

مدل سازی سینتیک ردیاب و استخراج منحنی های فعالیت زمانی در پرتونگاری با نشر پوزیترون برای افزایش دقت در تشخیص نواحی سرطانی

محمد رضا مرغوب کار^۱، مصطفی سفیدگر^{۲*}، مصطفی مافی^۱، مجید سلطانی^۳

^۱گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

^۲گروه مهندسی مکانیک، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

^۳دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

^۴دانشکده رادیولوژی و علوم رادیولوژیستی، دانشگاه علوم پزشکی، دانشگاه جان هاپکینز، بالتیمور، امریکا

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۱ آبان ۱۳۹۵

بازنگری: ۱۰ تیر ۱۳۹۶

پذیرش: ۱۱ تیر ۱۳۹۶

ارائه آنلاین: ۲ مرداد ۱۳۹۶

کلمات کلیدی:

پرتونگاری با نشر پوزیترون

سینتیک ردیاب

مدل سازی بخشی

نمودار فعالیت زمانی

اف-دی-جی (فلور ۱۸)

چکیده: یکی از کارآمدترین روش های تشخیص سرطان، پرتونگاری با نشر پوزیترون است. در این روش یک ماده پرتوزا (گسیل کننده پوزیترون) که ردیاب نامیده می شود به بدن بیمار تزریق شده و دستگاه پرتونگاری با استفاده از پرتوهای گسیل شده از ردیاب موجود در بدن تصویر برمی دارد. این روش علی رغم مزایایی که در تشخیص سرطان دارد هرگاه به صورت کیفی استفاده شود باعث ایجاد خطا در تشخیص صحیح می گردد. در این مقاله از روش کمی مبتنی بر معادلات ریاضی برای تشخیص نواحی سرطانی براساس تصاویر به دست آمده استفاده شده است. مدل ریاضی مورد استفاده مبتنی بر مدل های سینتیک چند بخشی است. به منظور مدل سازی، ردیاب فلو دی اکسی گلوکز (اف-دی-جی) که یکی از معروف ترین ردیاب های در تشخیص سرطان است در نظر گرفته شده است و مدلی سه بخشی برای محاسبه سینتیک ردیاب به کار رفته است. به منظور بررسی صحت روش به کار رفته، نتایج تجربی یک مدل واقعی (تصاویر دینامیک پرتونگاری با نشر پوزیترون یک موش) مورد بررسی قرار گرفته و منحنی های فعالیت زمانی ردیاب در نواحی مختلف به منظور تشخیص ناحیه سرطانی استفاده شده است. نتایج، بیانگر این موضوع است که استفاده از منحنی های فعالیت زمانی ردیاب به دست آمده از مدل سازی، کمک شایانی به تشخیص نواحی سرطانی از بافت های طبیعی خواهد نمود.

۱- مقدمه

با وجود دهه ها تحقیق در زمینه بیولوژی و درمان سرطان، توانایی حال حاضر برای تشخیص و درمان سرطان بسیار محدود است. پیچیدگی تومورها باعث غیر مؤثر و هزینه زا شدن روش های مرسوم برای درمان دارویی آنها گردیده است. به دلیل مشکلات و خطرات روش های آزمایشگاهی، تحقیقات درباره سرطان با روی آوری به روش های محاسباتی آغاز و سبب تحولات اساسی در این حوزه شده است. روش های محاسباتی با به کارگیری مدل های ریاضی درصدد یافتن راهی برای تولید ابزار پیش بینی دقیق با استفاده از پارامترها و اطلاعات تجربی هستند. امروزه مجموعه علوم ریاضی، فیزیک و مکانیک به همراه تحقیقات ژنتیکی درباره سرطان و تشخیص و درمان آن، پنجره جدیدی را به سوی روش های نوین چند رشته ای شامل محاسبات بیولوژی، مهندسی پزشکی و پردازش تصویر گشوده است.

یکی از متداول ترین و کارآمدترین روش های تشخیص سرطان، پرتونگاری با نشر پوزیترون^۱ است که یک روش غیرتهاجمی^۲ و

درون تنی^۳ است؛ یعنی برای مشاهده اندامها نیازی به برداشت نمونه از طریق جراحی نیست و در بدن موجود زنده، قابل اجراست. در این روش تصویربرداری، ابتدا ماده ردیاب^۴ که یک ماده پرتوزا یا همان نشرکننده پوزیترون است به بدن بیمار تزریق می گردد. پس از گذشت مدت زمان لازم برای پخش شدن ردیاب در بدن، بیمار درون دستگاه پرتونگاری قرار گرفته و عمل تصویربرداری آغاز می گردد. وظیفه دستگاه پرتونگاری پوزیترونی، تولید تصاویر قابل تفسیر توسط پزشکان از طریق جذب پوزیترون های منتشر شده از ماده ردیاب موجود در بدن بیمار است.

فلو دی اکسی گلوکز^۵ (یا به اختصار اف-دی-جی) یکی از پرکاربردترین مواد ردیاب مورد استفاده در پرتونگاری با نشر پوزیترون و تنها ردیاب تولید شده در کشور است. این ردیاب با توجه به وجود گلوکز در ساختار خود به خوبی قابلیت نفوذ در بافت های مختلف از جمله بیشتر بافت های سرطانی را دارد و به دلیل مصرف بالای گلوکز بافت های سرطانی، در این نواحی تجمع کرده و همین امر باعث مشاهده میزان بالای پرتوزایی در این مناطق

3 In Vivo

4 Tracer

5 Fludeoxyglucose (FDG)

1 Positron Emission Tomography (PET)

2 Non-Invasive

نویسنده عهده دار مکاتبات: msefidgar@pardisiu.ac.ir

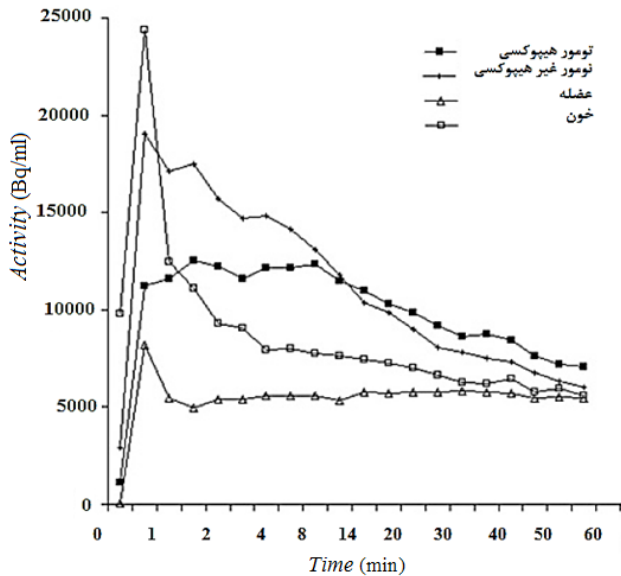


Fig. 1. Time activity curve for some different tissue

شکل ۱: منحنی فعالیت زمانی برای چند بافت مختلف [۳]

داد [۷ و ۱۱].

