Gegensatz zu den unverrauschten Daten bei den stochastischen Algorithmen läßt sich mit den größeren Werten für die Standardabweichung σ_i der einzelnen Datenpunkte erklären. Diese Werte werden nach Gleichung 4.56 als $1/\sigma_i^2$ zur Wichtung der einzelnen Datenpunkte verwendet. Große Werte für σ_i führen zu einer kleineren Qualitätsfunktion. Dadurch werden weniger Schwellwerte aus der Liste verwendet. Dies verkürzt die Laufzeit der Programme. Bei günstigen Startwerten wirkt sich dieser Effekt, besonders beim Threshold-Accepting Algorithmus, stärker aus als bei ungünstigen Startwerten.

7.2.2 Bewertung der Algorithmen aufgrund der Ergebnisse der Simulationen

Im folgenden Abschnitt sollen einige Eigenschaften der Algorithmen aufgelistet werden, wie sie sich aus den Simulationsdaten ergeben.

Eigenschaften des Marquardt–Levenberg Algorithmus

- + Der Algorithmus ist relativ schnell, wenn er konvergiert (Tabellen 7.16 und 7.18).
- + Es wird das genaue Minimum einer Funktion gefunden (Tabelle 7.2), das Minimum kann dabei allerdings lokal sein.
- Das Ergebnis ist abhängig von den Startwerten.
- Ungünstige Startwerte können zu einem Abbruch des Programms führen. Das Verfahren ist in dieser Hinsicht numerisch nicht stabil.
- Werden die Startwerte mit einer Monte Carlo Methode gewählt, führt die numerische Instabilität häufig zu einem Programmabbruch.
- Die a posteriori Identifizierbarkeit kann über die Kovarianzanalyse durchgeführt werden. Diese gibt jedoch nur lokale Informationen (vgl. Tabelle 7.4). Ansonsten ist man auch hier auf den Start von unterschiedlichen Startpunkten mit den oben beschriebenen Problemen angewiesen.

Eigenschaften des Threshold–Accepting Algorithmus

- + Die Ergebnisse sind weitgehend unabhängig von den Startwerten (Abschnitte 7.1.1 und 7.1.2).
- + Das Verfahren ist numerisch stabil.

- + Es wird in jedem Fall ein Parametersatz geschätzt, dieser kann dann anschließend bewertet werden.
- + Ist die Parameterschätzung bei einem Datensatz a posteriori nicht eindeutig, so wird dies mit hoher Wahrscheinlichkeit durch unterschiedliche Parametersätze mit sehr ähnlicher Qualitätsfunktion angezeigt (Tabelle 7.13).
- + Der Programm kann mit zufällig gewählten Startparametersätzen initialisiert werden (Abschnitt 6.2.1 und Tabelle 7.7).
- Es wird nicht immer das Optimum der Qualitätsfunktion gefunden. Dies gilt sowohl für lokale Minima, die gelegentlich gefunden werden, als auch für Läufe, bei denen die endliche Zahl der Iterationen das Programm abbricht, bevor das Minimum erreicht wurde.
- Der Threshold-Accepting Algorithmus hat lange Laufzeiten (vgl. Tabellen 7.16, 7.17 und 7.18).
- Der Algorithmus muß mehrfach für einen einzelnen Datensatz durchlaufen werden, da er nicht das Erreichen eines globalen Minimums garantieren kann (Abschnitte 7.1.1 und 7.1.2).

Eigenschaften des Threshold-Simplex Algorithmus

- + Die Ergebnisse der Parameterschätzung sind weitgehend unabhängig von den Startwerten. Es werden allerdings auch lokale Minima gefunden⁷.
- + Der Algorithmus ist numerisch stabil.
- + Das Ergebnis eines Laufs ist immer ein gefundener Parametersatz. Dieser muß anschließend durch den Vergleich mit anderen Ergebnissen und unter Bewertung der Kovarianzen geprüft werden.
- + Das gefundene Minimum in der Qualitätsfunktion ist häufig besser als die mit dem Threshold-Accepting gefunden Werte. Dies liegt am Übergang zu einem Downhill-Simplex Verfahren bei den letzten Werten aus der Liste der Schwellwerte.
- + Die Ergebnisse mehrerer Läufe können direkt zur Bewertung der a posteriori Identifizierbarkeit des Modells verwendet werden.

⁷Auf Querverweise wurde hier verzichtet, auf die entsprechenden Abschnitte und Tabellen wurde in den vorherigen Listen verwiesen.

- Der Threshold-Simplex Algorithmus neigt stärker zu lokalen Minima und Randwerten bei der Parameterschätzung als der Threshold-Accepting Algorithmus.
- Auch beim Threshold-Simplex Verfahren ist es nötig, mehrere Läufe durchzuführen.
- Die Wiederholung der Läufe verlängert die Zeit, die zur Parameterschätzung und Identifizierung des Modells benötigt wird.

7.2.3 Einsatzgebiet für die stochastischen Algorithmen

Die stochastischen Algorithmen sind in der Lage, aus PET-Datensätzen die Parameter von Kompartimentmodellen zu bestimmen und die Modelle auf ihre a posteriori Identifizierbarkeit hin zu überprüfen.

Bevorzugten Einsatz finden sie dort, wo keine Startwerte für die Parameterschätzung angegeben werden können. Dies ist insbesondere bei neuen Modellen und neuen Tracern der Fall. Hier kann der Einsatz von stochastischen Algorithmen das langwierige Suchen nach geeigneten Startparametersätzen erleichtern, um die weiteren Ergebnisse bei anderen Datensätzen des gleichen Tracers eventuell mit einem schnelleren Standardverfahren — wie dem Marquardt-Levenberg Algorithmus — zu erzielen.

Wenn die Möglichkeit oder der Verdacht besteht, daß es außer einem schon gefundenen Minimum der Qualitätsfunktion noch weitere Minima geben könnte (dies ist z.B. der Fall bei dem in [DSM90] beschriebenen Modell vgl. Kapitel 5), ist der Einsatz von stochastischen Algorithmen sinnvoll. Hier sind diese Algorithmen in der Lage, weitgehend unabhängig von den Startwerten auch die weiteren Minima zu finden.

Auf Grund des hohen Bedarfs an Laufzeit im Vergleich zu den Standardverfahren wird man die stochastischen Algorithmen nicht in einer Analyse von Daten verwenden, für die gute Startwerte bekannt sind und bei denen die Identifizierbarkeit der Modellparameter aus vorhergehenden Messungen und Untersuchungen bekannt sind. Bei diesen Datensätzen sind die Standardverfahren (z.B. der Marquardt-Levenberg Algorithmus) aufgrund ihrer Geschwindigkeit und der Genauigkeit ihrer Ergebnisse überlegen.

Überall dort, wo man mit den Standardverfahren nicht zu Ergebnissen kommt, kann der Einsatz der stochastischen Algorithmen helfen, die Ursachen zu klären. Die numerische Stabilität sorgt dafür, daß man auf jeden Fall ein Ergebnis erhält. Durch mehrere Läufe kann man dann entscheiden, ob die Ergebnisse alle dasselbe Minimum beschreiben, oder ob mehrere gleichwertige Minima vorliegen. Die stochastischen Algorithmen sind so in der Lage, die fehlende a posteriori Identifizierbarkeit nachzuweisen.

Kapitel 8

Zusammenfassung

Die tomographischen Methoden der Nuklearmedizin sind in der Lage, Aktivitätsverteilungen in den Organen und ihre zeitliche Veränderung in vivo quantitativ zu bestimmen. Auf diese Art kann der Stoffwechsel dynamisch beobachtet werden. Zur Auswertung dieser dynamischen Messungen werden Modelle, speziell Kompartimentmodelle, eingesetzt. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, die Parameter des Stoffwechsels detailliert zu berechnen. Ausgangspunkt für die Modelle sind Kenntnisse über das untersuchte physiologische System. Die Voraussetzungen für die Modelle und ihre mathematische Beschreibung wurden im Kapitel 4 ausführlich dargestellt. Dabei wurden sowohl Verfahren vorgestellt, die auf vereinfachenden Annahmen beruhen und so eine schnelle Auswertung erlauben, als auch Verfahren, die die dynamischen Informationen vollständig nutzen.

Bei der Bestimmung der Modellparameter aus den vollständigen dynamischen Daten treten Probleme auf, die von Meßfehlern aufgrund der statistischen Natur der Messung und von Einschränkungen herrühren, die wegen des Strahlenschutzes notwendig sind. Insbesondere stellen lokale Minima und nicht eindeutig identifizierbare Lösungen Probleme dar. Eng verknüpft hiermit ist das Problem der Anfangswerte für die Schätzung der Modellparameter. Kapitel 5 beschreibt die Probleme im einzelnen. Als Folge der Probleme ist mit den Standardverfahren die Suche geeigneter Startwerte, die eine Konvergenz in das gesuchte Minimum bieten, sehr schwierig.

In dieser Arbeit wurden zwei neue stochastische Algorithmen zur Lösung dieser Probleme vorgestellt. Die Grundlage beider Algorithmen ist der Threshold-Accepting Algorithmus. Dieser wird in Abschnitt 6.1 detailliert erläutert. In seiner Ursprungsform wird er zur Lösung von kombinatorischen Problemen eingesetzt. Kennzeichnend für die stochastischen Algorithmen ist der Einsatz eines Zufallszahlengenerators für die Erzeugung von neuen Parametersätzen und das Akzeptieren von ungünstigeren Parametersätzen im Laufe der Minimierung. Der erste hier entwickelte Algorithmus ist eine direkte Anpassung

an die kontinuierliche Form der Minimierung, wie sie bei der Schätzung von Modellparametern benötigt wird.

Die zweite Methode setzt das Downhill-Simplex Verfahren nach Nelder und Mead [NM65] ein, um einen neuen Parametersatz zu erzeugen. Durch den Einsatz dieses Verfahrens ist es möglich, im Laufe der Minimumsuche von dem stochastischen Verfahren in ein deterministisches Verfahren, eben das Simplex Verfahren, stufenweise überzugehen. Durch diese neuartige Kombination kann der Vorteil der stochastischen Algorithmen, die Unabhängigkeit von den Startwerten, und die Unempfindlichkeit gegen lokale Minima, mit der Geschwindigkeit der Standardverfahren verbunden werden.

