ماهنامه علمى پژوهشى



mme.modares.ac.ir



مقایسه روشهای مختلف ارزیابی کمی نفوذ ردیاب فلوئوردی کسی گلو کز در نواحی با نفوذ کم با استفاده از سیستمهای چند بخشی

 4 مهدی احمدو ند 1 ، مصطفی مافی 2 ، مصطفی سفیدگر ** ، مجید سلطانی

1- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه بینالمللی امام خمینی (ره)، قزوین

2- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه بینالمللی امام خمینی (ره)، قزوین

3-استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پردیس، پردیس

4- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

* پردىس، صندوق پستى sefidgar@pardisiau.ac.ir ،1658174583

چکیدہ	اطلاعات مقاله
امروزه استفاده از مدل بهبود یافته بخشی برای برآورد میزان انتقال ماده ردیاب به سلول یا بافتهای سرطانی، بهطور گستردهای مورد توجه قرار گرفته است. این مدل شامل دو قسمت پیشربینی انتقال ماده از رگ و مدل بخشی برای توصیف متابولیسم موجود در بافت است. پارامترهای مربوط به مدل بخشی که نشان دهنده نرخ انتقال ماده ردیاب بین بخش های مختلف هستند برای محاسبه ثابت نفوذ استفاده مرشود مقدار نفوذ	مقاله پژوهشی کامل دریافت: 29 خرداد 1395 پذیرش: 28 شهریور 1395 باند
ماده ردیاب درحال حاضر ابزار اصلی در تشخیص درست بافتهای سرطانی از نواحی غیرسرطانی است. امروزه اغلب پزشکان به کمک روش استاندارد نفوذ، به بررسی میزان نفوذ ردیاب در نواحی مشکوک به سرطان میپردازند تا بتوانند تشخیصی صحیح از سرطانی یا غیرسرطانی بودن بافت مدینظ، در زماجی مشکوک به سرطان داشته باشند. در تحقیق حاضی برای برای بای این با ایزبار حاصی از بوش های محاسه میزان نفوذ	ارانه در سایت: US ابان 1393 ک <i>لید واژگان:</i> مدل بهبودیافته بخشی مدل گرافیکی پاتلاک
باعت موردنطر در نواحی مسمو ک به سرطن داشته باشد. در کلیف عاصر، برای برای اولیل بار ارزیابی جامعی از روش های مکاشبه میزان نفوذ، جهت ردیاب مبتنی بر نتایج تجربی صورت گرفته است. از روشهای تحلیل گرافیکی پاتلاک و روش استاندارد نفوذ در مقایسه با ثابت نفوذ، جهت پیش بینی میزان نفوذ ردیاب به درون بافت، استفاده شده است. مقایسه نتایج پیش بینی پارامتر نفوذ محاسبه شده از دو روش فوق الذکر با پارامتر	مقدار استاندارد نفوذ مقدار استاندارد نفوذ دستگاه تصویربرداری به همراه نشر پوزیترون
نفوذ بهدست أمده از مدل بهبودیافته بخشی در بافتهای مختلف یک موش صحرایی، بیانگر دقت مناسب روش پاتلاک، در تشخیص صحیح بافتهای سرطانی از نواحی غیرسرطانی می،اشد.	

Comparison of quantitate 18F-FDG uptake methods by using compartmental modeling

Mahdi Ahmadvand¹, Mostafa Mafi¹, Mostafa Sefidgar^{2*}, Majid Soltani³

1- Department of Mechanical Engineering, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

2-Department of Mechanical Engineering, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

3-Department of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

P.O.B. 1658174583, Pardis, Iran, sefidgar@pardisiau.ac.ir

ARTICLE INFORMATION ABSTRACT Nowadays, use of modified compartmental model in order to estimate the transmission of tracer to the Original Research Paper Received 18 June 2016 cells or cancerous tissues is used extensively. The modified compartmental model includes two parts, Accepted 18 September 2016 one to predict the mass transfer from vessels and a compartment to describe metabolism occurring Available Online 26 October 2016 inside the tissue. In the modified compartmental model, the kinetic rate constants can be obtained by estimating the parameters between the compartments. The tracer uptake is the main method used to Keywords: diagnosis of cancerous tissues from other tissues. Today, most physicians use the standard uptake value Modified Compartmental model (SUV) to study the amount of tracer uptake in cancer suspicious regions in order to have a more Patlak graphical analysis standard uptake value accurate recognition of cancerous and normal tissues. In this paper, the comprehensive evaluation of positron emission tomography different uptake methods based on experimental data is performed. The Patlak graphical analysis method and standard uptake value method are used to predict the tracer uptake into the tissue. A comparison between the uptake parameter resulted from the two mentioned methods with the uptake parameter obtained by modified compartmental model in a rat shows the appropriate degree of accuracy of the Patlak method in distinguishing the cancerous tissues from the normal ones

1- مقدمه

این مدلها و ابزارهای متنوع مدلسازی، در صورتی که دقت لازم در فرآیند مدلسازی و حل داشته باشد، میتواند با ارایهٔ جزئیات بسیار از میدان حل، اطلاعات دقیق از وقایع مرتبط زیستی را ارائه کند [2]. یکی از مواردی که در

مدلسازی زیستی با استفاده از ابزار ریاضی، مدتی است به عنوان ابزاری کمکی در خدمت علم پزشکی و پیشرفت آن در آمده است [1]. استفاده از

Please cite this article using:

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

M. Ahmadvand, M. Mafi, M. Sefidgar, M. Soltani, Comparison of quantitate 18F-FDG uptake methods by using compartmental modeling, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 16, No. 11, pp. 61-68, 2016 (in Persian)

سال های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده بحث تشخیص سرطان و پدیدههای مرتبط با آن است [3]. در این زمینه تلاشهای زیادی برای مدلسازی سرطان و وقایع مرتبط با آن صورت گرفته است. در سال های اخیر پرتونگاری با گسیل پوزیترون¹ توسط ردیاب² فلوئوردیاکسی گلوکز-FDG [F18] آبه عنوان یکی از اصلیترین روشهای تشخیص و کنترل سرطان مطرح شده است [5,4].

بدن انسان از چندین سیستم فیزیولوژیکی پیچیده تشکیل شده است و سيستم گردش خون بهعنوان يک سيستم انتقالي شناخته مي شود که وظيفه آن، انتقال اکسیژن و مواد غذایی و رساندن آن به تمام بدن و حمل مواد زائد به بیرون می باشد [7,6]. مواد غذایی مانند اکسیژن یا گلوکز توسط فرآیندهای بیوشیمیایی جهت تولید انرژی و نگهداری از سلولهای زنده بدن متابولیسم⁴ می گردنند.

در مطالعه مدلسازی و متابولیسم ماده، مدلسازی بخشی⁶ اغلب بهعنوان یک تحلیل مقداری از مدل سینماتیکی⁶ در عکسبرداریهایی که عملکرد عضو و یا ارگان موردنظر را مانند پرتونگاری با گسیل پوزیترون نشان مىدھند بەكار گرفتە مىشود [9,8].