در طی سال‌های اخیر تحقیقات زیادی روی مدل‌سازی سینتیک رادیاب‌های مختلف و مدل‌سازی بخشی انجام شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به کارهای بنتورکیا و حبیب زایدی [۹] در خصوص انجام مدل‌سازی برای مواد رادیاب آب و فلو دی اکسی گلوکز، ایوان موریس و همکاران [۶] در زمینه بررسی مدل‌های بخشی مختلف، راجر گون و همکاران [۱۱] و ریموند موزیک و کورنلیوس [۷] در زمینه توسعه کدهای نرم‌افزاری برای حل معادلات دیفرانسیل مربوط به مدل بخشی، هیروشی واتاب و همکاران [۸]، اشمیت و تورکهایمر [۱۲] و ریچارد کارسون و همکاران [۱۳] در زمینه استفاده از مدل‌های چند بخشی اشاره نمود. پاول توفتس [۱۴] به بررسی میزان غلظت ماده رادیاب در بافت‌های مختلف پرداخته و در این زمینه از منحنی‌های فعالیت زمانی بهره جسته است. به‌رغم تحقیقات فراوان انجام شده روی مدل‌سازی سینتیک رادیاب، موضوع استفاده از منحنی‌های فعالیت زمانی در راستای افزایش دقت در تشخیص نواحی مبتلا به سرطان در منابع در دسترس، مورد غفلت قرار گرفته و به طور جامع به آن پرداخته نشده است. گرین و همکاران [۱۵] و فنگ و همکاران [۱۶] در کارهای خود به استفاده از منحنی فعالیت زمانی اشاره نموده‌اند، ولی نحوه استخراج منحنی فعالیت زمانی مبتنی بر استفاده از داده‌های تصویر دینامیک و اعتبارسنجی آن از طریق نمونه‌برداری است. حال آن‌که در پژوهش حاضر روش استخراج منحنی فعالیت مبتنی بر مدل‌سازی بخشی بوده و از روش نمونه برداری و تصاویر دینامیک برای اعتبارسنجی نتایج بهره گرفته شده است. در این پژوهش سعی بر آن است که گامی در جهت برطرف نمودن خلأ موجود در استخراج منحنی فعالیت زمانی بدون استفاده از داده‌های دینامیک و نمونه‌برداری برداشته شود.

می‌گردد و سبب می‌شود نواحی سرطانی در تصاویر حاصل از پرتونگاری با نشر پوزیترون روشن‌تر از سایر نواحی دیده شوند [۱].

دیده شدن نواحی روشن در تصاویر پرتونگاری با نشر پوزیترون می‌تواند علل دیگری نیز داشته باشد. از جمله این علل می‌توان به تجمع رادیاب در محل‌هایی اشاره کرد که مایعات طبیعی بدن در آن‌ها حضور دارند (مانند مثانه یا غدد بزاقی). علت دیگر می‌تواند مصرف بالای مواد غذایی توسط یک بافت طبیعی باشد [۲ و ۳]. به همین دلیل، برای حصول اطمینان از سرطانی بودن بافت، وجود یک معیار علاوه بر تصاویر پرتونگاری پوزیترونی تجاری (که عموماً تصاویر استاتیک تولید می‌نمایند) ضروری است. این معیار می‌تواند منحنی فعالیت زمانی^۱ پرتودهی رادیاب در بافت مورد مطالعه باشد [۴].

منحنی‌های فعالیت زمانی در واقع نشانگر میزان پرتودهی ماده رادیاب بر حسب زمان در منطقه مورد علاقه^۲ هستند. این منحنی‌ها از الگوی نمایی پیروی می‌کنند. از آن‌جا که میزان نفوذ ماده رادیاب در بافت‌های مختلف، متفاوت است، منحنی‌های فعالیت زمانی بسته به این که در چه ناحیه‌ای از بدن استخراج شده‌اند، رفتارهای متفاوتی بروز می‌دهند. به عنوان مثال در شکل ۱ منحنی فعالیت زمانی یک رادیاب در چهار بافت مختلف ترسیم شده که دو بافت از آن‌ها، طبیعی بوده و دو بافت دیگر، تومور غیر هیپوکسی و تومور هیپوکسی هستند [۵].

تاکنون محققان برای به دست آوردن منحنی فعالیت زمانی سه روش کلی پیشنهاد کرده‌اند که عبارت‌اند از: ۱- نمونه‌برداری مکرر و اندازه‌گیری غلظت رادیاب ۲- استفاده از داده‌های تصاویر دینامیک ۳- بهره‌گیری از روش‌های مدل‌سازی [۸-۶].

روش شماره ۱ به دلیل آسیب رساندن به نمونه تحت تصویر برداری تنها روی نمونه‌های غیرانسانی و تحقیقاتی قابل اجراء است [۷ و ۹]. روش دوم نیز با توجه به این موضوع که دستگاه‌های پرتونگاری پوزیترونی تجاری عموماً قادر به ارائه تصاویر دینامیک نیستند در ابعاد کاربردی و بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و تنها در امور تحقیقاتی قابل استفاده است [۹]. لذا در این تحقیق سعی شده با استفاده از روش مدل‌سازی چند بخشی، یک روش تکمیلی برای بررسی سینتیک ماده رادیاب ارائه شود.

سینتیک یک ماده در یک سیستم بیولوژیکی عبارت است از توزیع زمانی و مکانی آن ماده در سیستم مورد نظر. سینتیک، نتیجه تعدادی وقایع پیچیده شامل دینامیک گردش خون، انتقال ماده به سلول‌ها و مصرف آن است [۸]. هدف وقایع سینتیکی شکل‌دهنده متابولیسم یک ماده، نگه‌داشتن مقدار ماده در یک سطح مشخص در اجزای مختلف سیستم است [۱۰]. با استفاده از نتایج مدل‌سازی سینتیک رادیاب با استفاده از مدل‌های بخشی، می‌توان دید بهتری از میزان تجمع آن در بافت‌های مختلف به دست آورد و با بررسی روند نفوذ آن به بافت‌های مختلف، دقت تشخیص نواحی سرطانی را افزایش

- 1 Time Activity Curve(TAC)
- 2 Region of Interest(ROI)