In Kapitel 7 wurden die Ergebnisse der neuen Algorithmen anhand von simulierten Zeitaktivitätskurven mit den Ergebnissen eines Standardalgorithmus (Marquardt-Levenberg Verfahren) und den bei der Simulation verwendeten Ratenkonstanten verglichen.

Der erste Datensatz stammte aus einer Simulation mit Ratenkonstanten aus dem FDG-Modell. Die stochastischen Algorithmen waren hier in der Lage, vergleichbare Ergebnisse zu dem Standardverfahren zu erzielen. Diese Ergebnisse erwiesen sich aber als weitgehend unabhängig von den Startwerten. Das Standardverfahren war hingegen nur bei relativ günstigen Startwerten in der Lage, die Modellparameter zu schätzen; bei ungünstigen Startwerten wurde das Programm mit einer Fehlermeldung abgebrochen oder es mußte nach sehr langer Wartezeit manuell beendet werden.

Bei dem zweiten simulierten Datensatz, der auf Ratenkonstanten von Carfentanil beruhte, zeigten die stochastischen Algorithmen, daß sie in der Lage sind, die fehlende a posteriori Identifizierbarkeit der Modellparameter nachzuweisen. Es wurden für einen Datensatz mehrere unterschiedliche Parametersätze gefunden, die eine vergleichbare Qualitätsfunktion hatten. In diesem Zusammenhang wurden auch mögliche Vereinfachungen des zugrundeliegenden Modells diskutiert, bei denen mehrere Kompartimente, die aus der physiologischen Beschreibung des Systems stammen, in einem einzelnen Kompartiment zusammengefaßt werden. Durch die Reduktion der Anzahl der zu schätzenden Parameter ergibt sich dadurch eine größere Stabilität der Ergebnisse. An den vorgestellten Daten läßt sich die Empfindlichkeit der Parameterschätzung gegenüber verrauschten Daten erkennen. Schon 5% Rauschen genügte bei den Daten, um eine Parameterschätzung instabil zu machen. Im Anhang ist ein Datenbeispiel aus einer SPECT-Messung angegeben, bei dem die Identifizierbarkeit der Modellparameter mit Hilfe der stochastischen Algorithmen untersucht wurde. Die Daten erweisen sich hier als nicht ausreichend, die Parameter einer Kompartimentbeschreibung zu identifizieren.

Im Vergleich mit dem Standardverfahren weisen die entwickelten Algorithmen deutlich höhere Laufzeiten bei der Bestimmung eines Parametersatzes auf (Abschnitt 7.2.1). Zusätzlich ist aufgrund des stochastischen Charakters eine

mehrfache Wiederholung der Parameterschätzung für einen Datensatz nötig. Das Threshold-Simplex Verfahren ist deutlich schneller als die direkte Umsetzung des Threshold-Accepting Algorithmus. Dieser Vorteil wird allerdings mit einer höheren Empfindlichkeit für lokale Minima erkauft.

Die längeren Laufzeiten der stochastischen Algorithmen sind durch die zusätzliche Information über die Identifizierbarkeit, die mit ihnen gewonnen werden kann und die numerische Stabilität, die sich auch durch die Unabhängigkeit von den Startwerten ausdrückt, gerechtfertigt.

Das Einsatzgebiet für die neuen Algorithmen sind neue Tracer oder neue Anwendungen für bekannte Tracer, für die noch keine Anfangswerte, die zu stabilen Ergebnissen führen, bekannt sind. Hier sind sie in der Lage, innerhalb eines vorgegebenen Intervalls für die einzelnen Parameter mögliche Lösungen zu finden, ohne von den Startwerten der Parameterschätzung abhängig zu sein. Dabei kann gleichzeitig noch die Eindeutigkeit der Lösungen überprüft werden. Die numerische Stabilität ermöglicht dabei eine Auswertung, die nicht interaktiv überwacht werden muß.

Eine ähnliche Anwendung besteht auch für den Einsatz bei pathologischen Veränderungen des Stoffwechsels. Hier kann es durch die Veränderungen zu Lösungen für die Parameterschätzung kommen, die mit den Standardverfahren von den normalen Startwerten aus nicht gefunden werden.

Die Eigenschaft des Threshold-Simplex Verfahrens, gelegentlich lokale Minima zu finden, kann in diesem Zusammenhang auch von Vorteil sein, wenn der Wert der Qualitätsfunktion sich nur geringfügig vom globalen Minimum unterscheidet. Durch das den Daten überlagerte Rauschen kann der Wert der Qualitätsfunktion so verschoben sein, daß das lokale Minimum sich bei einer weiteren Messung als das eigentliche Minimum herausstellt. Diese zusätzliche Information kann bei der Interpretation von Meßdaten aus einer Wiederholungsmessung oder der Messung bei einem anderen Patienten sehr hilfreich sein.

Für die weitere Arbeit an den Algorithmen bietet sich eine Optimierung der stochastischen Bestimmung von Testparametersätzen an. Das Simplex Verfahren hat dabei schon eine starke Verbesserung gegenüber der rein zufälligen Veränderung eines einzelnen Parameters gebracht. Der Übergang von der stochastischen Methode zum deterministischen Downhill-Simplex Verfahren geschieht in der momentanen Implementierung ganz am Ende der Parameterschätzung. Hier ist möglicherweise ein fließender Übergang günstiger.

Die Liste der bei der Minimierung verwendeten Thresholds ist nicht für die einzelnen Datensätze und Modelle optimiert. Eine Anpassung der Liste der Thresholds an die jeweilige Ausgangslage (Zahl der Parameter, Anzahl der Datenpunkte, Wert der Qualitätsfunktion etc.) kann die Zuverlässigkeit und die Geschwindigkeit des Programms vermutlich noch erhöhen. Auch die Zahl der Iterationen, nach der der Threshold erniedrigt wird, kann dem jeweiligen

Problem angepaßt werden. Der Schwerpunkt der gegenwärtigen Implementation liegt in der sicheren Funktion bei einer noch tolerablen Laufzeit für die Schätzung eines Parametersatzes.

Literaturverzeichnis

- [Aka74] AKAIKE, H.: *A new look at the statistical model identification*. IEEE Trans. Automat. Contr., AC-19:716–723, 1974.
- [ALRA94] AARSLAND, D., P. LARSEN, I. REINVANG und A.M. AASLAND: *Effects of cholinergic blockade on language in healthy young women: Implication for the cholinergic hypothesis in dementia of the Alzheimer type*. Brain, 117:1377–1384, 1994.
- [BDBL82] BARTUS, R.T., R.L. DEAN III, B. BEER und A.S. LIPPA: *The colinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction*. Science, 217:408–417, 1982.
- [BE83] BERGSTRÖM, M. und L. ERIKSSON: *Correction for Scattered Radiation in a Ring Detector Positron Camera by Integral Transformation of the Projections*. J. Comp. Assist. Tomogr., 7(1):42–50, 1983.
- [Blo91] BLOMQUIST, G.: *Kinetic analysis*. Wiener klinische Wochenschrift, 103(15):451–457, 1991.
- [Car86] CARSON, R.E.: *Parameter Estimation in Positron Emission Tomography*. In: PHELPS, M., J. MAZZIOTTA und H. SCHELBERT (Herausgeber): *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. Raven Press, New York, 1986.
- [CYW+93] CARSON, R.E., Y. YAN, M.E. WITHERSPOON, N. FREEDMAN, S.L. BACHARACH und P. HERSCOVITCH: *An approximation formula for the variance of PET region-of-interest values*. IEEE Trans. Med. Imag., 12(2):240–250, 1993.
- [DL84] DISTEFANO, J.J. und E.M. LANDAW: *Multiexponential, multi-compartmental, and noncompartmental modeling, II. Data Analysis and statistical considerations*. Am. J. Physiol., 246(Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15):665–677, 1984.

- [DS90] DUECK, G. und T. SCHEUER: *Threshold Accepting: A General Purpose Optimization Algorithm Appearing Superior to Simulated Annealing*. Journal of Computational Physics, 90:161–175, 1990.
- [DSM90] DELFORGE, J., A. SYROTA und B.M. MAZOYER: *Identifiability Analysis and Parameter Identification of an In Vivo Ligand-Rezeptor Model from PET Data*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 37(7):653–661, 1990.
- [EHB+88] ERIKSON, L., S. HOLTE, C. BOHM, N. KESSELBERG und B.HOVANDER: *Automated blood sampling for positron emission tomography*. IEEE Trans. Nucl. Sci., 35(1):703, 1988.
- [FDM+89] FROST, J.J., K.H. DOUGLASS, H.S. MAYBERG, R.F. DANNALS, J.M. LINKS, A.A. WILSON, H.T. RAVERT, W.C. CROZIER und H.N. WAGNER JR.: *Multicompartmental analysis of [^{11}C]-carfentanil binding to opiate receptors in humans measured by positron emission tomography*. J. Cereb. Blood Flow Metab., 9:398–409, 1989.
- [GSJ+91] GROOTOONK, S., T.J. SPINKS, T. JONES, C. MICHEL und A. BOL: *Correction for Scatter Using a Dual Energy Window Technique with a Tomograph Operated Without Septa*. IEEE Med. Imag. Conf. Rec. (Sante Fe), 3:1569–1573, 1991.
- [Har64] HARTMANN, P.: *Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons Inc., 1964.
- [Her93] HERZOG, H.: *Zur In-Vivo-Quantifizierung von Substratkonzentrationen mit Nuklearmedizinischen Messverfahren*. Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1993.
- [HGH+85] HOLMAN, B.L., R.E. GIBSON, T.C. HILL, W.C. ECKELMAN, M. ALBERT und R.C. REBA: *Muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease*. JAMA, 254:3063–3066, 1985.
- [HKM+93] HUESMAN, R.H., B.L. KNITTEL, B.M. MAZOYER, P.G. COXSON, E.M. SALMERON, G.J. KLEIN und T.F. BUDINGER: *Notes on RFIT, A Program for Fitting Compartmental Models to Region-of-Interest Dynamic Emission Tomography Data*. Lawrence Berkeley Laboratory, University of California, 1993.