در مدلسازی سینتیک ردیاب و مدلسازی بخشی، سیستم مورد بررسی به تعداد محدودی بخش مجزا تقسیم می گردد و هر بخش عبارت است از مقداری ماده که از نظر سینتیکی همگن⁷ و کاملا مخلوط⁸ باشد [10]. همگن سینتیکی به این معناست که تمامی ذرات موجود در یک بخش احتمال برابر برای ترک آن بخش را دارند و شرایط کاملا مخلوط یا توزیع یکنواخت یعنی اگر در یک زمان، دو نمونه از یک بخش گرفته شود، میزان غلظت ماده مورد بررسی (که در اینجا ماده ردیاب میباشد) در هر دو نمونه به یک اندازه باشد.

گروههای مختلفی تکنیکهای مدلسازی بخشی بر روی ارگانهای بدن انسان مانند مغز [11] ساختمان اسكلتي ماهيچه [12] و كبد [12] را بررسي و توسعه دادند. مدلهای بخشی برای نشان دادن سینماتیک ردیاب که بر پایه و اساس فرضیات فیزیولوژیکی قابل قبول هستند، میتوانند بسیار ساده و موثر واقع شوند. اما برای توصیف فرآیند انتقال ماده از رگ جهت متابولیسم در بافت كافي نمى باشند [13]. اخيرا باركر و همكاران تحقيقاتي را در اين زمينه تحت عنوان مدل لولهای که بیان کننده انتقال ردیاب از رگ به بافت است انجام دادهاند که در این تحقیق از آن بهعنوان مدل بهبودیافته بخشی یاد مى شود [15,14]. همچنين كاراكاتزيان و همكاران به تحليل مدل گرافيكى پاتلاک [16] بهعنوان یک روش سینماتیکی جهت تعیین نفوذ ردیاب FDG[F18] در ناحیه موردنظر پرداختند [17].

در اغلب تحقیقات پیشین، سیستمهای وابسته به گردش خون و ارتباط آن با مدل بخشی جهت تعیین نفوذ هرچه دقیقتر ردیاب در ناحیه مورد بررسی مانده است. مویرگها، کوچکترین مجرای خونی نزدیک بافت هستند که با بافت مجاور خود به تبادل ماده می پردازند. مواد غذایی مانند اکسیژن، گلوکز و چربی بهصورت مولکول به ارگانهای سرتاسر بدن بهوسیله رگ یا سیستمهای وابسته به گردش خون منتقل می شوند و سپس این مولکول ها مىتوانند از طريق موير گها به درون بافت يعنى جايى كه متابوليسم اتفاق میافتد، پخش شوند. در تحقیق پدیده پخش فوقالذکر با استفاده از مدل

بهبودیافته بخشی مورد بررسی قرار گرفته است. در معدود تحقیقاتی به تاثیر رگ در مدلسازی بخشی بهعنوان یک مدل اصلاح شده اشاره شده است. شاران و همکاران مدلی برای انتقال اکسیژن از رگ به درون بافت ارایه دادند [19,18]. همچنین شبکه مویرگی برای اصلاح مدل بخشی کبد به کار گرفته شده است [20].

در این مقاله، در ابتدا یک مدل بخشی بهبودیافته برای انتقال و متابولیسم ماده در بافت زنده، توسعه داده می شود. این مدل شامل سه بخش و چهار پارامتر است. بخش اول توصيف كننده انتقال ماده از سيستم گردش خون به بافت و سایر بخشها توصیف کننده ناحیه آزاد⁹ بافت است که در آن مولکول ردیاب آزادانه به حرکت خود ادامه داده یا به سلول هدف متصل شده¹⁰ و متابولیسم می گردد [21]. سپس در ادامه به توصیف روش استاندارد نفوذ و مدل گرافیکی پاتلاک بهعنوان روشهای مناسب سینماتیکی در تشخیص هرچه بهتر نواحی مشکوک به سرطان از بافتهای سالم در کنار تصاویر PET پرداخته می شود. در این تحقیق، مقدار ضریب پاتلاک با استفاده از نتایج مدل بهبودیافته بخشی، استخراج می شود مقایسه دقت روش گرافیکی پاتلاک با روش استاندارد نفوذ- که هماکنون رایجترین روش جهت تشخیص نواحی سرطانهای از بافتهای سالم در کنار تصاویر PET است- برمبنای یک مدل واقعی آزمایشگاهی دستاورد اصلی تحقیق حاضر است. جهت ارزیابی میزان دقت، نتایج روشهای محاسباتی فوقالذکر با دادههای آزمایشگاهی در دسترس از یک موش صحرایی، تطبیق داده شدهاند.

2- توصيف مدل

مدل بخشی بر پایه بقای جرم و سینتیک ردیاب بنا شده است [22,8]. بقای جرم منجر به انتقال ماده از یک بخش به بخش دیگر می شود. پدیده انتقال بر پایه تئوری پخش که توصیف کننده متابولیسم ماده پخش شده از طریق رگ میباشد، بنا نهاده شده است [23]. در بخش متابولیسم شونده از پارامترهای سینتیکی برای توصیف متابولیسم در داخل بافت استفاده می گردد. [24]. جهت مدلسازی از سه فرض ساده شونده اما منطقی استفاده می شود. فرضیه اول توزیع یکنواخت و همگن ردیاب FDG[F18] در بخش بافت یا پلاسمای خون میباشد. فرضیه دوم اینست که جریان خون تماما از رگ عبور می کند. در فرض سوم به زمان بسیار اندک برای رسیدن به غلظت یکنواخت داخل خون اشاره میشود. درنهایت ساختار رگ بدون پیچیدگیهای هندسی فرض مىشود [26,25].

1-2- ساختار مدل بخشی

مدلهای بخشی برای توصیف اندازه گیری دینامیک PET مورد استفاده قرار می گیرد [27]. این مدل ها قدرت پیشگویانه خوبی در دادن اطلاعات از یک بافت یا ناحیه مورد بررسی به ما میدهند. همین امر باعث میشود که استفاده از این مدلها رو به فزونی نهد. در ادامه به این موضوع اشاره می گردد که چگونه ر یک سیستم فیزیولوژیکی پیچیده را میتوان به یک مدل بخشی بسیار تبدیل نمود [28]. با در نظر گرفتن عکس مغز گرفته شده توسط PET که در "شکل 1" نشان داده شده است، مولکولهای رادیواکتیو ردیاب که در شکل به صورت لوزی نشان داده شدهاند ابتدا در مغز از رگها عبور کرده و بعد از آن به قسمتهای مختلف مغز میرسد. این مولکولها آزادانه از رگ به قسمتهای دیگر پخش شده و در فضایی آزاد قرار میگیرند. سپس به

Positron emission tomography

tracer [18F] fluorodeoxyglucose

Metabolism

Compartmental modeling

Kinetic model Kinetically homogenous Well mixed

⁹ Free region 10 Bind

بافتهای هدف متصل گشته و یا در نهایت بهطور نامشخصی به حرکت خود در فضای بافت ادامه میدهند [9].