۲- مواد و روش

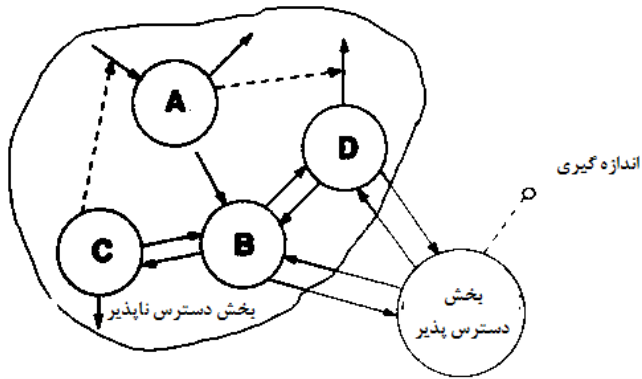


Fig. 2. Dividing the system into separate sections and assigning an accessible section

شکل ۲: تقسیم سیستم به بخش‌های مجزا و اختصاص یک بخش دسترس پذیر

باشند، تریسی^۵ می‌نامند. بنابراین آنچه در یک بخش موجود است یا ماده ردیاب است و یا تریسی (خواه تریسی تنها یک ماده مانند پلاسمای خون باشد و یا ترکیبی از چند ماده که به طور طبیعی در بدن یافت می‌شوند مانند پروتئین‌ها، هورمون‌ها و...). در مدل‌سازی سینتیک ردیاب، معادلات بقای جرم برای ردیاب و تریسی نوشته می‌شود. تفاوت سیستم ردیاب و تریسی در این است که در سیستم تریسی تولید ماده چه در بخش‌های دسترس‌پذیر و چه در بخش‌های دسترس‌ناپذیر می‌تواند روی دهد، ولی ورود ماده از خارج وجود ندارد، ولی در سیستم ردیاب صرفاً ورود ماده از خارج به بخش دسترس‌پذیر روی می‌دهد و بدیهی است که تولید ماده ردیاب در بدن رخ نمی‌دهد. چنان‌که خواهیم دید، ارتباط معادلات مربوط به سیستم‌های ردیاب و تریسی، به وسیله شرط تفکیک‌ناپذیری ردیاب و تریسی میسر گشته و منجر به تولید دستگاه معادلات توصیف‌کننده کل سیستم می‌گردد.

مواد ردیاب معمولاً ایده‌آل فرض می‌شوند [۶]. یک ردیاب ایده‌آل ماده‌ای است که خواص زیر را دارا باشد:

۱. توسط یک شناساگر قابل شناسایی باشد؛
 ۲. ورود آن به سیستم ایجاد اختلال نکند؛
 ۳. با توجه با خواص سیستم، ردیاب و تریسی تفکیک‌ناپذیر باشد
- شرط اول به این معناست که روشی باید وجود داشته باشد که با آن مقدار ردیاب در یک نمونه، قابل اندازه‌گیری کمی باشد. دستگاه‌های تصویربرداری وظیفه برآورده نمودن شرط اول را بر عهده دارند. مفهوم شرط دوم این است که ورود ردیاب به سیستم، اثری بر فرایندهای متابولیکی در حال انجام که مشخص‌کننده سیستم مورد مطالعه هستند، نداشته باشد. این نیاز معمولاً با ورود مقدار بسیار کمی از ردیاب در مقایسه با مقدار تریسی موجود و این ادعا که این اغتشاش کوچک مزاحمتی برای سیستم ایجاد نمی‌کند، برآورده می‌شود. شرط سوم بدین معناست که سیستم مورد مطالعه قادر به تشخیص بین ردیاب و تریسی نیست و هر دو در جریان فرایندهای مشابهی با احتمال برابر قرار می‌گیرند و احتمال اینکه ماده ردیاب تحت یک فرایند

در تحقیق حاضر، به منظور اعتبارسنجی و برآورد میزان دقت روش مدل‌سازی بخشی ارائه شده، از نتایج تجربی در دسترس بر روی یک موش استفاده شده است [۱۷]. در آزمایش تجربی انجام شده بر روی موش، سه ناحیه در بدن نمونه، مورد مطالعه قرار گرفته که یکی از این نواحی دارای بافت سرطانی است. نمونه مورد مطالعه، یک موش آزمایشگاهی به وزن ۲۰۰ گرم است و ماده ردیاب فلو دی‌اکسی گلوکز (F۱۸) با دوز ۵ mCi به بدن نمونه، تزریق شده است. تصاویر تهیه شده از نمونه توسط دستگاه میکرو-پت^۱ به دست آمده‌اند و از نوع تصاویر دینامیک‌اند [۱۷].

همان‌طور که در مقدمه ذکر شد در این تحقیق، به منظور مدل‌سازی بیولوژیکی، از روش مدل سینتیک چند بخشی استفاده می‌شود. در مدل‌سازی سینتیک چند بخشی، سیستم مورد مطالعه به تعداد محدودی بخش مجزا تقسیم می‌گردد و هر بخش عبارت است از مقداری ماده که از نظر سینتیکی همگن^۲ و کاملاً مخلوط^۳ باشد [۱۸].

در یک مدل چند بخشی، بین بخش‌ها می‌تواند تبادل ماده وجود داشته باشد و یا ماده در یک بخش مصرف گردد. ماده همچنین می‌تواند در یک بخش تولید شود که در مقاله حاضر سینتیک ماده ردیاب مورد بررسی قرار می‌گیرد و این ماده از خارج به سیستم وارد می‌شود و قابل تولید در بدن نیست، لذا موضوع تولید آن مطرح نیست.

در روش مدل‌سازی بخشی، حداقل یکی از بخش‌ها باید دسترس‌پذیر^۴ باشد، یعنی بتوان مقدار یا غلظت ماده مورد نظر را در آن بخش از طریق اندازه‌گیری به دست آورد. بخش دسترس‌پذیر در بیشتر تحقیقات، پلاسمای خون در نظر گرفته می‌شود [۶].

در تحقیق حاضر نیز از آنجا که ردیاب مستقیماً به رگ بیمار تزریق می‌گردد و از طریق گردش خون به نقاط مختلف بدن می‌رسد، پلاسمای به عنوان بخش دسترس‌پذیر در نظر گرفته می‌شود. قسمت دسترس‌ناپذیر سیستم نیز چنانچه در شکل ۲ مشاهده می‌شود، به بخش‌های مجزا تقسیم می‌گردند و پارامتر-های مجهول در قسمت دسترس‌ناپذیر با استفاده از اطلاعات بخش دسترس‌پذیر و با استفاده از مدل‌سازی به دست می‌آیند. در این تحقیق، پارامتر مورد نظر، غلظت ماده ردیاب است که از طریق مدل‌سازی در مناطق مورد بررسی به دست می‌آید.