- [HRS⁺93] HERZOG, H., F. RÖSCH, G. STÖCKLIN, C. LÜDERS, S.M. QUAIM und L.E. FEINENDEGEN: *Measurement of pharmacokinetics of ^{86}Y -Yttrium radiopharmaceuticals with PET and radiation dose calculations of analogous ^{90}Y -Yttrium radiotherapeutics*. J. Nucl. Med., 34:2222-2226, 1993.
- [HST⁺96] HERZOG, H., R.J. SEITZ, L. TELLMANN, E. ROTA KOPS, F. JÜLICHER, G. SCHLAUG und H.W. MÜLLER-GÄRTNER: *Quantitation of regional cerebral blood flow with ^{15}O -Butanol and positron emission tomography*. J. Cereb. Blood Flow Metab., 16:645-649, 1996.
- [KGV83] KIRKPATRICK, S., C.D. GELATT JR. und M.P. VECCHI: *Optimization by Simulated Annealing*. Science, 220(4598):671-680, 1983.
- [KR80a] KAGSTROM, B. und A. RUHE: *Algorithm 560: JNF, an algorithm for numerical computation of the Jordan normal form of a complex matrix [F2]*. ACM Transactions on Mathematical Software, 6(3):437-443, 1980.
- [KR80b] KAGSTROM, B. und A. RUHE: *An algorithm for numerical computation of the Jordan normal form of a complex matrix*. ACM Transactions on Mathematical Software, 6(3):398-419, 1980.
- [Lip95] LIPINSKI, B.: *Rekonstruktion von positron-emissions-tomographischen Bildern unter Einbeziehung anatomischer Information*. Doktorarbeit, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, 1995.
- [MGMF⁺93] MÜLLER-GÄRTNER, H.W., H.S. MAYBERG, R.S. FISHER, R.P. LESSER, A.A. WILSON, H.T. RAVERT, R.F. DANNELS, H.N. WAGNER JR., S. ÜMATSU und J.J. FROST: *Decreased hippocampal muscarinic cholinergic receptor binding measured by iodo-dexetamide and Single photon emission computer tomography in epilepsy*. Annals of Neurology, 34:235-238, 1993.
- [MRR⁺53] METROPOLIS, N., A. ROSENBLUTH, M. ROSENBLUTH, A. TELLER und E. TELLER. Journal of Chemical Physics, 21:1087-1092, 1953.
- [NAG] NUMERICAL ALGORITHM GROUP, 256 BANBURY ROAD, OXFORD OX27DE, U.K.: *NAG Fortran Library*.
- [NM65] NELDER, J.A. und R. MEAD. Computer Journal, 7:308-313, 1965.

- [PB85] PATLAK, C. und R.G. BLASBERG: *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations.* J. Cereb. Blood Flow Metab., 5:584-590, 1985.
- [PBF83] PATLAK, C., R.G. BLASBERG und J.D. FENSTERMACHER: *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data.* J. Cereb. Blood Flow Metab., 3:1-7, 1983.
- [PFTV88] PRESS, W.H., B.P. FLANNERY, S.A. TEUKOLSKY und W.T. VETTERLING: *Numerical Recipes in C.* Cambridge University Press, 1988.
- [Rad17] RADON, J.: *Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte gewisser Mannigfaltigkeiten.* Ber. Sächs. Akad. Wiss., 29, 1917.
- [RHS+90] ROTA KOPS, E., H. HERZOG, A. SCHMID, S. HOLTE und L.E. FEINENDEGEN: *Performance characteristics of an Eight-Ring Whole Body PET Scanner.* J. Comp. Assist. Tomogr., 3(14):437, 1990.
- [RMH+83] RAICHLE, M.E., W.R.W. MARTIN, P. HERSCOWITCH, M.A. MINTUN und J. MARKHAM: *Brain blood flow measured with intravenous H_2O^{15} . II. Implementation and validation.* J. Nucl. Med., 24:780-798, 1983.
- [Sch78] SCHWARZ, G.: *Estimating the dimension of a model.* Ann. Stat., 6:461-464, 1978.
- [Sch95] SCHMAND, M.: *Untersuchungen zur Streustrahlenkorrektur bei 3D Volumenmessungen in einem Ganzkörper Positronen-Emissions-Tomographen.* Diplomarbeit, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, 1995.
- [SEPMKN81] SEELMANN-EGGEBERT, W., G. PFENNIG, G. MÜNDEL und H. KLEWE-NEBENIUS: *Karlsruher Nuklidkarte*, 1981.
- [Sok86] SOKOLOFF, L.: *Cerebral Circulation, Energy Metabolism and Protein Synthesis: General Characteristics and Principles of Measurement.* In: PHELPS, M., J. MAZIOTTA und H. SCHELBERT (Herausgeber): *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart.* Raven Press, New York, 1986.

- [SRK⁺77] SOKOLOFF, L., M. REIVICH, C. KENNEDY, M.H. DES RO-SIERS, C.S. PATLAK, K.D. PETTIGREW, O. SAKURADA und M. SHINOHARA: *The (¹⁴C) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat.* J. Neurochem, 28, 1977.
- [Sto88] STOECKLIN, G.: *Handbuch der medizinischen Radiologie*, Kapitel Spezielle Syntheseverfahren mit kurzlebigen Radionukli-den und Qualitätskontrolle. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1988.
- [SWG78] SITARAM, N., H. WEINGARTNER und J.C. GILLIN: *Human serial learning: Enhancement with arecholine and choline and impairment with scopolamine.* Science, 201:274–276, 1978.
- [Ver91] VERHOEFF, L.P.L.G.: *Pharmacological implications for neu-roreceptor imaging.* Euro. J. Nucl. Med., 18:482–502, 1991.
- [WDM⁺94] WIENHARD, K., M. DAHLBOM, CH. MICHEL, TH. BRUCK-BAUER, U. PIETRZYK und W.-D. HEISS: *The ECAT EXACT HR: Performance of a High Resolution Positron Scanner.* J. Comp. Assist. Tomogr., 18(1):110–118, 1994.
- [WDR⁺89] WILSON, A.A., R.F. DANNALS, H.T. RAVERT, J.J. FROST und H.N. WAGNER JR.: *Synthesis and biological evaluation of ¹²⁵I- and ¹²³I-4-iododexetamide, a potent muscarinic cholin-ergic receptor antagonist.* J. Med. Chem., 32:1057–1062, 1989.
- [WWD⁺84] WONG, D.F., H.N. WAGNER JR., R.F. DANNALS, J.M. LINKS, J. J. FROST, H.T. RAVERT, A.A. WILSON, A.E. ROSENBAUM, A. GJEDDE, K.H. DOUGLASS, J.D. PETRO-NIS, M.F. FOLSTEIN, J.K.T. TOUNG, H.D. BURNS und M.J. KU HAR: *Effects of Age on Dopamine and Serotonin Receptors Measured by Positron Tomography in the Living Human Brain.* Science, 226:1393–1396, 1984.
- [WWH89] WIENHARD, K., R. WAGNER und W.-D. HEISS: *PET Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emission-Tomographie.* Springer-Verlag, Berlin, 1989.

Anhang A

Auswertung einer Datenreihe

Die hier betrachteten Daten stammen aus Messungen mit [^{123}I]-Iodo-Dexetomid. Dexetomid bindet mit hoher Affinität an muscarinäre Rezeptoren des cholinergen Systems [WDR⁺89]. Diese Rezeptoren spielen eine Rolle bei Gedächtnisleistungen [BDBL82][SWG78]. Defekte in cholinergen System werden bei Krankheiten wie Alzheimer [HGH⁺85][ALRA94] oder bei Epilepsie diskutiert [HGH⁺85][MGMF⁺93]. Durch die Markierung von Dexetomid mit ^{123}I ¹ sind Messungen bis zu 30 Stunden nach der Injektion mit einer genügend großen Zählrate möglich.

A.1 Die Datengewinnung

Die Daten wurden mit einer Dreikopf SPECT-Kamera der Firma Trionix aufgenommen. Es wurden zunächst 2 Messungen von je 6 Minuten Frame-Dauer durchgeführt. Anschließend wurden 6 Messungen von je 10 Minuten durchgeführt. Nach diesen Messungen durfte der Patient aufstehen. In den nächsten 24 bis 30 Stunden wurden weitere 6 bis 8 Messungen mit Meßzeiten von 20 bis 50 Minuten durchgeführt. Es wurde mit Hilfe eines Kopfhalters versucht, den Patienten jeweils wieder in die gleiche Lage zu bringen. Dies wurde anhand der Ergebnisbilder überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

Die Abschwächungskorrektur der Meßdaten wurden mit Hilfe einer Transmissionsaufnahme durchgeführt². Die Streustrahlenkorrektur erfolgte mit einer Mehrfenstertechnik. Die relativ lange Meßdauer von 6 Minuten für die frühen Bilder ist zur Vermeidung von Korrekturfehlern notwendig. Bei zu kurzen Meßdauern führte die Korrektur z.T. sogar zu negativen Aktivitätswerten. Auf

¹Die Halbwertszeit von ^{123}I ist 13.2 Stunden.

²Im Gegensatz zur PET ist die Abschwächungskorrektur für die SPECT nur näherungsweise möglich[Her93].

die erhaltenen Aktivitätsbilder wurde, unterstützt durch Magnet-Resonanz-Tomographische Bilder, mehrere von ROIs³ gelegt und die Zeitaktivitätskurve bestimmt.

Die Plasmadaten wurden durch die Entnahme von arterialisiertem venösen Blut, das anschließend zentrifugiert und in einem Zähler gemessen wurde, bestimmt. Der Zähler ist gegenüber dem SPECT-Tomographen kalibriert. Aus den Blutproben wurde der Anteil an Metaboliten im Plasma bestimmt. Die Plasmakurve wurde entsprechend korrigiert, so daß sie den zeitlichen Verlauf des freien Dexetemids im Blut angibt.