با در نظر گرفتن موارد اتفاق افتاده برای مولکولهای مورد بررسی، اطلاعات دقیقی از فعالیت این مولکولها در شناسایی بافت سرطانی بهدست آورده میشود. سپس به بررسی اجمالی از فرآیندی که مولکول ردیاب طی عبور از رگ با بافت مجاور خود دارد پرداخته میشود. جریان سرخرگ، ردیاب نشانه گذاری شده X را به ناحیه موردنظر رسانده و از طرف دیگر جریان سیاه رگ باعث حمل ردیاب به خارج رگ میشود. در این میان ردیاب ممکن است از غشای رگ عبور کرده و وارد بافت گردد. در داخل بافت ردیاب ممکن است یا ممکن است در جای دیگر به صورت یک فعالیت شیمیایی متابولیزه گردد (XP). در نهایت ردیابهای نشانه گذاری شده یا متابولیسم شده ممکن است در بافت یا خون وجود داشته باشند. در "شکل 2" به مدل فیزیولوژیکی ساده



Fig. 1 Schematic of the compartmental modeling process as applied to PET images. Steps: (a) identify a region of interest in an image, (b) conceptualize the contents of the region and the possible states of the tracer in the region, (c) further abstract the ligand states to compartments with a particular topology or connectedness

شکل 1 شماتیکی از فرآیند مدلسازی بخشی که در عکس برداری PET به کار گرفته میشود. (a) ناحیه مورد بررسی بر روی یک عکس را نشان میدهد. (b) به تصویر کشیدن محتوای ناحیه مورد بررسی و حالتهای ممکن که ردیاب به آن مکانها میرود. (c) شکل b را در یک مدل بخشی نشان میدهد [21]



Fig. 2 Overview of processes associated with delivery, uptake, binding, and clearance of a radioactive tracer X to the different part of a tissue. This radioactive tracer at three regions can be detectable.

شکل 2 شماتیک کلی از فرآیند رسیدن ردیاب به قسمتهای مختلف یک بافت. X مولکول ردیاب نشانه گذاری شده است که در سه ناحیه درون بافت قابل بررسی می_ااشد.

شدهی شکل بالا و ارتباط آن با سیستم وابسته به گردش خون اشاره میشود [29].

2-2- مدل بهبوديافته بخشى

امروزه مدلهای بخشی به عنوان یک ابزار ساده و بسیار کارآمد در کنار روش-های تصویربرداری PET برای تشخیص سرطان به کار میروند. این روشها امکان بررسی کمی و دقیق تصاویر PET را به کمک معادلات ریاضی و تعریف معیارهای تشخیص دقیق فراهم کردهاند. در ادامه به بررسی یکی از مدلهای بخشی پربسامد در زمینه آنالیز تصاویر PET می پردازیم.

¹ شکل $\mathbb{E}^{"}$ نشان دهنده یک مدل بخشی سنتی شامل 2 بخش و 4 پارامتر میباشد، ابتدا ردیاب FDG موجود در پلاسما به قسمت بافت (بخش اول) منتقل شده و سپس در قسمت دوم متابولیسم می گردد [17]. باید توجه داشت که بخش اول را که شامل پلاسمای خون میباشد بهعنوان یک بخش در نظر نمی گیرند [9]. مقادیر K_1 تا k_4 نشان دهنده نرخ انتقال بین بخشهای مختلف مدل هستند که به آنها پارامترهای سینتیک می گویند.

همان طور که گفته شد مدل سازی بخشی بر پایه و اساس اندازه گیری های دینامیک (اطلاعات تجربی) و بقای جرم بین هریک از بخش های فرض شده بنا نهاده شده است. جریان ردیاب از پلاسمای خون به شکل سادهای توسط دو ثابت K1 و k2 که بین دو بخش قرار می گیرد مدل می شود. سایر فاکتورهای فرآیند انتقال نامحسوس می باشند. در این تحقیق سعی بر اینست که کارایی مدل به بودیافته بخشی به عنوان یک مدل قابل استناد مورد مطالعه قرار گیرد.

در "شکل 4" مولکولها طی عبور از طریق دیوارههای رگ به فضای اطراف رگ پخش¹ شده، سپس توسط یک جریان همرفتی² به قسمتهای مختلف انتقال پیدا میکنند، این مولکولها باید به غشای سلولی³ نفوذ پیدا کرده تا بتوانند وارد سلول های اولیه⁴ شوند. این فرآیند میتواند به صورت فعال یا غیرفعال، برگشتپذیر و یا برگشتناپذیر باشد.

در همین راستا ابتدا کاکسون و همکاران در "شکل 5" با ارتباط مدل بخشی سنتی با بخش پلاسمای خون به ارایه یک مدل فیزیولوژیکی بخشی پرداختند [30,28,11].

در ادامه با مراجعه به مدل ارایه شده در "شکل 5" بهعنوان یک مدل فیزیولوژیکی بخشی و با انجام یکسری سادهسازیها که توسط کاکسون و همکاران صورت گرفت در "شکل 6" به بیان این مدل جامع که نشاندهنده مدل اصلاح شده پرداخته شده است [28]. این مدل اصلاحاتی را در نحوه محاسبه K₁ انجام میدهد که در ادامه به بررسی معادلات آن خواهیم پرداخت.



Fig 3. A graph for the compartment model of 18F-FDG tracer uptake. $C_p(t)$, $C_1(t)$ and $C_2(t)$ are the tracer concentration in plasma, free (reversible) and metabolized (irreversible, k4 ~ 0) compartments respectively.

شکل 3 یک شکل از مدل بخشی برای ردیاب $C_p(t)$ ، $C_p(t)$ ، FDG و $C_2(t)$ به ترتیب نشاندهنده غلظت ردیاب درون بخش پلاسمای خون، ناحیه آزاد یا برگشتپذیر و ناحیه متابولیسم شونده یا برگشتناپذیر

¹ Diffuse ² Convective flow

³ Parenchymal cell

⁴ Intracellular



Fig 7. This one-tissue compartment model describes the bidirectional flux of tracer between blood (C_a) and tissue (C_t). The net tracer flux into tissue equals the flux entering the tissue (K_1C_a) minus the flux leaving the tissue (k_2C_t).

شکل 7 مدل یک بخشی بافت که جریان تک جهتی ردیاب بین خون C_a و بافت C_t را توصیف میکند. نرخ خالص جریان ردیاب به داخل بافت برابر جریان ورودی به بافت (K_1C_a) منهای جریان خروجی از بافت میباشد (k_2C_t).

این مدل با تغییر غلظت ردیاب در بافت و رگ به صورت یک متغییر زمانی و دو ثابت سینماتیکی شناخته می شود. غلظت ردیاب ها با واحد نانو کوری بر میلی لیتر (nci/ml) اندازه گیری می شود. در سرتاسر این متن از علامت اختصاری زمان صرف نظر شده است یعنی به طور مثال به جای (L_a) از C_a و C_a از T در روابط و معادلات استفاده می شود. فرض می شود که ردیاب به طور کاملا یکسانی درون هر بخش (خون و بافت) توزیع شده است. جریان ردیاب دو طرفه همانند "شکل 7" از خون به بافت برابر K_1C_a و جریان از بافت به خون برابر K_2C_1 می باشد، بنابراین جریان خالص ردیاب وارد شده به بافت بات رابر است با:

$$\frac{\mathbf{d}C_t}{\mathbf{d}t} = K_1 C_a - k_2 C_t \tag{1}$$

معادله (1) برای C_t حل شده رابطه زیر بهدست میآید:

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

علامت \otimes بهمعنای عملگر کانولوشن، C_i غلظت مواد رادیواکتیو اندازه-گیری شده در ناحیه بافت و نمونه خونی اندازه گیری شده در PET با C_a با نشان داده می شود.