موادی که در یک بخش وجود دارند را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: ردیاب (که از خارج به بدن تزریق می‌گردد) و موادی که به صورت طبیعی در بدن موجود هستند مانند پلاسمای خون. لذا برای تشریح مدل‌سازی سینتیک با استفاده از مدل بخشی، در کنار مفهوم ردیاب نیاز به تعریف یک مفهوم دیگر نیز داریم. این مفهوم مربوط به موادی است که به طور طبیعی در بدن وجود دارند. این مواد را فارغ از این‌که در انواع مختلف و یا تنها از یک نوع

- 1 Micro-PET
- 2 Kinetically homogenous
- 3 Well mixed
- 4 Accessible pool

مقادیر ورودی و خروجی یعنی U و F در سیستم تریسی می‌گردد و به همین دلیل در رابطه (۱) تغییرات جرم برابر صفر است. در این رابطه، M نماد جرم ماده موجود در یک بخش است. در سیستم تریسی کمیت مورد نظر معمولاً غلظت است که طبق معادله (۳) تعریف می‌شود:

$$C = \frac{M}{V} \quad (3)$$

در رابطه (۳)، V نماد حجم است که برای سیستم تریسی و ردیاب، ثابت و برابر است. تنها با داشتن مقدار C نمی‌توان شارهای U و F را تخمین زد و لذا برای تخمین این مقادیر، نیاز به استفاده از ردیاب است. رابطه (۴) بقای جرم برای یک بخش سیستم ردیاب را بیان می‌کند:

$$\frac{dm(t)}{dt} = u(t) - f(t) \quad (4)$$

در رابطه (۴)، $m(t)$ نماد جرم ردیاب موجود در یک بخش، $u(t)$ ورودی و $f(t)$ خروجی بخش هستند. در این رابطه، در زمان شروع آزمایش، مقدار ردیاب موجود در سیستم برابر صفر است. بنابراین شرط اولیه به این صورت خواهد بود:

$$m(0) = 0 \quad (5)$$

چنان‌که در روابط فوق مشهود است، معادلات مربوط به ردیاب وابسته به زمان هستند؛ چرا که مقدار ردیاب درون سیستم با زمان تغییر می‌کند. حلقه ارتباط سیستم ردیاب و تریسی از شرط تفکیک‌ناپذیری این دو ناشی می‌شود. طبق این شرط، احتمال وجود ردیاب در ماده خروجی از یک بخش برابر با احتمال وجود ردیاب در این بخش است. احتمال وجود ردیاب در هر بخش، برابر با نسبت جرم ردیاب به کل جرم بخش (شامل ردیاب و تریسی) است. این موضوع را می‌توان به زبان ریاضی به صورت زیر بیان نمود [۱۰]:

$$\frac{f(t)}{F + f(t)} = \frac{m(t)}{M + m(t)} \quad (6)$$

با مرتب کردن رابطه (۶) خواهیم داشت:

$$f(t) = \frac{F}{M} m(t) \quad (7)$$

با جایگذاری $f(t)$ به دست آمده از رابطه (۷) در رابطه (۴) داریم:

$$\frac{dm(t)}{dt} = u(t) - \frac{F}{M} m(t) \quad (8)$$

ثابت k به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$k = \frac{F}{M} \quad (9)$$

قرار گیرد دقیقاً برابر با احتمال قرار گرفتن تریسی تحت همان فرایند است [۱۶]. طرحواره سیستم‌های تریسی و ردیاب در شکل‌های ۳ و ۴ نشان داده شده‌اند. در این طرحواره‌ها یک سیستم شامل دو بخش و هر بخش شامل دو ماده نشان داده شده و پیکان‌ها بیانگر ورود یا تولید، خروج یا مصرف و انتقال ماده بین بخش‌ها است.

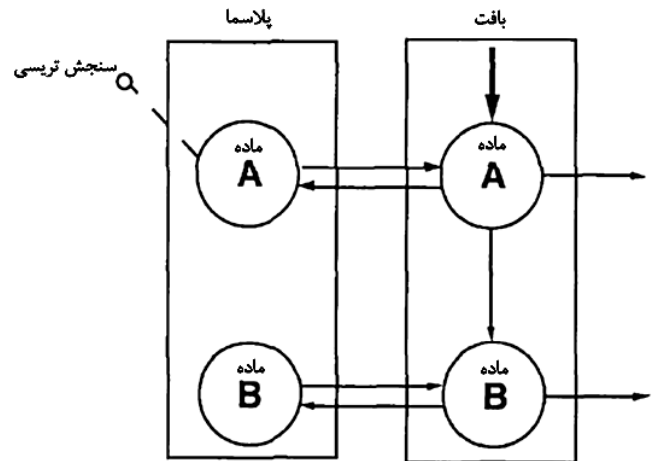


Fig. 3. A tracee system

شکل ۳: سیستم تریسی [۱۰]

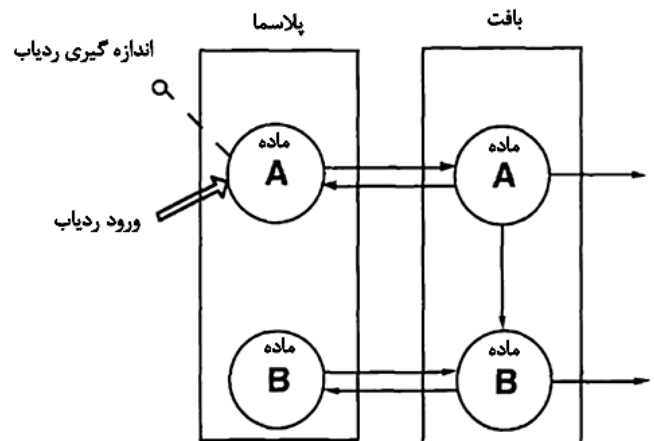


Fig. 4. A tracer system

شکل ۴: سیستم ردیاب [۱۰]

در سیستم تریسی، اصل بقای جرم برقرار است. اصل بقای جرم برای یک بخش منفرد از تریسی به صورت زیر است:

$$\frac{dM(t)}{dt} = U - F = 0 \quad (1)$$

$$M(t) = M = \text{Constant} \quad (2)$$

همان‌گونه که در قسمت قبل نیز اشاره گردید فرآیندهای سینتیکی طبیعی بدن به نحوی رخ می‌دهند که همواره مقدار مواد موجود در یک بخش در سطح ثابتی نگه داشته شوند. این پدیده بیولوژیکی باعث برابر بودن

بنابراین:

معادله (۱۱) برای این مدل سه بخشی به صورت معادلات (۱۳) خواهد

بود:

$$\begin{cases} \frac{dm_1}{dt} = -(k_2 + k_3)m_1 + k_4m_3 + K_1m_p \\ \frac{dm_2}{dt} = k_2m_1 \\ \frac{dm_3}{dt} = -k_3m_3 + k_4m_1 \end{cases} \quad (13)$$

برای مرتبط ساختن غلظت ردیاب در هر بخش با میزان پرتودهی، فعالیت ویژه ماده ردیاب در زمان t به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$c_i(t) = \frac{m_i(t)}{V_i} \quad (14)$$

$$A(t) = A^0 \exp(-dt) \quad (15)$$

نماد A^0 مربوط به فعالیت ویژه در زمان صفر یا همان تعداد واپاشی^۱ اتم فلور در یک ثانیه است و پارامتر d ثابت نابودی ردیاب است که به صورت رابطه (۱۶) تعریف می‌شود:

$$d = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \quad (16)$$

که $T_{1/2}$ نیمه عمر ردیاب است.