Sowohl die Zeitaktivitätskurven aus den ROIs als auch die Plasmakurve wurden zerfallskorrigiert.

Abbildung A.1 zeigt eine Plasmakurve, Abbildung A.2 zeigt die zugehörigen Zeitaktivitätskurven für einige ROIs.

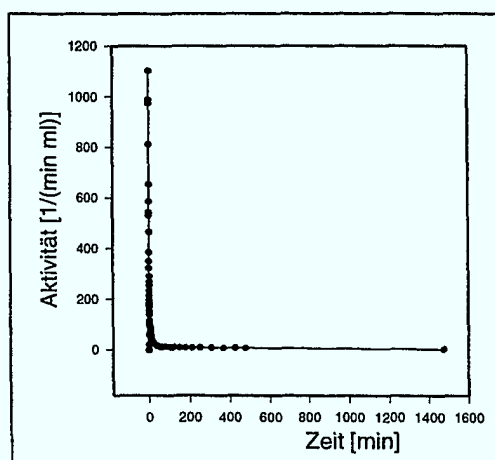


Abbildung A.1: Plasmakurve einer Messung mit Dexetemid.

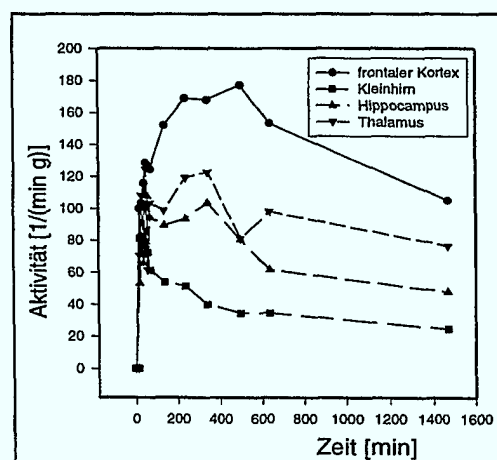


Abbildung A.2: Zeitaktivitätskurven aus mehreren ROIs.

Erste Analysen ergaben, daß die zeitliche Auflösung der rekonstruierten SPECT-Daten nicht ausreicht, um die Einflußrate in das Gewebe zu bestimmen. Daher wurden zusätzlich die nicht rekonstruierten Rohdaten der Projektionsmessungen, die eine bessere zeitliche Auflösung haben, verwendet. Für die Erzeugung von Projektionen aus allen Richtungen wird der Kamerakopf des SPECT-Scanners nach einer vorgegebenen Meßzeit jeweils um einen kleinen Winkel rotiert. Wegen dieser Bewegung der Kamera konnte die Auswertung der planaren Projektionen nicht in Regionen erfolgen. Für eine erste Näherung wurde daher angenommen, daß für frühe Zeiten der Fluß in allen Hirnregionen in etwa gleich ist. Es wurden die Zählraten aller 3 Kameraköpfe für das

³Es wurde ROIs in unterschiedlichen kortikalen Regionen (apikal, frontal, temporal), im Nucleus Caudatus und im Kleinhirn gelegt. Bei der Auswertung werden nur die frontale Region und das Kleinhirn betrachtet.

gesamte Gesichtsfeld aufsummiert. Diese Zählraten wurden in Frames einer Länge von 10 Sekunden zusammengefaßt. Abbildung A.3 zeigt die ersten 700 Sekunden nach Meßbeginn, Abbildung A.4 zeigt die ersten 4000 Sekunden.

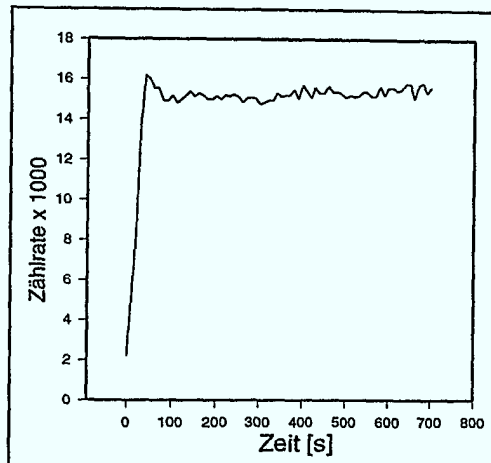


Abbildung A.3: Summe der Zählraten aller 3 Kameraköpfe bei einer Messung mit Dexetomid. Es sind die ersten 700 Sekunden dargestellt. Die Framedauer beträgt 10 Sekunden.

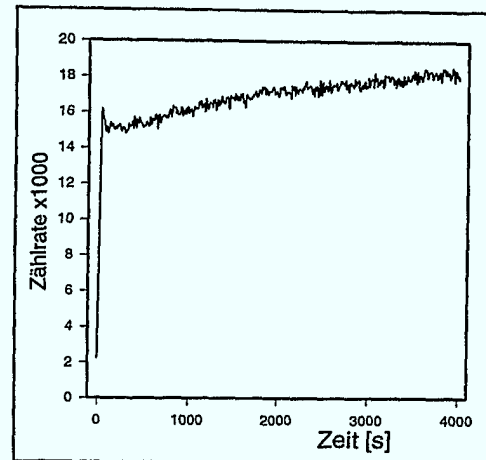


Abbildung A.4: Summe der Zählraten aller 3 Kameraköpfe. Es sind die ersten 4000 Sekunden dargestellt.

Nach einem sehr steilen Anstieg steigt die Aktivität nur noch langsam an. Aus dem flachen Abschnitt der Kurve wurde die mittlere Aktivität für 3 bzw. 9 Minuten errechnet. Die aufsummierten Zählraten für alle Köpfe wurden so skaliert, daß die mittlere Aktivität mit den Werten für 3 bzw. 9 Minuten aus den ROIs übereinstimmten. Die auf diese Art erhalten Aktivitätswerte wurden als Daten der einzelnen ROIs für frühe Zeiten angesehen und bei der Parameterschätzung berücksichtigt.

Die Bestimmung der Werte für die frühen Zeiten der Aktivitätskurve aus den Zählraten des gesamten Gesichtsfeldes der SPECT-Kamera ist für eine erste Analyse der Identifizierbarkeit der Modellparameter notwendig. Bei der diagnostischen Bestimmung von Modellparametern ist sie dagegen nicht zulässig. Hier müssen zur besseren zeitlichen Auflösung früher Zeitpunkte andere Verfahren eingesetzt werden, z.B. planare Aufnahmen ohne Bewegung der Kameraköpfe mit anschließender Regionalisierung. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung eines Isotops, das den Einsatz der PET-Technik zuläßt.

A.2 Das Modell

Für die Beschreibung der Daten wurde aufgrund physiologischer Kenntnisse ein 4-Kompartiment Modell gewählt. Abbildung A.5 gibt das Modell wieder.

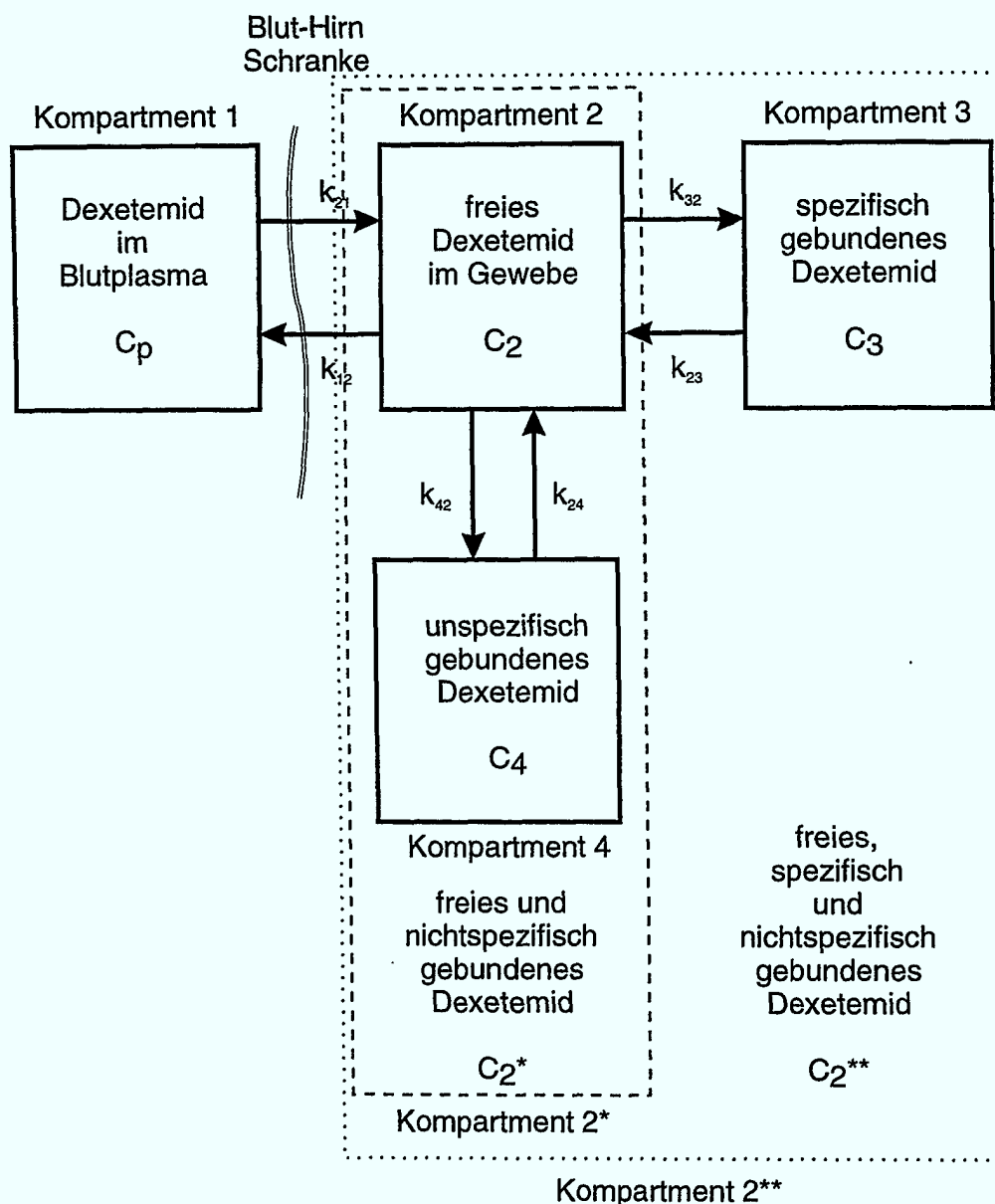


Abbildung A.5: Das bei der Analyse der Dexetomid-Daten zugrundegelegte Modell. Es handelt sich um ein 4-Kompartiment Modell mit dem Plasmakompartiment 1, einem Kompartiment 2 mit freiem Dexetomid im Gewebe, einem Kompartiment 3 für die spezifische Bindung und dem Kompartiment 4, das die unspezifische Bindung des Dexetomid im Gewebe beschreibt. Gestrichelt ist die Zusammenfassung der Kompartimente 2 und 4 in ein Kompartiment 2* und 2** eingezeichnet (vgl. Text).