3-2- مدل یک بخشی در زمان جریان

(2)

رگها میتوانند بهعنوان یک لوله یا مجرا با شاخصه نفوذپذیری شناخته شوند [31]. درون رگ موادی که توسط جریان خون حمل میشوند از طریق دهانهای به اسم آئورت وارد و از سمت دیگر از دهانه ونوس خارج میگردند. در این مقاله به ترتیب با C_a و $\sqrt{2}$ نشان داده میشوند. در حالی که سایر موادی که در این سیستم وجود دارند توسط دیواره رگ به قسمت بافت نفوذ پیدا میکنند. تبادل ردیاب بین بخش خون و بافت از طریق پخش یا به فیزیولوژیکی ثابتهای سینماتیکی، در گام اول بهتر است عبور ردیاب در فیزیولوژیکی ثابتهای سینماتیکی، در گام اول بهتر است عبور ردیاب در مقیاس بسیار کوچک میتوان استفاده کرد در این جا بخش خون نشاندهنده رگ میباشد. بعلت این که ردیاب افت در یک همسایگی بسیار نزدیک از رگ میباشد. بعلت این که ردیاب افلب از رگ به سوی بافت خارج میگردد، زگ میباشد. بعلت این که ردیاب اغلب از رگ به سوی بافت خارج میگردد، زگ] برای نشان دادن این پدیده در یک مدل یک بخشی، بخش خون بهطور توسعه یافته در "شکل 8" نشان داده شده است.

ردیاب وارد شده به رگ از سمت جانبی سرخرگ با غلظت C_a و از سمت دیگر به نام سیاهرگ 1 با غلظت C_v خارج می گردد، همچنین نرخ جریان



Fig 4. Relation between blood and it's compartment model that shows prilimary transformation between blood and tissue

شکل 4 ارتباط رگ و مدل بخشی که نشان دهنده مراحل ابتدایی تبادل ماده بین خون و بافت میباشد.

Fig 5. Three compartment physiological model that contains kinetic parameters and specification of blood

شکل 5 مدل فیزیولوژیکی سه بخشی شامل پارامترهای سینماتیکی و مشخصه جریان خون

$$C_p \xrightarrow{K_1} C_e \xrightarrow{k_i} C_m$$

Fig 6. two compartment model, plasma and the space around the blood to be consider integrated after equilibrium between them شکل 6 مدل دو بخشی، بخش پلاسمای خون و فضای اطراف رگ بعد از رسیدن به تعادل به صورت یکپارچه در نظر گرفته میشوند [13]

اکنون با حل معادلات مربوط به این مدل بر روی یک عکس دینامیک PET میتوان نرخهای انتقال مربوط به مدل را تخمین زده تا با داشتن پارامترهای سینتیکی و همچنین نمودار فعالیت زمانی برای هر یک از این بخشها ثابت نفوذ مدل بخشی و تحلیل گرافیکی پاتلاک را بررسی نمود.

در مقاله حاضر، به کمک مدل نشان داده شده در "شکل 5" و مجموعه معادلات حاکم بر آن، پارامترهای سینیتک برای نتایج تجربی تخمین زده می شوند و سپس مقادیر معیارهای تخمین نواحی مشکوک سرطان، یعنی پارامتر نفوذ مدل بخشی، نفوذ پاتلاک و روش نفوذ استاندارد که در بخش بعد معرفی می شوند پرداخته می شود.

3- معادلات انتقال ردیاب از رگ به درون بافت

1-3- مدل یک بخشی

مدل بخشی ساده که اغلب در کاربردهای دستگاه تصویر برداری به همراه نشر پوزیترون از آن استفاده می شود مدل تک بافتی است که توصیف کننده جریان دو طرفه بین خون و بافت می باشد. اشاره می شود که در مدل سینماتیکی جریان بین خون و بافت معمولا واحد اندازه گیری را حجم بر واحد زمان در نظر نمی گیرند. در مورد پرفیوژن از واحد حجم بر واحد زمان در حجم بافت مورد بررسی استفاده می گردد. بنابراین کلمه جریان یا پرفیوژن را می توان به جای یکدیگر در دستگاه تصویر برداری به همراه نشر پوزیترون مورد استفاده قرار داد.

DOR: 20.1001.1.10275940.1395.16.11.10.3

¹ arterial



$$E_u = \mathbf{1} - \exp(-\frac{PS}{F}) \tag{9}$$

در نتیجه K_1 محاسبه شده در روابط (8) را طبق رابطه زیر به عنوان

$$|-TL_u|$$

روابط ریاضی نشان داده شده در "شکل 6" بهصورت زیر نشان داده مى شود [37,34,21,14,9]:

$$\frac{d}{dt}C_e = K_1^*C_p - (K_2 + K_3)C_e + K_4C_m$$
(11)
$$\frac{d}{dt}C_m = K_3C_e - K_4C_m$$
(12)

با حل معادلات فوق داريم [12, 14, 36]:

(10)

$$C_e = \left[\frac{K *_1}{a_2 - a_1}\right] \times \left[(k_4 - a_1)e^{(-a_1t)} + (a_2 - k_4)\right] \otimes C_p(t)$$

$$[K *_1 k_2] = \left[(a_1 - b_1)e^{(-a_1t)} + (a_2 - b_2)e^{(-a_1t)}\right] \otimes C_p(t)$$

$$(13)$$

$$C_m = \left[\frac{K *_1 K_3}{a_2 - a_1}\right] \times \left[\mathbf{e}^{(-a_1 \mathbf{i})} - \mathbf{e}^{(-a_2 \mathbf{i})}\right] \otimes C_p(\mathbf{i}) \tag{14}$$

نفوذ ردياب FDG[F18] يا مقدار كل غلظت ردياب كه برابر حاصل جمع

و C_m و C_m است به درون قسمتهای مختلف، از طریق رابطه (15) بهدست C_e مي آيد:

$$C_{t} = \left[\frac{K^{*}_{1}}{a_{2} - a_{1}}\right]$$

$$\left[\left(k_{3} + k_{4} - a_{1}\right)\mathbf{e}^{\left(-a_{1}\mathbf{t}\right)} + \left(a_{2} - k_{3} - k_{4}\right)\mathbf{e}^{\left(-a_{2}\mathbf{t}\right)}\right] \otimes C_{p}\left(t\right) \qquad (15)$$

$$c_{1}\left(15\right)$$

$$a_{1,2} = \mathbf{0.5}(k_2 + k_3 + k_4) \pm \sqrt{((k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4))}$$
(16)

در عمل مقدار C_t از روی نتایج PET مشخص است و در واقع لازم است ثوابت نرخهای انتقال برای بررسیهای بعدی مشخص شود. برای تخمین پارامتر از روشهای برازش منحنی یا بهینهسازی استفاده میشود. در این مقاله این مقادیر توسط نرمافزار کامکت³ تخمین زده می شوند [39,21,13]. این نرمافزار که از جعبه ابزارهای متلب است به کمک روشهای تخمین پارامتر که مبتنی بر روشهای بهینهسازی است پارامترهای موردنظر تخمین مىزند.