کل پرتودهی ردیاب در یک سیستم بخشی به وسیله رابطه (۱۷) به غلظت مرتبط می‌شود [۶]:

$$A_{tot}(t) = \sum W_i A(t) c_i(t) \quad (17)$$

W_i وزن بخش i ام است. برای حل معادلات و استخراج نتایج در مقاله حاضر از نرم افزار کامکت^۲ استفاده شده است که ابزاری برای مدل سازی چند بخشی و تحلیل سینتیک^۳ است و کدهای آن تحت نرم افزار متلب^۴ توسعه یافته‌اند [۱۵].

کامکت یک ابزار طراحی شده برای نرم افزار متلب است که برای تحلیل مدل های بخشی برای کاربردهای پزشکی هسته‌ای و تصویر برداری PET و SPECT^۵ مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کامکت را می‌توان متصل کننده مدل سازی بخشی و تصویر برداری پزشکی دانست. گرچه بسته‌های نرم افزاری متنوعی برای پردازش تصاویر

$$\frac{dm(t)}{dt} = u(t) - km(t) \quad (10)$$

معادله بالا یک معادله دیفرانسیل خطی با ضرایب ثابت است که رابطه بین سیستم‌های ردیاب و تریسی تعریف می‌کند و ثابت k منعکس کننده رخدادهای سیستم ردیاب است. در سیستم مورد بررسی، مجهولات مسئله M و F هستند و هدف یافتن آنهاست. برای این امر می‌توان از حل معادله (۱۰) و یافتن k بهره جست. لازم به ذکر است که $u(t)$ ورودی ردیاب است که تابع آن، معلوم است.

معادلات حاکم بر یک سیستم دارای n بخش با تعمیم رابطه (۱۰) و شرط اولیه آن قابل استخراج هستند [۱۰]. در یک سیستم n بخشی، غلظت ردیاب در هر بخش از سیستم از روابط زیر به دست می‌آید:

$$\frac{dm_i}{dt} = -\sum_{j=0, j \neq i}^n k_{ji} m_j(t) + \sum_{j=0, j \neq i}^n k_{ij} m_j(t) + u_i(t) \quad (11)$$

$$m_i(0) = 0 \quad (12)$$

در معادلات فوق، شماره i بیانگر بخش مورد نظر و k_{ji} بیانگر ثابت نرخ بین بخشی بین دو بخش i و j است. معادله (۱۱) برای یک سیستم n بخشی منجر به تولید n معادله دیفرانسیل معمولی می‌گردد که باید به صورت همزمان حل گردد.

مدل بخشی مورد استفاده در تحقیق حاضر یک مدل سه بخشی است که مدل رایج برای ردیاب فلو دی اکسی گلوکز است [۶]. منظور از سه بخش، بخش‌های دسترس ناپذیر سیستم است. اگرچه بخش دسترس پذیر سیستم که پلاسمای خون است در مدل به فرم یک بخش دیده شده است، ولی از آن جایی که مجهول جدیدی به سیستم معرفی نمی‌کند، این مدل، مدل سه بخشی خوانده می‌شود. ساختار مدل مورد استفاده در تحقیق حاضر در شکل ۵ قابل مشاهده است.

بخش شماره ۱ مربوط به ردیاب آزاد بین خون و بافت است و بخش شماره ۲ مربوط به مقدار ردیابی است که از پلاسمای خون خارج می‌شود، ولی به بافت هدف نمی‌رسد. بخش شماره ۳ نمایانگر بافت هدف است [۱۹].

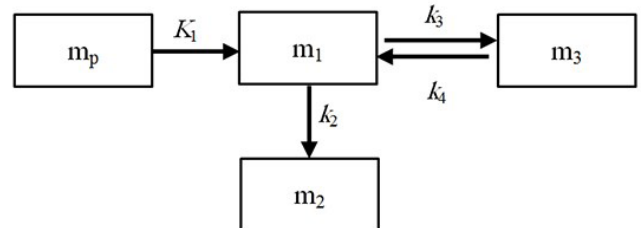


Fig. 5. Three compartments model of FDG
شکل ۵: مدل سه بخشی فلو دی اکسی گلوکز

- 1 disintegration
- 2 COMKAT
- 3 Compartmental Model Kinetic Analysis Tool
- 4 MATLAB
- 5 Single photon Emission Computerized Tomography

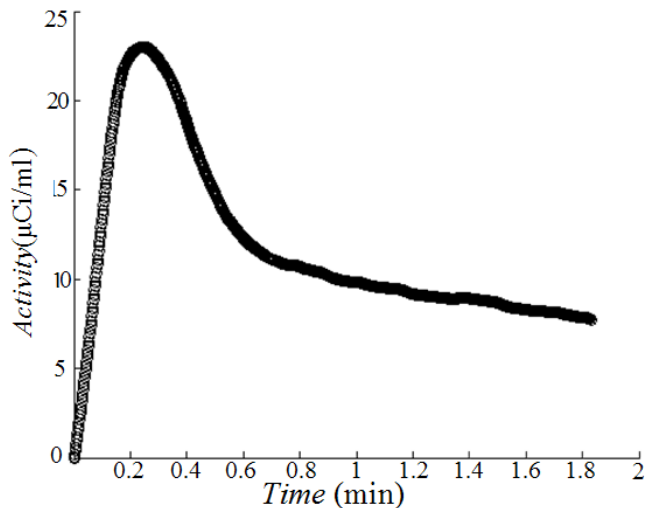


Fig. 6. Measured values of tracer activity in plasma

شکل ۶: مقادیر اندازه گیری شده فعالیت ردیاب در پلاسما [۱۵]