Das erste Kompartiment gibt die Konzentration des Dexetomid im Blutplasma wieder. Nach dem Transport über die Blut-Hirn-Schranke, der mit den Raten-

konstanten k_{21} für den Transport aus Kompartiment 1 in Kompartiment 2 und k_{12} für die umgekehrte Richtung beschrieben wird, befindet sich der Tracer in freier Form im Gewebe. Hier kann er entweder spezifisch an den Rezeptor binden (Ratenkonstanten k_{32} für die Bindung, k_{23} für das Lösen vom Rezeptor) oder er kann unspezifisch gebunden werden. Auch diese Bindung wird als reversibel angenommen und über die Ratenkonstanten k_{42} für die Bindung und k_{24} für das Lösen beschrieben.

Das zugehörige Differentialgleichungssystem hat die Form:

$$\begin{aligned}\frac{dC_2}{dt} &= k_{21}C_1 - (k_{12} + k_{32} + k_{42})C_2 + k_{23}C_3 + k_{24}C_4, \\ \frac{dC_3}{dt} &= k_{32}C_2 - k_{23}C_3, \\ \frac{dC_4}{dt} &= k_{42}C_2 - k_{24}C_4.\end{aligned}\tag{A.1}$$

Der Blutanteil im Gewebe wird über den Parameter CBV (vgl. Abschnitt 6.2.1) beschrieben. Die zeitliche Verschiebung zwischen der Ankunft des Tracers im Hirngewebe und in den Blutproben aus der Armvene wurde direkt aus den Rohdaten des SPECT-Scanners abgelesen, in denen der Zeitpunkt der Ankunft des Tracers durch einen Anstieg der Zählraten erkennbar ist.

Das 4-Kompartiment Modell hat sieben Parameter (k_{12} , k_{21} , k_{23} , k_{24} , k_{32} , k_{42} und CBV). Da die in den gemessenen Aktivitätskurven enthaltene Information (vgl. Abbildung A.2) eventuell nicht ausreicht, um alle Parameter zu bestimmen, wurden auch einfachere Modelle an die Meßdaten angepaßt. Es handelt sich dabei um 2- und 3-Kompartiment Modelle.

Beim 3-Kompartiment Modell wird das Kompartiment 2 und das Kompartiment 4 in einem einzelnen Kompartiment 2^* zusammengefaßt:

$$C_2^* = C_2 + C_4.\tag{A.2}$$

Unter der Annahme einer schnellen Kinetik zwischen den beiden Kompartimenten kann man dies auch mathematisch beschreiben. Die beiden Kompartimente befinden sich dann im Gleichgewicht, d.h.

$$\frac{dC_4}{dt} = k_{42}C_2 - k_{24}C_4 = 0.\tag{A.3}$$

Daraus ergibt sich der Anteil des Tracers, der für den Rücktransport in das Blutkompartiment 1 oder für eine Bindung an Rezeptoren zur Verfügung steht:

$$C_2^*(frei) = \frac{1}{1 + \frac{k_{42}}{k_{24}}} C_2^*.\tag{A.4}$$

Das Differentialgleichungssystem für das in Abbildung A.5 gestrichelt eingezeichnete Modell lautet:

$$\begin{aligned}
\frac{dC_2^*}{dt} &= k_{21}C_1 - \frac{k_{12} + k_{32}}{\left(1 + \frac{k_{42}}{k_{24}}\right)}C_2^* + k_{23}C_3, \\
\frac{dC_3}{dt} &= \frac{k_{32}}{\left(1 + \frac{k_{42}}{k_{24}}\right)}C_2^* - k_{23}C_3.
\end{aligned} \tag{A.5}$$

Mit den Definitionen

$$\begin{aligned}
k_{12}^* &= \frac{k_{12}}{\left(1 + \frac{k_{42}}{k_{24}}\right)} \\
k_{32}^* &= \frac{k_{32}}{\left(1 + \frac{k_{42}}{k_{24}}\right)}
\end{aligned} \tag{A.6}$$

ergibt sich das Differentialgleichungssystem eines reinen 3-Kompartiment Modells:

$$\begin{aligned}
\frac{dC_2^*}{dt} &= k_{21}C_1 - (k_{12}^* + k_{32}^*)C_2^* + k_{23}C_3, \\
\frac{dC_3}{dt} &= k_{32}^*C_2^* - k_{23}C_3.
\end{aligned} \tag{A.7}$$

Werden zusätzlich noch die gleichen Annahmen für das Kompartiment 3 (spezifische Bindung) gemacht, so erhält man ein 2-Kompartiment Modell. Die Ratenkonstante k_{21} bleibt auch bei dieser Beschreibung unverändert, k_{12}^{**} erhält die Form

$$k_{12}^{**} = \frac{k_{12}^*}{\left(1 + \frac{k_{32}^*}{k_{23}}\right)}, \tag{A.8}$$

so daß sich für die Differentialgleichung

$$\frac{dC_2^{**}}{dt} = k_{21}C_1 - (k_{12}^{**})C_2^{**} \tag{A.9}$$

ergibt. In dieser Form kann eine Aussage über die Bindung an Rezeptoren nur noch über den Vergleich der Konstanten k_{12}^{**} für rezeptorhaltiges und rezeptorfrees Gewebe getroffen werden. Die Umstellung von Gleichung A.8 ergibt mit den Ratenkonstanten k_{12ref}^{**} für das Referenzgewebe und k_{12rez}^{**} für das rezeptorhaltige Gewebe

$$\frac{k_{32}^*}{k_{23}} = \frac{k_{12ref}^{**}}{k_{12rez}^{**}} - 1. \tag{A.10}$$

In den Parameterschätzungen werden die * zur Kennzeichnung der einzelnen Ratenkonstanten nicht angegeben. Bei den Modellen ergibt sich die Zuordnung der Ratenkonstanten aus der Zahl der Kompartimente des Modells.

A.3 Parameterschätzung

Es wurden Messungen an sieben Patienten durchgeführt. Hier sollen beispielhaft nur die Daten eines Patienten diskutiert werden. Die betrachteten Regionen sind das Kleinhirn und eine Region im frontalen Kortex. Für diese Regionen sind die Daten jeweils für die rechte und die linke Seite getrennt vorhanden, so daß es sich um insgesamt 4 Regionen handelt.

Die Meßdaten aus den ROIs sind in Abbildung A.2 gezeigt. Die Regionen des Kleinhirns zeigen einen steilen Anstieg der Radioaktivität und anschließend ein schnelles Absinken. Im Gegensatz dazu erfolgt in den frontalen Regionen nach einem steilen Anstieg noch weiter ein langsamer Anstieg der Aktivität, die bei etwa 400 Minuten ein Maximum erreicht. Danach nimmt die Aktivität in den Regionen langsam ab.

Aus in vitro Messungen ist bekannt, daß das Kleinhirn nur sehr wenig Rezeptoren des muskarinären Typs aufweist. Die Beobachtungen aus den dynamischen Messungen stimmen damit überein. Bei der Modellierung wird man daher zur Beschreibung auf ein 3-Kompartiment Modell zurückgreifen.

Die hier vorgestellten Parameterschätzungen wurden mit dem Threshold-Simplex Verfahren erzielt. Bei der Auswertung mit dem Programm „RFIT“ kam es häufig zu Programmabbrüchen. Außerdem sollte auch die Identifizierbarkeit der Parameter des jeweiligen Modells mit dem stochastischen Algorithmus überprüft werden.

Die Bestimmung der Parameter des 4-Kompartiment Modells wird nur für die frontalen Regionen vorgestellt. Tabelle A.1 zeigt die Ergebnisse für die rechte, Tabelle A.2 für die linke frontale Region.

Man erkennt in den Tabellen für alle Parameter eine große Standardabweichung. Der Variationskoeffizient CV (Vgl. Abschnitt 4.3) hat Werte zwischen etwa 100% bis über 200000%. Einige Parameter sind bei der Schätzung stabil (k_{21} und CBV). Sie weisen auch bei den unterschiedlichen Regionen nur eine geringe Abweichung auf. Die anderen Parameter können nicht stabil aus den Daten geschätzt werden.

Die Abbildungen A.6 und A.7 zeigen jeweils die Meßdaten und das Ergebnis einer Parameterschätzung für ein 4-Kompartiment Modell.

Die Kurvenanpassungen sehen optisch gut aus. Die Meßpunkte wurden alle gleich gewichtet. Aus dem Ergebnis der Parameterschätzung wurde ein Skalierungsfaktor von 8.6 (rechts) bzw. 9.5 (links) (vgl. Abschnitt 4.3) berechnet. Dieser ist beim Vergleich der Ergebnisse mit anderen Modellen zu berücksichtigen⁴.