3-3- معيارهاي نفوذ ردياب

در این بخش معیارهای نفوذ ردیاب که برای بررسی تصاویر PET مورد استفاده قرار می گیرد بررسی خواهد شد. مقدار ثابت نفوذ براساس مدل دو بخشی "شکل 6" و تخمین پارامترهای مربوطه $k_1 \cdot k_2 \cdot k_3 \cdot k_4$ به کمک معادله (17) محاسبه می گردد [40,36,14,12]:

$$K_i^* \text{(ml Blood/ml tissue /min)} = K_1^* \frac{k3}{k2 + k3}$$
(17)

دو روش دیگری که در اینجا به آنها پرداخته خواهد شد روش استاندارد نفوذ⁴ و روش گرافیکی پاتلاک میباشد.

روش استاندارد نفوذ به عنوان رایجترین روش برای تعیین کمی نفوذ ردیاب FDG جهت تشخیص نواحی مشکوک به سرطان به کار گرفته می شود. رابطه (18) نحوه محاسبه روش عنوان شده را بيان مي كند [41,36,17,12]:

	Tissue	
CI	Blood	
Ca a	F	P C _R J

Fig 8. Tracer flow through a capillary. The values C_a and C_v are the tracer concentrations in arterial blood and venous blood, respectively, and C_t is the concentration in tissue. The tracer enters the capillary with flux J_a and leaves via tissue extraction (J_t) and the venous circulation (J_v) .

شکل 8 جریان ردیاب از طریق رگ. مقادیر C_a و C_v غلظت ردیاب در بخش سرخرگ و سیاهرگ میباشد و C_t نشان دهنده غلظت در بخش بافت است. ردیاب ورودی رگ با جریان J_a و خروجی از آن به بافت و بخش سیاهرگ به ترتیب با J_r و J_v نشان داده

خون عبوری از رگ با F نشان داده می شود. برای به دست آوردن ار تباطی بین این مقادیر از قانون فیک [33] استفاده شده است. در این قانون گفته می شود زمانی که یک بخش در حالت پایدار خود باشد نرخ جریان مواد ورودی برابر مواد خروجی از آن بخش میباشد [34]. در حالت پایدار غلظت مواد داخل بخش تغییر نمی کند. با توجه به قانون فیک در حالت پایدار به دلیل این که مولکول ردیاب وارد شده به درون رگ به سرعت وارد بخش بافت شده یا از طریق ونوس از رگ خارج می شود هیچگاه ردیاب در طول یک رگ انباشته نخواهد شد [33], [35]. تروسکی و همکاران با نگاه مکانیک سیالات به این یدیده فیزیولوژیکی و با کمک از این قانون به بیان این مسئله پرداختهاند [7]. $J_a = J_t + J_v$

که در معادله (3) J_a و J_v به ترتیب جریان ردیاب وارد شده و خارج شده از رگ میباشد. جریان ردیاب ورودی برابر حاصل ضرب جریان خون و غلظت ردیاب وارد شده می باشد که برابر است با:

$$J_a = FC$$
 (4)
مشابه همین توضیحات برای جریان ونوس با جریان خارجی برقار است

ہمین توصیحات برای جریان وتوس یا جریان خارجی برقرار که در اینجا داریم: (5)

$$J_{v} = FC_{v}$$

جریان خالص ردیاب ورودی به بافت برابر اختلاف بین جریان ورودی و خروجي ميباشد [35, 36, 9].

$$J_t = \frac{dC_t}{dt} = J_a - J_v = F(C_a - C_v)$$
(6)

نسبت خالص ردیاب ورودی به داخل بافت طی عبور از رگ، نسبت خالص گرفته شده نامیده میشود و آن را با (E_n) نمایش میدهند که برابر است با:

$$E_n = \frac{C_a - C_v}{C_a} \tag{7}$$

به ردیاب هایی که تنها در یک جهت حرکت میکنند و از بخش خون به سمت بافت میروند به آن نسبت گرفته شده تک جهتی² می گویند و آن را با نمایش میدهند. طی اولین عبور ردیاب از محل بافت، جریان ردیاب از E_u E_u بافت به خون برابر صفر خواهد بود زیرا $C_t=0$. در این حالت E_n برابر بافت به خون برابر خواهد شد. با قرار دادن $C_t=0$ در معادله (1)، معادلات 7،3،1 به ترتیب نرخ خالص جریان به درون بافت طی اولین عبور بهصورت زیر سازماندهی می شوند.

$$\frac{dC_t}{dt} = (FE_u)C_a = K_1C_a \tag{8}$$

بنابراین، نرخ ثابت K_1 برابر حاصل ضرب جریان خون در E_u میباشد

DOR: 20.1001.1.10275940.1395.16.11.10.3

³ COMKAT 4 Standard Uptake Value(SUV)

venous unidirectional

(18)

 $SUV = \frac{\mathbf{C}_{t}(\mu \frac{Ci}{ml})}{ID(\mathbf{mCi})/W(\mathbf{kg})}$

در رابطه (17)، D، C_t و W بهترتیب نشاندهنده مقدار غلظت کل ردیاب در ناحیه موردنظر، مقدار دوز تزریقی به بدن جاندار و وزن جاندار میباشد. روش استاندارد شده نفوذ¹ یکی از پر کاربردترین روشهای ارزیابی کمی نفوذ ردیاب FDG به درون بافت میباشد، با این وجود مقدار استاندارد شده نفوذ تنها مقدار رادیو اکتیویته در ناحیه بافت را اندازه گیری می کند که توسط مقدار دوز تزریقی و وزن بیمار اصلاح شده است.

تحلیل گرافیکی پاتلاک وابسته به یکسری فرضیات شامل تعادل حاصل شده بین بخش خون و بافت و به دام افتادن کامل ردیاب بدون از بین رفتن (دی فسفوریزه شدن) از بافت ناحیه موردنظر طی مدت زمان عکسبرداری میباشد.

در روش گرافیکی پاتلاک از یک رگرسیون خطی برای بدست آوردن ثابت پاتلاک استفاده میشود. ضریب پاتلاک از شیب معادله خطیسازی شده محاسبه می گردد. معادله زیر برای خطیسازی مورد استفاده قرار می گیرد [42,40,17,16].

$$\frac{C_t}{C_p} = \text{Patlak } K_i \times \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p} + Int$$
(19)

در معادله (19) $C_{p} = C_{p}$ به ترتیب بیانگر فعالیت ردیاب درون بافت و خون در هر لحظه زمانی میباشند; rمتغیر انتگرال گیری; **Patlak** K_{i} بیانگر ثابت نفوذ پاتلاک; *Int* پارامتر اولیه نشاندهنده توزیع حجمی ردیاب در هر دو بخش بافت و خون (عرض از مبدا در هنگام رسم گراف) میباشد.