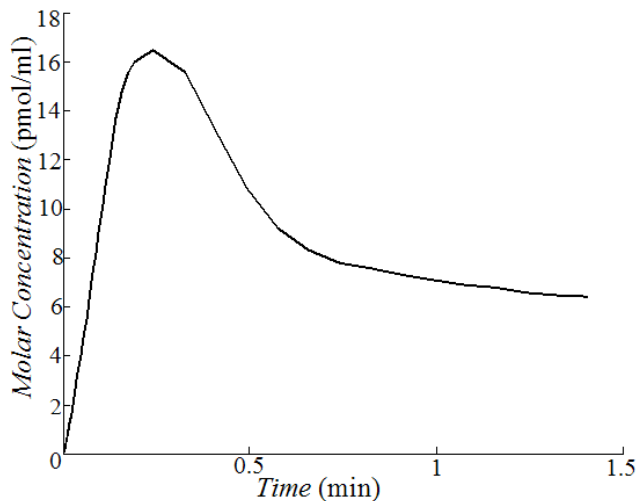


Fig. 7. Input Function

شکل ۷: تابع ورودی سیستم

سه منطقه استخراج شده و مورد مقایسه قرار می‌گیرد. داده‌های تجربی فعالیت زمانی برای این سه منطقه استخراج شده است. این اطلاعات به صورت دایره‌های توخالی در شکل‌های ۹ الی ۱۱ نمایش داده شده است. با توجه به پراکندگی اطلاعات لازم است منحنی که بیان کننده رفتار این اطلاعات است از داده‌ها استخراج شود. منحنی‌ها با خط ممتد در شکل‌های ۹ تا ۱۱ نمودارهای گذارنده شده از داده‌های تجربی هستند. این نمودارها از ابزار برازش منحنی نرم‌افزار کامکت با رعایت اصول عددی و بیولوژیکی به دست آمده است. همان طور که از شکل‌های ۹ و ۱۱ مشخص است رفتار بافت‌های ناحیه ۱ و ۳ با هم متفاوت است، اما اظهار نظر دقیق درباره رفتار هر کدام از نواحی نیازمند داده‌های کیفی است. پارامترهای سینتیک می‌تواند اطلاعات خوبی درباره نوع بافت ارائه دهد. به کمک منحنی‌های تطبیق داده شده و

پزشکی وجود دارند، ولی تعداد کمی از آنها از کاربردهای بی‌نظیر مدل‌سازی بخشی برخوردار هستند. در کامکت می‌توان تصاویر پزشکی را بارگذاری نمود و ROI یا VOI مورد مطالعه را مشخص نمود. برای تصاویر PET می‌توان از کامکت برای استخراج منحنی‌های فعالیت زمانی و تحلیل مدل استفاده نمود. نرم‌افزار کامکت مورد استفاده در این تحقیق، نسخه R3 کامکت می‌باشد که در ژانویه سال ۲۰۰۸ عرضه شده است [۷].

۳- پارامترهای مسئله

۳-۱- تابع ورودی سیستم

در این تحقیق، ورودی سیستم عبارت است از میزان پرتودهی ماده ردیاب موجود در پلاسما خون. میزان پرتودهی با غلظت ماده ردیاب در پلاسما رابطه مستقیم دارد. مقادیر فعالیت مربوط به تابع ورودی که از طریق اندازه‌گیری به دست می‌آیند، در شکل ۶ آورده شده‌اند. داده‌های مورد استفاده در این تحقیق از پایگاه اینترنتی رسمی نرم‌افزار کامکت [۱۵] گرفته شده‌اند. تابع ورودی سیستم از تطابق منحنی^۲ با این داده‌ها با روش برازش خطی^۳ به دست می‌آید. تابع ورودی سیستم در شکل ۷ قابل مشاهده است.

۳-۲- مشخصات ردیاب مورد استفاده

پارامترهای مربوط به ماده ردیاب مورد استفاده در مدل که از مرجع [۲۰] به دست آمده‌اند، در جدول ۱ ارائه شده‌اند:

جدول ۱: مشخصات ردیاب فلو دی اکسی گلوکوز [۲۰]

Table 1. The coefficients k calculated using the compartment model

پارامتر	نشانه	مقدار
نیمه عمر	$T_{1/2}$	۱۱۰ (دقیقه)
فعالیت ویژه در زمان صفر	A^0	370×10^6
وزن مولی ردیاب	---	۱۸۱ (گرم بر مول)

۴- نتایج مدل‌سازی و بحث

در پژوهش حاضر سه منطقه از بدن نمونه (موش) به عنوان منطقه مورد علاقه، تحت بررسی قرار گرفته است (شکل ۸). در تصاویر میکروپت تهیه شده از مناطق مورد علاقه در نمونه مورد بررسی مناطق شماره ۱ و ۳، به صورت روشن مشاهده می‌شوند. پیش از بررسی می‌دانیم که منطقه شماره ۳ دارای بافت سرطانی است و منطقه ۱ بافت طبیعی دارد [۱۵].

برای اثبات کارایی مدل‌سازی بخشی در تمییز نواحی سرطانی از غیرسرطانی در نمونه مورد مطالعه (مناطق ۱ و ۳) و همچنین شناسایی نحوه رفتار این مدل برای نواحی غیرسرطانی که در تصویربرداری تجربی نیز بافت سالم تشخیص داده شده‌اند (منطقه شماره ۲)، نمودار فعالیت زمانی برای این