⁴Das 4-Kompartiment Modell weist die meisten Parameter unter den untersuchten Modellen auf. Es beschreibt daher die Meßdaten am genauesten (auch wenn die einzelnen Pa-

Para.	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.107	0.139	0.499	0.0077	0.0893	0.1028	0.079	1612.6
SD ^a	1.86	0.379	50.04	0.0219	8.8113	1.4436	0.113	21.8 ^b
Lauf 2	0.799	0.258	0.006	0.0016	0.2990	0.0129	0.000	7001.1
SD	8.190	1.327	0.110	0.3521	4.1083	4.4674	0.414	94.7
Lauf 3	0.089	0.138	0.490	0.0078	0.0001	0.0875	0.079	1613.3
SD	0.821	0.133	38.61	0.0088	2.7766	0.8709	0.073	21.8
Lauf 4	0.088	0.138	0.008	0.0076	0.0690	0.0181	0.079	1613.3
SD	0.497	0.084	0.412	1.4268	1.8298	1.6929	0.062	21.8
Lauf 5	0.085	0.137	0.061	0.0075	0.0109	0.0808	0.079	1611.2
SD	0.684	0.092	2.806	0.0156	0.6478	0.5828	0.063	21.8

^aDie hier und in den weiteren Tabellen angegebenen Standardabweichungen stammen aus der lokalen Analyse der Kovarianzmatrix (vgl. Abschnitt 4.3)

^bIn dieser Zeile ist jeweils der skalierte Wert für die Qualitätsfunktion angegeben. Der Skalierungsfaktor geht quadratisch in die Qualitätsfunktion ein.

TabelleA.1: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 4-Kompartiment Modells. ROI frontal rechts.

Para.	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{24}	k_{32}	k_{42}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.129	0.141	0.008	0.0054	0.1204	0.0017	0.077	1992.6
SD	1.424	0.194	0.041	0.9862	1.5190	1.4758	0.088	22.1
Lauf 2	0.168	0.145	0.498	0.0076	0.1134	0.1513	0.076	1998.9
SD	4.106	0.284	34.75	0.0196	13.380	3.1618	0.107	22.1
Lauf 3	0.136	0.142	0.015	0.0078	0.0000	0.1283	0.077	1991.1
SD	1.237	0.163	1.408	0.0336	1.3678	1.4867	0.088	22.1
Lauf 4	0.138	0.143	0.008	0.0094	0.1129	0.0166	0.076	1992.2
SD	1.699	0.228	0.060	0.7491	2.8561	2.1924	0.094	22.1
Lauf 5	0.143	0.143	0.310	0.0077	0.0112	0.1330	0.076	1992.6
SD	1.231	0.197	22.70	0.0113	2.1166	0.9558	0.092	22.1

TabelleA.2: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 4-Kompartiment Modells. ROI frontal links.

Die Ergebnisse der Parameterschätzung für das im Kleinhirn angenommene 3-Kompartiment Modell sind in den Tabellen A.3 und A.4 angegeben.

Auch bei diesen Ergebnissen sind die angegebenen Standardabweichungen der geschätzten Parameter wieder sehr groß. Sie übersteigen insbesondere für die Konstanten k_{23} und k_{32} die Werte der Parameter.

(Parameter nicht identifizierbar sein sollten). Für den Vergleich der Ergebnisse mit den einzelnen Kriterien (Schwarz-Kriterium und Akaike-Kriterium) dienen die Ergebnisse des 4-Kompartiment Modells daher als Grundlage.

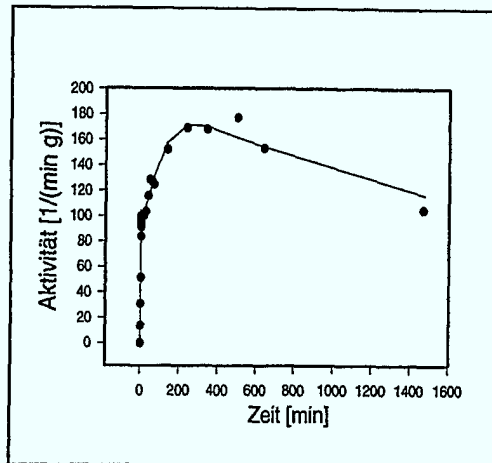


Abbildung A.6: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 4-Kompartiment Modell. ROI frontal rechts.

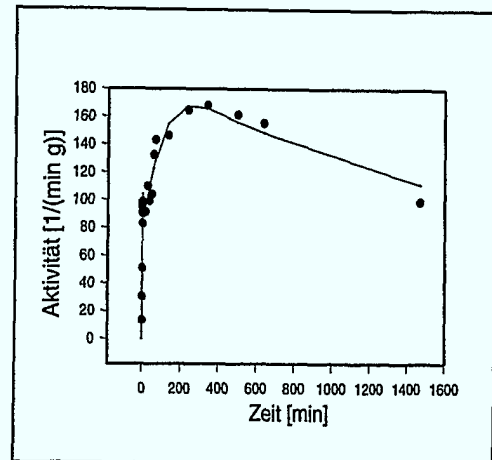


Abbildung A.7: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 4-Kompartiment Modell. ROI frontal links.

Para.	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.800	0.216	0.0219	0.2999	0.000	4310.6
SD	5.508	0.726	0.0870	1.4820	0.230	130.4 ^a
Lauf 2	0.150	0.114	0.0540	0.2262	0.062	881.8
SD	1.062	0.097	0.0982	1.7447	0.038	26.7
Lauf 3	0.054	0.105	0.0414	0.0443	0.064	857.6
SD	0.148	0.028	0.1300	0.3221	0.029	26.2
Lauf 4	0.064	0.106	0.0486	0.0672	0.065	867.6
SD	0.256	0.035	0.1249	0.5491	0.030	26.2
Lauf 5	0.075	0.107	0.0494	0.0872	0.064	869.1
SD	0.352	0.044	0.1055	0.6977	0.031	26.3
Lauf 6	0.035	0.102	0.0103	0.0047	0.066	794.1
SD	0.029	0.020	0.0480	0.0288	0.025	24.0

^aDie Skalierung erfolgt mit dem Wert $s = 5.75$, der sich aus dem Ergebnis des Fits mit der kleinsten Qualitätsfunktion (Lauf 6) ergibt.

Tabelle A.3: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 3-Kompartiment Modells. ROI Kleinhirn rechts.

Bei den Ergebnissen für das Kleinhirn rechts (Tabelle A.3) ist die Qualitätsfunktion im Lauf 6 deutlich kleiner als bei den übrigen Läufen. Die Werte der Standardabweichung sind hier auch kleiner als bei den übrigen Läufen. Da allerdings für die Parameter auch kleinere Werte geschätzt wurden, ist der Variationskoeffizient in der gleichen Größenordnung wie bei den anderen Läufen. In beiden Tabellen wurde jeweils einmal (Tabelle A.3 Lauf 1, Tabelle A.4

Para.	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.033	0.131	0.0090	0.0007	0.084	1363.5
SD	0.031	0.033	0.3249	0.0274	0.043	26.7 ^a
Lauf 2	0.094	0.140	0.0927	0.1754	0.080	1228.2
SD	0.657	0.084	0.3680	2.0951	0.049	24.0
Lauf 3	0.145	0.145	0.0912	0.2999	0.079	1228.7
SD	0.162	0.163	0.2989	3.6503	0.058	24.0
Lauf 4	0.141	0.145	0.0895	0.2848	0.079	1228.2
SD	0.141	0.126	0.2694	3.3363	0.052	24.0
Lauf 5	0.145	0.145	0.0915	0.2995	0.079	1228.6
SD	1.062	0.113	0.2795	2.5405	0.052	24.0
Lauf 6	0.799	0.274	0.0254	0.2987	0.000	6933.4
SD	7.306	1.207	0.1452	2.1196	0.377	135.6

^aDie Skalierung erfolgt mit dem Wert $s = 7.15$, der sich aus dem Ergebnis des Fits mit der kleinsten Qualitätsfunktion (Lauf 4) ergibt.

Tabelle A.4: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 3-Kompartiment Modells. ROI Kleinhirn links.

Lauf 6) für den Parameter k_{12} der Wert der oberen Schranke gefunden. Die entsprechende Qualitätsfunktion weicht aber deutlich von den Ergebnissen der anderen Läufe ab, so daß das Ergebnis dieser Parameterschätzung verworfen werden muß.

In Tabelle A.4 wird für den Parameter k_{32} mehrfach ein Wert sehr nahe an 0.3 gefunden. Dieser Wert wurde auch für die obere Schranke für den Parameter verwendet. Dennoch liegen die Werte der Qualitätsfunktion bei diesen Läufen am besten. Die entsprechende Standardabweichung des Parameters k_{32} hat einen Wert von 2.5 bis 3.7, so daß der Parameter als nicht identifizierbar betrachtet werden kann.

Die Abbildungen A.8 und A.9 zeigen jeweils die Daten und die Kurve zu den geschätzten Parametern bei einem 3-Kompartiment Modell für das rechte Kleinhirn. Das Ergebnis von Lauf 6 (Abbildung A.8) erscheint dabei optisch subjektiv etwas besser, allerdings wird die maximale Amplitude hier etwas überschätzt.

Die Kurven sind beim linken Kleinhirn (Abbildungen A.10 und A.11) optisch kaum voneinander zu unterscheiden. Abweichungen treten vor allem im Bereich des Maximums der Kurve auf. Die Kurven der Läufe 2 bis 5 sind optisch nicht voneinander zu unterscheiden.