4- توصيف مسئله

در این مقاله، هفت ناحیه در بدن نمونه مورد بررسی قرار می گیرد. نمونه مورد استفاده در این کار یک موش آزمایشگاهی به وزن 200 گرم می باشد و ماده ردیاب F18]FDG[F13] با دوز 5mCi به بدن نمونه تزریق شده است. تصویر تهیه شده از نمونه که در "شکل 9" نشان داده شده است توسط دستگاه میکرو-پت² بهدست آمده و از نوع تصاویر دینامیک می باشد. لازم به ذکر می باشد ناحیه شماره یک درون منطقه سرطانی قرار گرفته است.

1-4- اطلاعات تصوير گرفته شد

عکس دینامیک دوبعدی (مکان و زمان) شامل 44 فریم³ میباشد که هر فریم شامل [x,y,z]=[128,128,63] پیکسل⁴ است. این کار توسط آقای ریموند موزیک و با بهره گیری از یک دستگاه میکروپت ساخت شرکت زیمنس صورت گرفته است که در این جا به بررسی این عکس پرداخته میشود [39].



Fig 9. Specific region on the rat body

شکل 9 ناحیه های مشخص شده بر روی موش صحرایی

4-2- ردیاب فلوئور دی اکسی گلوکز FDG[F18]

ردیاب FDG تزریق شده به نمونه مورد بررسی معادل 30.7 MBq می باشد. فعالیت این ردیاب در Lµ200 از بخش پلاسمای خون توسط شمارنده گاما (۲) موجود در دستگاه PET اندازه گیری می شود، اطلاعات به دست آمده از این نمونه برای تعیین تابع ورودی در مدل سازی چند بخشی یا تحلیل گرافیکی پاتلاک که به صورت اطلاعات نمودار فعالیت زمانی FDG[F18] است مورد استفاده قرار می گیرد.

5- نتايج

برای نواحی مشخص شده در "شکل 9" تغییرات غلظت FDG نسبت به زمان استخراج شده است. با توجه به معلوم بودن غلظت در بافت " C_i " (که از C_i " متاویر استخراج شده است) و غلظت پلاسما " C_p " از روی مشخصات تزریق و k_3 ، k_2 ، K_1^* (10) و (11) و روش های تخمین پارامتر مقادیر ثابت k_3 ، k_2 ، K_1^* معادلات (10) آورده شدهاند. مقدار محاسبه می شوند. مقادیر بهدست آمده در "جدول 1" آورده شدهاند. مقدار K_i^* از رابطه (17)، بهدست می آید. همچنین K_i (18) و (19) محاسبه می شوند.

مقدار K^{*} که نشان دهنده میزان نرخ ورودی ردیاب FDG از رگ به بافت است و همچنین k_3 که میزان جذب توسط سلول ها است برای ناحیه 1 بیش از سایر نواحی است. مقدار K_i^* که برآیندی از این دو پارامتر است نشان میدهد که میزان نفوذ ردیاب FDG در ناحیه 1 بیش از سایر نواحی است و بنابراین این ناحیه مشکوک به توموری بودن است که تطابق خوبی با نتایج تجربی دارد.

شکل 10" بیان کننده ارتباط پارامتر نفوذ ۲*K در مقابل پارامتر نفوذ است. همچنین در "شکل 11" مقایسه ₈3 با نفوذ *i**K را نشان میدهد.

جدول 1 پارامترهای محاسبه شده برای نواحی محتلف "شکل 9" معامد منابع معامی محاسبه شده برای نواحی محتلف "شکل 9" Table 1. Coloulated parameter for different radius of the second seco

Table 1. Calculated parameter for different region in Figure 9						
SUV	Patlak K _i	K^{*_i}	k_3	K^{*_1}	شماره ناحيه	
2.9600	0.1062	0.1076	0.1869	0.6828	ناحيه 1	
0.1010	0.0021	0.0030	0.0177	0.1067	ناحيه 2	
1.6900	0.0253	0.0447	0.0588	0.4574	ناحيه 3	
2.8800	0.0341	0.0514	0.0442	0.4979	ناحيه 4	
0.3580	0.0042	0.0069	0.0231	0.0935	ناحيه 5	
0.4350	0.0045	0.0069	0.0345	0.1196	ناحيه 6	
0.0048	0.0025	0.0037	0.0177	0.1155	ناحيه 7	



Fig 10. Relative between estimated K_1 from solving two compartment model with the constant uptake K^*_i

 K^*_i شکل 10 ارتباط بین K^*_1 تخمین زده شده از حل مدل دو بخشی با ثابت نفوذ K^*_i

DOR: 20.1001.1.10275940.1395.16.11.10.3

¹ Standard Uptake Value

² MicroPet

³ Frame ⁴ pixel



Fig 11. Relative between estimated K_3 from solving two compartment model with the constant uptake K^{*}_i

 $K^{^{*}}_{i}$ شكل 11 ارتباط بين k_{3} تخمين زده شده از حل مدل دو بخشى با ثابت نفوذ

در ادامه مقدار ${}^{*}N$ با دو معیار دیگر نفوذ مقایسه می شوند. "شکل 12" مقدار K_{i}^{*} مقدار K_{i}^{*} مقدار K_{i}^{*} مقایسه می کند. همچنین "شکل 13" مقدار K_{i}^{*} با ثابت SUV نشان می دهد. نتایج مشحص ساخت که مقدار همبستگی K_{i}^{*} با ثابت sult نشان می دهد. نتایج مشحص ساخت که مقدار همبستگی K_{i}^{*} با ثابت معیار پاتلاک بیشتر از روش استاندارد نفوذ است. بالا بودن مقدار نفوذ در به معوان نقاط 1 در سایر معیارها هم دیده می شود هرچند که روش SUV دو نقطه را به مناط 1 در سایر معیارها هم دیده می شود هرچند که روش SUV دو نقطه را به منوان نقاط با جذب بالا نشان می دهد که این موضوع ناشی از این است که در این ناحیه میزان نفوذ پلاسما از رگ زیاد است و روش SUV به دلیل قادر نبودن تفکیک بین نفوذ از رگ به بافت و جذب درون بافت این مقدار را هم می شود. لازم به توضیح است این نقاط می تواند نواحی مانند قلب، کبد و ... بالا نشان داده که منجر به تشخیص اشتباه در نقاط مشکوک به تومور می می شود. لازم به توضیح است این نقاط می تواند نواحی مانند قلب، کبد و ... بالا نشان داده که منجر به تشخیص اشتباه در نقاد را به روش وروری رواحی ای می مورو ی ای می ورود. ای مورود ... ای می شود. در ای مقدار را هم می شود. در این داده که منجر به تشخیص اشتباه در نقاط مشکوک به تومور می روحی می می می شود. در ای می مونوع ای می ای می ای مونود ... ای می مورود ... ای مورود ... مورود ... کند و ... می شود. در شقاط مشکوک به تومور ... می شود. در شاط می تواحی مانند قلب، کبد و ... ای موروری در شش ها نمی باشد زیرا که این نواحی نفوذ ردیاب از رگ کم است [14].