- 1 Voxel Of Interest
- 2 Curve Fitting
- 3 Linear Interpolation

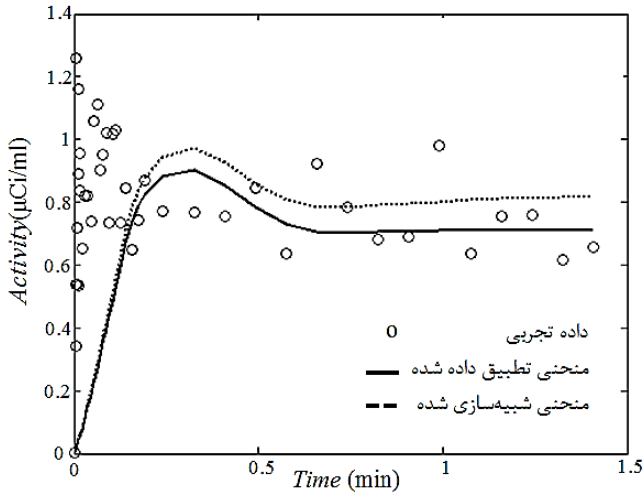


Fig. 10. Time Activity curve in ROI 2

شکل ۱۰: منحنی فعالیت زمانی برای منطقه ۲

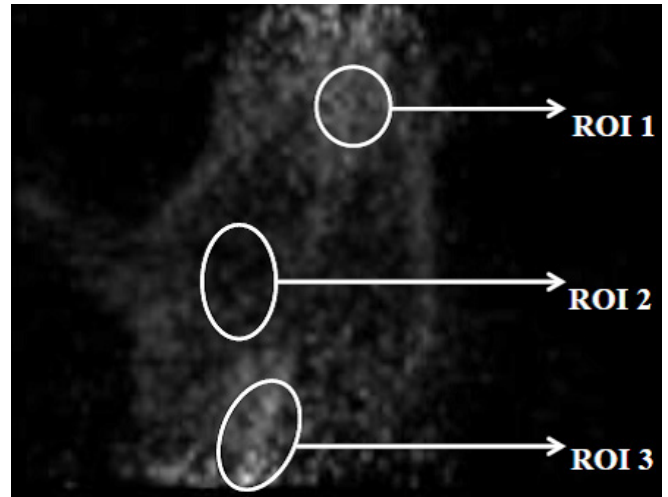


Fig. 8. ROIs on sample

شکل ۸: تصویر نمونه به همراه مناطق مورد بررسی

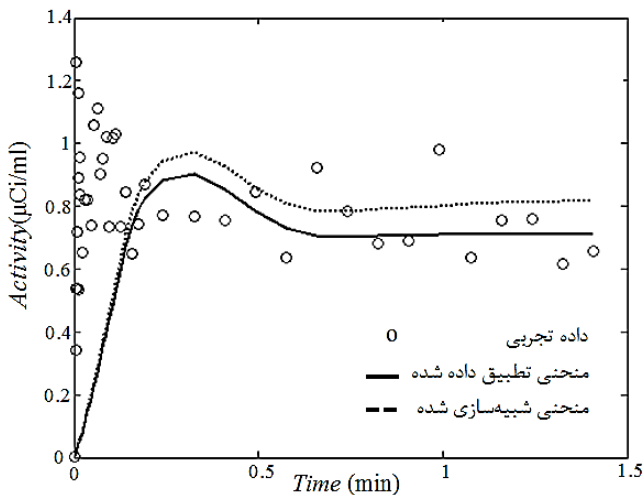


Fig. 11. Time Activity curve in ROI 3

شکل ۱۱: منحنی فعالیت زمانی برای منطقه ۳

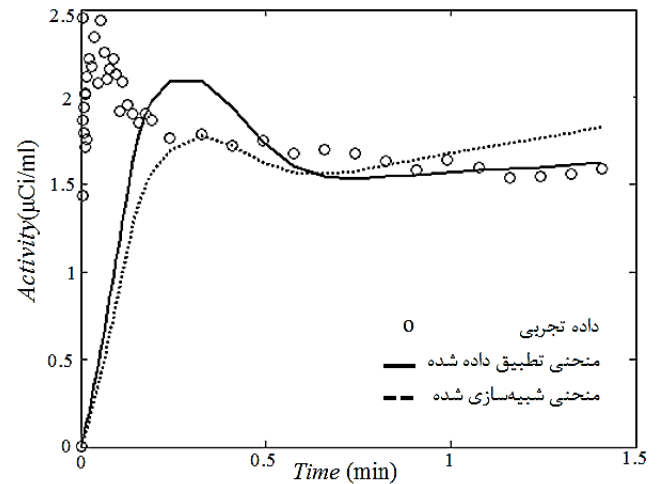


Fig. 9. Time Activity curve in ROI 1

شکل ۹: منحنی فعالیت زمانی برای منطقه ۱

همان گونه که قبلاً اشاره شد در این پژوهش سه منطقه از بدن نمونه مورد بررسی قرار گرفته که تنها یکی از آن‌ها (منطقه شماره ۳) مبتلا به سرطان است. گرچه منطقه شماره ۱ نیز در تصویر به صورت روشن مشاهده می‌شود، اما بررسی منحنی فعالیت زمانی و پارامترهای سینتیک این منطقه بیانگر غیرسرطانی بودن بافت این منطقه است.

همان طور که در بخش مقدمه اشاره شد، تجمع ردیاب در بافت‌های سرطانی به دلیل مصرف بالای گلوکوز در این بافت‌هاست که موجب جذب ماده ردیاب مورد استفاده (که حاوی گلوکوز است) می‌شود. میزان فعالیت در بافت‌های طبیعی و غیرسرطانی پس از رسیدن به حد بیشینه خود تقریباً ثابت می‌شود، ولی در نواحی سرطانی روند فعالیت که وابسته به میزان تمرکز ردیاب در منطقه است، دائماً رو به افزایش است و به ثبات نمی‌رسد. همان طور که از جدول ۲ مشخص است مقدار k_3 و k_4 مربوط به ناحیه ۳ متفاوت از سایر نواحی است. در این ناحیه میزان FDG بازگشتی (k_4) بسیار کم است و این

روش‌های تخمین پارامتر، مقدار سینتیک به دست می‌آید. مقادیر پارامترها در جدول ۲ آورده شده است.

به منظور بررسی صحت نتایج به دست آمده فعالیت زمانی بر اساس تخمین پارامتر و معادلات ۱۳ محاسبه شده و نمودارهای آن در شکل ۹ تا ۱۱ با خطچین (منحنی شبیه‌سازی شده) رسم شده‌اند.

جدول ۲: ضرایب k محاسبه شده با استفاده از مدل چندبخشی

Table 2. The coefficients k calculated using the compartment model

ROI 1		ROI 2		ROI 3	
k_1	0.25	k_1	0.09	k_1	0.79
k_2	$4.27E-5$	k_2	1	k_2	1
k_3	0.99	k_3	$1.5E-6$	k_3	0.32
k_4	0.99	k_4	0.99	k_4	$3.76E-8$

فعالیت کل ردیاب	A_{tot}
غلظت ردیاب در بخش i ام (g/ml)	c_i
ثابت نابودی ردیاب	d
خروج یا مصرف تریسی (g/s)	F
انتقال ردیاب از بخش i ز به j (g/s)	f_{ij}
خروجی ردیاب از بخش i ام (g/s)	f_{0i}
شمارنده بخش	i
شمارنده بخش	j
ثابت نرخ	k
جرم تریسی (g)	M
جرم ردیاب در بخش i ام (g)	m_i
شماره بخش	n
زمان (s)	t
نیمه عمر ردیاب (s)	$T_{1/2}$
تولید تریسی (g/s)	U
نرخ ورود ردیاب به بخش i ام (g/s)	u_j
حجم بخش i ام (ml)	V_i
وزن بخش i ام (N)	W_i

منابع

- [1] T. Mihara, A. Noda, H. Arai, K. Mihara, Brain Adenosine A2A Receptor Occupancy by a Novel A1/A2A Receptor Antagonist, ASP5854, in Rhesus Monkeys: Relationship to Anticataleptic Effect, *J. Nucl. Med.* 49 (7) (2008) 1183–1188.
- [2] B. Ahn and A. Gholamrezanezhad, Physiologic and False Positive Pathologic Uptakes on Radioiodine Whole Body Scan, in *Nucl. Med., INTECH*, (2011).
- [3] P.D. Shreve, Y. Anzai, and R.L. Wahl, Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants, *RadioGraphics* 19 (1) (1999) 61–77.
- [4] M. Marghoubkar et al., Tracer Kinetic Modeling and derivation of Time Activity Curves in order to enhance cancer diagnosis accuracy in PET, in *11th Confrence Med. Phys.*, (2014): p. 525.
- [5] G. Komar, *Imaging of Tumour Microenvironment for The Planning of Oncoiological Therapies Using Positron Emission Tomography*, PhD Thesis, University of Turku, Turku, Finland, *Annales Universitatis Turkuensis D* 1051, 2013.
- [6] E.D. Morris et al., *Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography*, in J.N.B.T.-E.T. Aarsvold (Ed.), *Emiss.*

نشان دهنده این است که در این ناحیه گلوکوز ورودی در حال مصرف است، در حالی که در ناحیه ۱ باوجود بزرگ بودن عدد ورودی با بافت k_1 (روشن بودن ناحیه در تصاویر)، میزان جذب و بازگشت از سلول‌های بافت (k_3 و k_4) تفاوت چندانی ندارد که این موضوع در یکنواخت شدن نمودار فعالیت زمانی خود را نشان می‌دهد.