Die Tabellen A.5 und A.6 geben die nach der Reduktion von einem 4- auf ein 3-Kompartiment Modell geschätzten Parameter in den frontalen Regionen an. Die Standardabweichungen der einzelnen Parameter sind auch hier sehr groß, der Variationskoeffizient ist allerdings mit Werten zwischen etwa 50% bis 500%

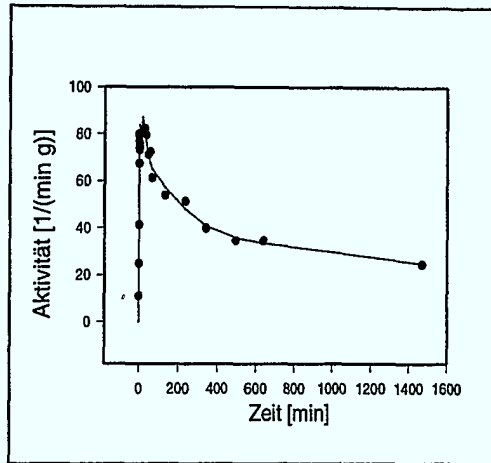


Abbildung A.8: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 3-Kompartiment Modell. ROI Kleinhirn rechts; Lauf 6.

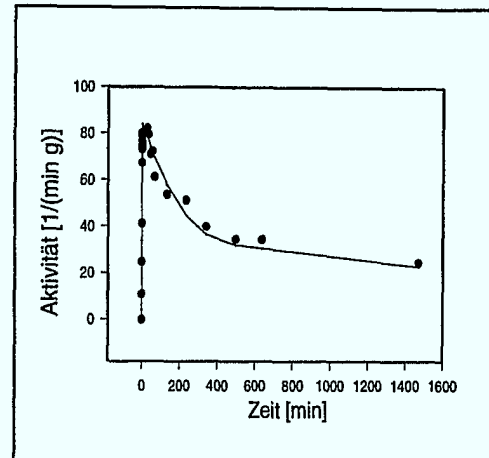


Abbildung A.9: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 3-Kompartiment Modell. ROI Kleinhirn rechts; Lauf 4.

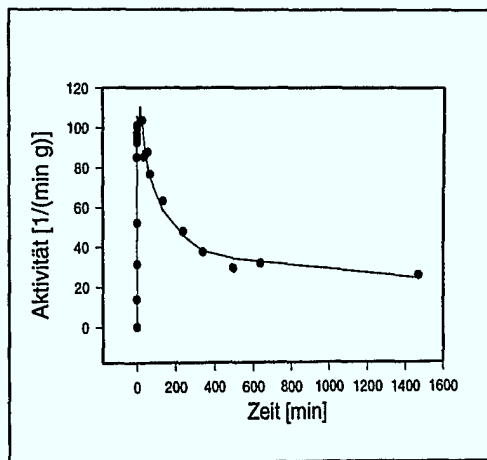


Abbildung A.10: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 3-Kompartiment Modell. ROI Kleinhirn links; Lauf 1.

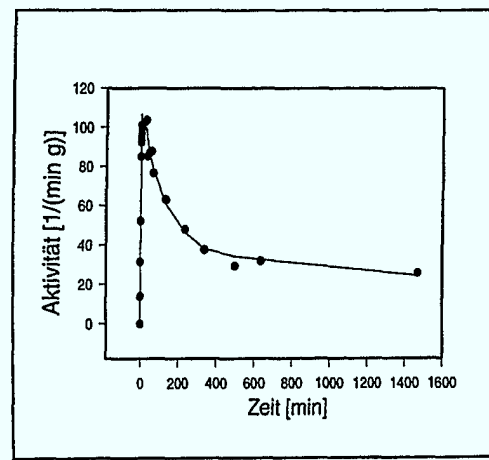


Abbildung A.11: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 3-Kompartiment Modell. ROI Kleinhirn links; Lauf 4.

deutlich kleiner als beim 4-Kompartiment Modell in den Tabellen A.1 und A.2. Leider ist speziell das Ergebnis für den besonders interessierenden Parameter k_{32} , die Einflußrate in das Kompartiment für die spezifische Bindung, mit einer sehr großen Schwankung ermittelt worden.

Auf eine Darstellung der Fitergebnisse für das 3-Kompartiment Modell wird verzichtet, da sie optisch nicht von den Ergebnissen bei dem 4-Kompartiment Modell (Abbildungen A.6 und A.7) zu unterscheiden sind.

Para.	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.091	0.138	0.0078	0.0896	0.079	1613.5
SD	0.428	0.071	0.0075	0.4476	0.056	21.8 ^a
Lauf 2	0.040	0.129	0.0067	0.0333	0.083	1865.0
SD	0.102	0.051	0.0101	0.1220	0.061	25.2
Lauf 3	0.800	0.268	0.0053	0.2727	0.000	6670.7
Sd	6.420	1.107	0.0133	0.9952	0.357	90.2
Lauf 4	0.074	0.136	0.0071	0.0679	0.081	1661.0
SD	0.268	0.061	0.0074	0.2784	0.056	22.5
Lauf 5	0.094	0.138	0.0078	0.0925	0.079	1613.9
SD	0.514	0.085	0.0069	0.0496	0.058	21.8

^aDie Skalierung erfolgt hier mit dem beim 4-Kompartiment Modell ermittelten Wert von $s = 8.6$. Dieser Wert wird verwendet, um die Ergebnisse vergleichen zu können.

TabelleA.5: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 3-Kompartiment Modells. ROI frontal rechts.

Para.	k_{12}	k_{21}	k_{23}	k_{32}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.155	0.145	0.0076	0.1402	0.074	1996.5
SD	1.145	0.160	0.0082	0.8832	0.081	22.1 ^a
Lauf 2	0.192	0.150	0.0075	0.1685	0.072	2012.5
SD	1.475	0.197	0.0093	1.0041	0.087	22.3
Lauf 3	0.045	0.129	0.0067	0.0374	0.081	2418.5
SD	0.147	0.067	0.0129	0.1709	0.079	26.8
Lauf 4	0.259	0.159	0.0070	0.2013	0.070	2065.2
SD	1.724	0.228	0.0090	0.9288	0.093	22.9
Lauf 5	0.800	0.266	0.0053	0.2672	0.000	6880.4
SD	6.714	1.144	0.0139	1.0412	0.369	76.2

^aDer Skalierungsfaktor hat den Wert $s = 9.5$ aus der 4-Kompartiment Analyse.

TabelleA.6: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 3-Kompartiment Modells. ROI frontal links.

Die Tabellen A.7 und A.8 zeigen die Ergebnisse einer Parameterschätzung für das Kleinhirn im Falle eines 2-Kompartiment Modells. Die Ergebnisse sind stabil und stimmen im Rahmen der angegebenen Fehler überein. Der Variationskoeffizient schwankt zwischen 25% und 50%. Er ist für dieses einfache Modell noch recht hoch.

Die Abbildungen A.12 und A.13 zeigen jeweils die Daten und die Kurve zu den geschätzten Parametern für das rechte bzw. linke Kleinhirn. Beim rechten Kleinhirn ist das Ergebnis optisch nicht so überzeugend wie beim linken Kleinhirn. Dies wird weiter unten bei einer Betrachtung mit quantitativen Kriterien

Para.	k_{12}	k_{21}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.027	0.099	0.068	1189.2
SD	0.012	0.024	0.034	36.0
Lauf 2	0.027	0.099	0.068	1189.2
SD	0.012	0.025	0.034	36.0
Lauf 3	0.027	0.099	0.068	1189.2
SD	0.012	0.025	0.034	36.0
Lauf 4	0.027	0.099	0.068	1189.2
SD	0.012	0.024	0.034	36.0
Lauf 5	0.027	0.099	0.068	1189.1
SD	0.012	0.024	0.034	36.0

TabelleA.7: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 2-Kompartiment Modells. ROI Kleinhirn rechts.

Para.	k_{12}	k_{21}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.031	0.130	0.085	1411.4
SD	0.013	0.030	0.041	27.6
Lauf 2	0.031	0.130	0.085	1411.4
SD	0.013	0.030	0.041	27.6
Lauf 3	0.031	0.130	0.085	1411.4
SD	0.013	0.030	0.041	27.6
Lauf 4	0.031	0.130	0.085	1411.4
SD	0.013	0.030	0.041	27.6
Lauf 5	0.042	0.155	0.000	13595.3
SD	0.137	0.275	0.401	265.9

TabelleA.8: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 2-Kompartiment Modells. ROI Kleinhirn links.

deutlich.

In den Tabellen A.9 und A.10 sind die Ergebnisse der Parameterschätzung dargestellt, wenn für den frontalen Kortex die Modellbeschreibung auf ein 2-Kompartiment Modell vereinfacht wird. Die Ergebnisse sind wieder stabil, der Parameter CBV nimmt allerdings in allen Läufen entweder den Wert der unteren Schranke ($CBV = 0$) oder der oberen Schranke ($CBV = 0.1$) an.

Die Abbildungen A.14 und A.15 zeigen die Datenpunkte und den Fit für ein 2-Kompartiment Modell bei den Daten aus dem frontalen Kortex. Man erkennt in beiden Abbildungen einen deutlichen Unterschied zwischen Daten und Fit-ergebnis. Ein 2-Kompartiment Modell reicht zur Modellierung der Daten nicht aus.

Die aufgrund der numerischen Ergebnisse der Parameterschätzung und der zu-

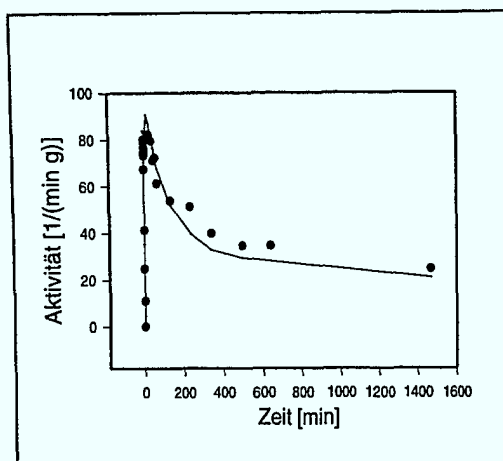


Abbildung A.12: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 2-Kompartiment Modell. ROI Kleinhirn rechts.