6- نتیجه گیری و جمع بندی

دستگاه PET و ردیاب FDG بهعنوان روشی برای تشخیص تومور استفاده می شود. میزان نفوذ FDG در بافت بهعنوان معیار تشخیص نواحی توموری به کار می رود زیرا در این نواحی میزان نفوذ به دلیل جذب بالای تومور بیشتر از سایر نواحی است. در تحقیق حاضر اطلاعات تجربی نمودار فعالیت زمانی از نواحی مختلف بدن یک موش صحرایی [39] با کمک نرمافزار کامکت استخراج گردیده است. نرخ خالص نفوذ FDG[F18] به درون بافت معمولا



Fig 12. Comparison between estimated *K**_i from solving two compartment model and Patlak graphical analysis شكل 12 مقايسه نرخ نفوذ ^{*}، *م*حاسبه شده توسط مدل دو بخشى و تحليل گرافيكى



Fig 13. Comparison between estimated K^*_i from solving two compartment model and standard uptake value

شکل 13 مقایسه نرخ نفوذ ن^{*} *K* محاسبه شده توسط مدل دو بخشی و مقداراستاندارد شده نفوذ

بهصورت نمادین با K_i نشان داده میشود. این معیار میتواند از سه روش مدلسازی بخشی، روش گرافیکی پاتلاک و یا مقدار استاندارد شده نفوذ SUV محاسبه گردد.

به کمک روابط مربوط به مدل بهبود یافته بخشی (معادله 17) و روش تخمین پارامتر، نرخ انتقال بین بخش های مختلف ($k_4 \dots K_1$) محاسبه شده و سپس ثابت نفوذ بدست آمد. سایر معیارها نیز از طریق روابط (18 و 19) و همچنین مقادیر استخراج شده از تصاویر PET محاسبه شدند.

نتایج به دست آمده (جدول 1) نشان داد که تمام معیارهای تشخیص ناحیه توموری را توانستند مشخص نمایند. هر چند که روش SUV، علاوه بر ناحیه 1 در "شکل 9" ناحیه دیگری را نیز مشکوک بهعنوان ناحیه توموری تشخیص داد. این موضوع به این دلیل است که این روش مشکلاتی به شرح زیر دارد:

1. تغيير مقدار استاندارد شده نفوذ با زمان.

2. نفوذ ردياب مستقيما به وزن بيمار مربوط نمىشود.

3. نفوذ ردیاب مستقیما به تمرکز در پلاسمای خون مربوط نمیشود.

از طرفی دیگر برخلاف دو روش دیگر، در روش SUV تفکیکی بین مقدار نرخ نفوذ از رگ و نرخ جذب توسط بافت قائل نیست و هر دو را باهم در نظر میگیرد به همین دلیل علی رغم این که در ناحیه 4 میزان جذب بافتی پایین است ولی بهدلیل بالا بودن نرخ نفوذ از رگ به بافت SUV مقدار بالایی را برای این ناحیه پیش بینی میکند. میتوان نتیجه گرفت که مقدار استاندارد شده نفوذ بهعنوان یک معیار برای ارزیابی کمی نفوذ ردیاب FDG[18]] در تشخیص نواحی مشکوک به سرطان در عکس برداری دینامیک دستگاه تصویر برداری با گسیل پوزیترون کافی نمی باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان میدهد که طی بررسی قسمتهای مختلف بدن یک موش صحرایی، نرخ خالص نفوذ ردیاب FDG[F18] به درون نواحی مختلف بدن به منظور تشخیص نواحی مشکوک به سرطان بهطور دقیق با حل معادلات چند بخشی و تخمین پارامتر قابل بررسی است.

7- مراجع

- F. Cornelis, O. Saut, P. Cumsille, D. Lombardi, A. Iollo, J. Palussiere, T. Colin, In vivo mathematical modeling of tumor growth from imaging data: Soon to come in the future?, *Diagnostic and Interventional Imaging*, Vol. 94, No. 6, pp. 593–600, 2013.
- [2] S. Gu, G. Chakraborty, K. Champley, A. M. Alessio, J. Claridge, R. Rockne, M. Muzi, K. A. Krohn, A. M. Spence, E. C. Alvord, A. R. A. Anderson, P. E.

پاتلاک

- [22] G. T. Cobelli, Claudio, David Foster, Tracer Kinetics In Biomedical Research, pp. 75–107, Springer, 2002.
- [23] F. Yan, Computational Modeling of Oxygen Consumption in the Heart Based on PET Measurements, MS thesis, Worcester Polytechnic Institute, 2003.
- [24] N.A. Lassen, W. Perl, Tracer kinetic methods in medical physiology, pp. 24– 37, Raven Press, New york, 1921.
- [25] Godfrey, Compartmental Models and Their Application, pp. 1–9, Academic Press, 1982.
- [26] C. Cobelli, G. Sparacino, M. P. Saccomani, G. M. Toffolo, A. Caumo, *Compartmental Models of Physiologic System*, J. D. Bronzino, D. R. Peterson, *Biomedical Engineering Fundamentals*, Third Edition, Taylor and Francis, 2000.
- [27] D. Thorwarth, S. M. Eschmann, F. Paulsen, M. Alber, A kinetic model for dynamic [18F]-Fmiso PET data to analyse tumour hypoxia., *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 50, No. 10, pp. 2209–24, 2005.
- [28] P. G. Coxson, R. H. Huesman, L. Borland, Consequences of using a simplified kinetic model for dynamic PET data., *Journal of Nuclear Medecine*, Vol. 38, No. 4, pp. 660–667, 1997.
- [29] R. E. Carson, *Tracer Kinetic Modeling in PET*, D. L. Bailey *Positron Emission Tomography Basic Science*, pp. 147–179, Springer, 2003.
 [30]N. A. Mullani, R. A. Goldstein, K. L. Gould, S. K. Marani, D. J. Fisher, H. A.
- [30]N. A. Mullani, R. A. Goldstein, K. L. Gould, S. K. Marani, D. J. Fisher, H. A. O'Brien, M. D. Loberg, Myocardial perfusion with rubidium-82. I. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors, *Journal of Nuclear Medecine*, Vol. 24, No. 10, pp. 898–906, 1983.
- [31] S. V Sambasivarao, Identification of HIV inhibitors guided by free energy perturbation calculations, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 18, No. 9, pp. 1199–1216, 2013.
- [32] S. Eschmann, F. Paulsen, M. Reimold, H. Dittmann, S. Welz, G. Reischl, H. Machulla, R. Bares, Prognostic Impact of Hypoxia Imaging with Before Radiotherapy, *Journal of Nuclear Medecine*, Vol. 46, No. 2, pp. 253–260.
- [33]M. M. R. Williams, The mathematics of diffusion, Annals of Nuclear Energy, Vol. 4, No. 4–5, pp. 205–206, 1977.
- [34] M. Soltani, M. Sefidgar, M. E. Casey, R. M. Subramaniam, R. L. Wahl, A. Rahmim, Comprehensive modeling of spatiotemporal FDG distribution in solid tumors based on the diffusion-convection-reaction equation, 36th Annual IEEE Medecine Imaging Conference, Chicago, USA, August 26-30, 2014.
- [35] N.A. Lassen, W. Perl, *Tracer kinetic methods in medical physiology*, pp. 121–189, Raven Press, New york, 1921.
 [36] M. Bentourkia, H. Zaidi, Tracer Kinetic Modeling in PET, *PET*
- [36] M. Bentourkia, H. Zaidi, Tracer Kinetic Modeling in PET, PET Instrumentation and Quantification, Vol. 2, No. 2, pp. 267–277, 2007.
- [37] M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Selin, D. E. Kuhl, Cerebral extraction of N-13 ammonia: its dependence on cerebral blood flow, capillary permeability -- surface area product., *Stroke*, Vol. 12, No. 5, pp. 607–619, 1981.
- [38] K. A. Virtanen, P. Peltoniemi, P. Marjamäki, M. Asola, L. Strindberg, R. Parkkola, R. Huupponen, J. Knuuti, P. Lönnroth, P. Nuutila, Human adipose tissue glucose uptake determined using [(18)F]-fluoro-deoxy-glucose ([(18)F]FDG) and PET in combination with microdialysis, *Diabetologia*, Vol. 44, No. 12, pp. 2171–2179, 2001.
- [39] Y. D. Fang, P. Asthana, C. Salinas, H. Huang, Integrated software environment based on COMKAT for analyzing tracer pharmacokinetics with molecular imaging, *Journal of Nuclear Medecine*, Vol. 51, No. 1, pp. 77–84, 2012.
- [40] N. A. Karakatsanis, Y. Zhou, M. A. Lodge, M. E. Casey, R. L. Wahl, A. Rahmim, Quantitative whole-body parametric PET imaging incorporating a generalized Patlak model, *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC)*, Seoul, Korea, 2013.
 [41] M. M. Graham, L. M. Peterson, R. M. Hayward, Comparison of Simplified
- [41] M. M. Graham, L. M. Peterson, R. M. Hayward, Comparison of Simplified Quantitative Analyses of FDG Uptake, *Nuclear Medicine and Biology*, Vol. 27, No. 7, pp. 647–655, 2000.
- [42] N. A. Karakatsanis, M. A. Lodge, Y. Zhou, R. L. Wahl, A. Rahmim, Dynamic whole-body PET parametric imaging: II. Task-oriented statistical estimation., *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 58, No. 20, pp. 7419– 7445, 2013.