همان طور که مشخص است پارامترهای سینتیک اطلاعات کافی برای تشخیص نوع بافت فراهم می‌کنند.

۵- جمع بندی

در این تحقیق کارایی منحنی‌های فعالیت زمانی که با استفاده از روش مدل‌سازی سینتیک ماده ردیاب استخراج شده‌اند، در تشخیص و تمییز نواحی سرطانی از بافت‌های طبیعی بدن، مورد ارزیابی و مطالعه قرار گرفته است. برای اعتبارسنجی مدل سه بخشی ارائه شده، از تصاویر میکرو-پت گرفته شده از سه ناحیه در بدن یک موش آزمایشگاهی که یکی از این نواحی دارای بافت سرطانی است، استفاده شده است. ماده ردیاب مورد مطالعه فلو دی‌اکسی گلوکز (F_{18}) با دوز $5mCi$ است. چگونگی رفتار ماده ردیاب در بافت‌های مختلف نمونه مورد مطالعه با استفاده از مدل‌سازی سه بخشی استخراج شد. نتایج مدل‌سازی بیانگر این موضوع است که منحنی‌های فعالیت زمانی ردیاب، کمک شایانی به تشخیص دقیق نواحی سرطانی از بافت‌های طبیعی خواهد نمود.

اگرچه رسم منحنی‌های فعالیت زمانی بدون انجام مدل‌سازی و با استفاده از اندازه‌گیری غلظت ردیاب و یا داشتن تصاویر دینامیک پرتونگاری نیز ممکن است، ولی اهمیت مدل‌سازی زمانی نمایان می‌گردد که در روش‌های اندازه‌گیری مستقیم غلظت ردیاب، نیاز به نمونه‌گیری‌های فراوان از بیمار است. در ضمن باید توجه داشت که معمولاً اغلب بافت‌های هدف، اصولاً برای نمونه‌گیری در دسترس نیستند و یا نمونه‌گیری از آن‌ها، آسیب جدی به بیمار وارد می‌نماید (مانند تومورهای مغزی). از طرفی دستگاه‌های پرتونگاری پوزیترونی تجاری، معمولاً تنها قادر به ارائه تصاویر استاتیک هستند و از روی داده‌های آن‌ها نمی‌توان به منحنی‌های فعالیت زمانی دست یافت و تنها میزان فعالیت در زمان‌های محدود و مشخصی قابل استحصال است که به صورت نقاطی محدود روی صفحه مختصات ظاهر می‌گردند. لذا استفاده از روش مدل‌سازی سینتیک ماده ردیاب به عنوان یک روش تکمیلی در کنار تصاویر حاصل از پرتونگاری پوزیترونی، می‌تواند به تشخیص نواحی سرطانی از بافت‌های طبیعی کمک شایانی نماید. انجام تحقیقات بیشتر روی نمونه انسانی، جهت اثبات کارایی مدل‌سازی سینتیک ردیاب در تشخیص سرطان، به عنوان تحقیقات آتی می‌تواند مدنظر محققان قرار گیرد.

فهرست علائم

A	میزان فعالیت (μCi)
A^0	فعالیت ویژه ردیاب (μCi)

- [14] P.S. Tofts, Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging, *J. Magn. Reson. Imaging* 7 (1) (1997) 91–101.
- [15] L.A. Green et al., Noninvasive methods for quantitating blood time-activity curves from mouse PET images obtained with fluorine-18-fluorodeoxyglucose, *J. Nucl. Med.* 39 (4) (1998) 729–734.
- [16] D. Feng, S.-C. Huang, and X. Wang, Models for computer simulation studies of input functions for tracer kinetic modeling with positron emission tomography, *Int. J. Biomed. Comput.* 32 (2) (1993) 95–110.
- [17] COMKAT Wiki; Accessed 15 June 2014; (n.d.).
- [18] D.H. Anderson, *Compartmental Modeling and Tracer Kinetics*, Springer-Verlag, New York, (1983).
- [19] B.R. Smith, G. Hamarneh, and A. Saad, *Fast GPU Fitting of Kinetic Models for Dynamic PET*, Int. Work. High-Performance Med. Image Comput. Image-Assisted Clin. Interv. Decis. (2010) 1–10.
- [20] H. Jadvar and J.A. Parker, *Clinical PET and PET/CT*, Springer-Verlag, London, (2005).
- Tomogr., Academic Press, San Diego, (2004): pp. 499–540.
- [7] R.F.J. Muzic and S. Cornelius, COMKAT: compartment model kinetic analysis tool, *J. Nucl. Med.* 42 (4) (2001) 636–645.
- [8] H. Watabe et al., PET kinetic analysis—compartmental model, *Ann. Nucl. Med.* 20 (9) (2006) 583–588.
- [9] M. Bentourkia and H. Zaidi, Tracer Kinetic Modeling in PET, *PET Clin.* 2 (2) (2007) 267–277.
- [10] G.T. Cobelli, Claudio, David Foster, *Tracer Kinetics In Biomedical Research*, (2002).
- [11] R.N. Gunn et al., Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22 (12) (2002) 1425–1439.
- [12] K.C. Schmidt and F.E. Turkheimer, Kinetic modeling in positron emission tomography, *Q. J. Nucl. Med.* 46 (1) (2002) 70–85.
- [13] M.N.M. R. E. Carson, P.E. Valk, D.L. Bailey, D.W. Townsend, *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice*, (2005).

برای ارجاع به این مقاله از عبارت زیر استفاده کنید:

Please cite this article using:

M. R. Marghoubkar, M. Sefidgar, M. Mafi, M. Soltani, Tracer Kinetic Modeling and Derivation of Time Activity Curves in Positron Emission Tomography in order to Enhance Accuracy in Cancerous Regions Diagnosis, *Amirkabir J. Mech.*

Eng., 50(4) (2018) 813-822.

DOI: 10.22060/mej.2017.12109.5263