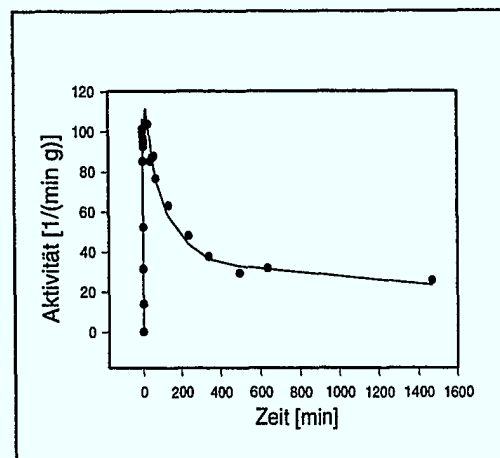


Abbildung A.13: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 2-Kompartiment Modell. ROI Kleinhirn links.

Para.	k_{12}	k_{21}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.006	0.096	0.000	33486.5
SD	0.040	0.350	0.875	1012.8
Lauf 2	0.005	0.090	0.100	7542.0
SD	0.008	0.081	0.195	228.1
Lauf 3	0.005	0.090	0.100	7542.0
SD	0.008	0.080	0.195	228.1
Lauf 4	0.005	0.090	0.100	7542.0
SD	0.008	0.081	0.195	228.1
Lauf 5	0.005	0.090	0.100	7542.0
SD	0.008	0.081	0.195	228.1

Tabelle A.9: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 2-Kompartiment Modells. ROI frontal rechts.

gehörigen Abbildungen erfolgte qualitative Beurteilung wurde durch eine quantitative Analyse mit Hilfe des Schwarz-Kriterium (SK) und Akaike-Kriteriums (AK) (vgl. Abschnitt 4.3, Gleichungen 4.64 bzw. 4.65) ergänzt. Tabelle A.11 gibt die entsprechenden Werte an. Es wird jeweils der Parametersatz mit der kleinsten Qualitätsfunktion betrachtet.

Ein kleinerer Wert bedeutet sowohl beim Akaike- als auch beim Schwarz-Kriterium eine bessere Übereinstimmung von Modell und Daten.

Für das Kleinhirn rechts ergibt sich somit ein 3-Kompartiment Modell, während die Daten des linken Kleinhirns am günstigsten mit einem 2-Kompartiment Modell beschrieben werden. Die beiden frontalen Regionen lassen sich nach

Para.	k_{12}	k_{21}	CBV	χ^2
Lauf 1	0.005	0.088	0.100	7953.4
SD	0.008	0.085	0.206	155.6
Lauf 2	0.005	0.088	0.100	7953.4
SD	0.008	0.086	0.206	155.6
Lauf 3	0.005	0.088	0.100	7953.4
SD	0.008	0.085	0.206	155.6
Lauf 4	0.005	0.088	0.100	7953.4
SD	0.008	0.085	0.206	155.6
Lauf 5	0.006	0.095	0.000	33682.2
SD	0.042	0.356	0.881	658.9

Tabelle A.10: Ergebnisse der Parameterschätzung eines 2-Kompartment Modells. ROI frontal links.

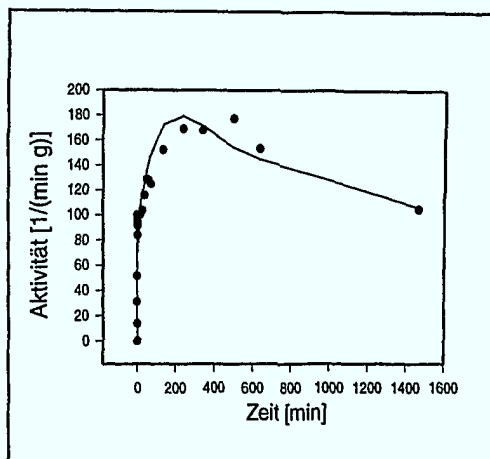


Abbildung A.14: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 2-Kompartment Modell. ROI frontal rechts.

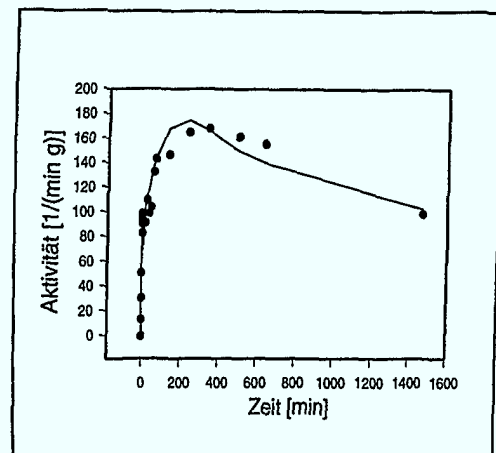


Abbildung A.15: Meßdaten und Ergebnis der Parameterschätzung bei einem 2-Kompartment Modell. ROI frontal links.

Tabelle A.11 am günstigsten mit einem 3-Kompartment Modell beschreiben.

Nimmt man das Kleinhirn als frei von Rezeptoren an, so kann es als Referenzgewebe verwendet werden. Bei der Auswertung der Daten für das Kleinhirn rechts mit einem 3-Kompartment Modell wurde ein Parametersatz gefunden, der eine kleine Qualitätsfunktion hatte und bei dem die Standardabweichungen nicht sehr groß war (Lauf 6). Nimmt man die Ratenkonstanten, die dort für k_{32} und k_{23} gefunden wurden, als Parameter für die nichtspezifische Bindung an, so kann man sie bei der Bestimmung der Parameter eines 4-Kompartment Modells für die rezeptorhaltige frontale Region für k_{42} bzw. k_{32} einsetzen und festhalten.

Modell	$(\chi^2)^a$	AK	SK
Kleinhirn rechts			
2-Komp.	36.0	109.92	114.02
3-Komp.	24.0	102.16	109.00
Kleinhirn links			
2-Komp.	27.6	101.58	105.68
3-Komp.	24.0	102.16	109.00
Region frontal rechts			
2-Komp.	228.1	163.46	167.57
3-Komp.	21.8	99.38	106.21
4-Komp.	21.8	103.38	112.95
Region frontal links			
2-Komp.	155.6	152.37	156.47
3-Komp.	22.1	99.77	106.61
4-Komp.	22.1	103.77	113.34

^aEs wird der skalierte Wert für χ^2 angegeben. Dieser wird auch bei der Berechnung der Werte für die Kriterien angewendet. Die Verwendung des gleichen Wertes für die Skalierung ist für die Vergleichbarkeit der Modelle notwendig.

TabelleA.11: Quantitative Beurteilung der Modelle für die einzelnen betrachteten Regionen. Es wird der jeweils beste Wert der Qualitätsfunktion und der Wert des Schwarz- bzw. Akaike-Kriteriums angegeben.

Die Ergebnisse entsprechender Läufe werden hier nicht gezeigt. Es wurden für die beiden frontalen Regionen die gleichen Ergebnisse für die Qualitätsfunktion wie mit dem 3-Kompartiment Modell erzielt. Speziell für den Parameter k_{32} wurde ein Variationskoeffizient von etwa 750% gefunden. Die Bewertung mit dem Akaike- und dem Schwarz-Kriterium liefert ein identisches Ergebnis wie beim 3-Kompartiment Modell. Die Zahl der aus den Daten geschätzten Parameter ist in beiden Fällen identisch.

A.4 Diskussion

Die Ergebnisse der Parameterschätzung zeigen, daß sich die Daten der Dextemidmessung mit Kompartimentmodellen beschreiben lassen. Eine Identifizierung der Modellparameter war aber aus den Meßdaten nicht möglich.

Für das Kleinhirn stellte sich für die ROI auf der linken Seite ein 2-Kompartiment Modell als ausreichend heraus. Das rechte Kleinhirn ließ sich am günstigsten mit einem 3-Kompartiment Modell beschreiben. Dieses uneinheitliche Ergebnis macht die Verwendung des Kleinhirns als rezeptorfremde Referenzregion schwierig. Der Einsatz der Werte für die nichtspezifische Bin-

dung aus dem rechten Kleinhirn brachte für die Schätzung der Parameter der spezifischen Bindung (k_{32} und k_{23}) keine hinreichende Verbesserung.

Die Analyse der Daten aus der frontalen kortikalen ROI ergab für beide Seiten ein Modell, das mindestens drei Kompartimente umfaßt. Das 2-Kompartiment Modell war nicht in der Lage, die Meßdaten zu beschreiben. Ein 4-Kompartiment Modell brachte gegenüber dem 3-Kompartiment Modell keine Vorteile hinsichtlich der erzielten Werte der Qualitätsfunktion. Auch das Schwarz- und das Akaike-Kriterium lehnten das 4-Kompartiment Modell ab. Dies bedeutet nicht, daß das 4-Kompartiment Modell die physiologischen Verhältnisse nicht wiedergibt, sondern daß die Meßdaten sind nicht so komplex sind, daß das 4-Kompartiment Modell zu ihrer Beschreibung nötig wäre.

Auch beim 3-Kompartiment Modell waren die entscheidenden Parameter k_{32} und k_{23} , die die spezifische Bindung beschreiben, nicht stabil aus den Daten zu bestimmen. Dies wurde sowohl an der Streuung der erzielten Werte als auch aus der lokalen Bestimmung des Vertrauensbereichs der Parameter deutlich.

Eine Möglichkeit, die nichtspezifische Bindung des Dexetomid zu erfassen, liegt im Einatz von [^{123}]I-Iodo-Levetomid. Levetomid ist das Stereoisomer zu Dexetomid. Es weist die gleichen Transporteigenschaften wie Dexetomid auf, nur die Affinität für eine spezifische Bindung ist deutlich geringer [MGMF⁺93].

Entsprechende Messungen werden am Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich vorbereitet. Die Identifizierbarkeit der Modellparameter soll zuvor an simulierten Daten überprüft werden. Die Zeitaktivitätskurven werden aus verschiedenen angenommenen Ratenkonstanten berechnet und anschließend mit einem Rauschen überlagert. Durch eine Parameterschätzung anhand dieser simulierten Daten soll die Identifizierbarkeit der physiologischen Parameter aus entsprechenden Messungen mit dem Tracer überprüft werden.

Forschungszentrum Jülich



Jül-3720
Dezember 1999
ISSN 0944-2952