Kinahan, K. R. Swanson, Applying a patient-specific bio-mathematical model of glioma growth to develop virtual [18F]-FMISO-PET images, *Mathematical Medicine and Biology*, Vol. 29, No. 1, pp. 31–48, 2012.

- [3] G. Komar, Imaging of Tumour Microenvironment for The Planning of Oncoiogical Therapies Using Positron Emission Tomography, PhD Thesis, University of Turku, Turku, Finland, 2012.
- [4] F. A. Wiesel, Positron emission tomography in psychiatry, Psychiatric Developments, Vol. 7, No.1, pp. 19-47, 1989.
- [5] M. L. T. Cossio, L. F. Giesen, G. Araya, M. L. S. Pérez-Cotapos, R. L. VERGARA, M. Manca, R. A. Tohme, S. D. Holmberg, T. Bressmann, D. R. Lirio, J. S. Román, R. G. Solís, S. Thakur, S. N. Rao, E. L. Modelado, A. D. E. La, C. Durante, U. N. A. Tradición, M. En, E. L. Espejo, D. E. L. A. S. Fuentes, U. A. De Yucatán, C. M. Lenin, L. F. Cian, M. J. Douglas, L. Plata, F. Héritier, Fundoscopy made esay, *Churchill Livingstone Elsevier*, Vol. XXXIII, No. 2, pp. 81-87, 2012.
- [6] A. Di Ieva, Fractal Analysis of Microvascular Networks in Malignant Brain Tumors, PhD Thesis, Medical University of Vienna, 2011.
- [7] G. A. Truskey, F. Yuan, D. F. Katz, Transport Phenomena in Biological Systems, pp. 257-336, Pearson Prentice, Hall 2004.
- [8] D. D. Feng, O. Dubois, J. Zaytoon, E. Carson, Modelling and Control in Biomedical Systems (including Biological System), pp. 219-225, Elsevier LTD, 2006
- [9] K. C. Schmidt, F. E. Turkheimer, Kinetic modeling in positron emission tomography, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 46, No. 1, pp. 70–85, 2002.
- [10] C. Baker, N. Dowson, P. Thomas, S. Rose, Modelling of FDG metabolism in liver voxels, *Journal of theoretical Biology*, Vol. 36, No. 1, pp. 390–402, 2014.
- [11] A. Bertoldo, P. Peltoniemi, V. Oikonen, J. Knuuti, P. Nuutila, C. Cobelli, Kinetic modeling of [(18)F]FDG in skeletal muscle by PET: a fourcompartment five-rate-constant model, *American Journal of Physiology*, Vol. 281, No. 3, pp. 524–536, 2001.
- [12] D. L. Chen, M. A. Mintun, D. P. Schuster, Comparison of Methods to Quantitate 18 F-FDG Uptake with PET During Experimental Acute Lung Injury, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 45, No. 9, pp. 1583–1590, 2004.
- [13] R. F. Muzic G. M. Saidel, Distributed versus compartment models for PET receptor studies, *IEEE Transaction Medical Imaging*, Vol. 22, No. 1, pp. 11– 21, 2003.
- [14] S. Huang, M Phelps, E. Hoffman, K. Sideris, C. Selin, D. Kuhl, Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man, *American Physiological Society*, Vol. 238, No.1, pp. 69-82, 1980.
- [15] P. Vicini, J. B. Bassingthwaighte, *Blood-Tissue Exchange Modelling*, E.Carson, C.Cobelli, *Modeling Methodology for Physiology and Medicine*, Second Edition, pp. 381-415, Elsevier Inc., 2013.
 [16] C. S. Patlak, R. G. Blasberg, J. D. Fenstermacher, Graphical evaluation of
- [16] C. S. Patlak, R. G. Blasberg, J. D. Fenstermacher, Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data., *Journal of Cerebral. Blood Flow*, Vol. 3, No. 1, pp. 1–7, 1983.
- [17] N. a Karakatsanis, M. a Lodge, A. K. Tahari, Y. Zhou, R. L. Wahl, A. Rahmim, Dynamic whole-body PET parametric imaging: I. Concept, acquisition protocol optimization and clinical application, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 58, No. 20, pp. 7391–418, 2013.
 [18] M. Sharan, M. D. Jones, R. C. Koehler, R. J. Traystman, a S. Popel, A
- M. Sharan, M. D. Jones, R. C. Koehler, R. J. Traystman, a S. Popel, A compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation., *Ann. Biomed. Eng.*, Vol. 17, No. 1, pp. 13–38, 1989.
 M. Sharan, M. P. Singh, B. Sznghs, An Analytical Model for Oxygen
- [19] M. Sharan, M. P. Singh, B. Sznghs, An Analytical Model for Oxygen Transport in Tissue Capillaries in a Hyperbaric Environment with First Order Metabolic Consumption, *Mathematical and Computer Modelling*, Vol. 22, No. 9, pp. 99–111, 1995.
- [20] O. L. Munk, L. Bass, H. Feng, S. Keiding, Determination of regional flow by use of intravascular PET tracers: microvascular theory and experimental validation for pig livers., *Journal of Nuclear Medecine*, Vol. 44, No. 11, pp. 1862–1870, 2003.
- [21] K. C. Schmidt F. E. Turkheimer, Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography, *The Quarterly Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, Vol. 46, No. 1, pp. 70–85, 2002.