



مقایسه روش‌های مختلف ارزیابی کمی نفوذ ردیاب فلورودری اکسی گلوکز در نواحی با نفوذ کم با استفاده از سیستم‌های چند بخشی

مهدی احمدوند¹، مصطفی مافی²، مصطفی سفیدگر^{3*}، مجید سلطانی⁴

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

* پردیس، صندوق پستی 1658174583، sefidgar@pardisiau.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 29 خرداد 1395

پذیرش: 28 شهریور 1395

ارائه در سایت: 05 آبان 1395

کلید واژگان:

مدل بهبود یافته بخشی

مدل گرافیکی پاتلاک

مقدار استاندارد نفوذ

دستگاه تصویربرداری به همراه نشر پوزیترون

چکیده

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 پیش‌بینی 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 بخش‌های مختلف هستند برای محاسبه ثابت نفوذ استفاده می‌شود. مقدار نفوذ ماده ردیاب در حال 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 موردنظر در نواحی مشکوک به سرطان داشته باشند. در تحقیق حاضر، برای اولین بار ارزیابی جامعی از روش‌های محاسبه میزان نفوذ ردیاب مبتنی بر نتایج تجربی صورت گرفته است. از روش‌های تحلیل گرافیکی پاتلاک و روش استاندارد نفوذ در مقایسه با ثابت نفوذ، جهت پیش‌بینی میزان نفوذ ردیاب به درون بافت، استفاده شده است. مقایسه نتایج پیش‌بینی پارامتر نفوذ محاسبه شده از دو روش فوق‌الذکر با پارامتر نفوذ به‌دست آمده از مدل بهبود یافته بخشی در بافت‌های مختلف یک موش صحرایی، بیانگر دقت مناسب روش پاتلاک، در تشخیص صحیح بافت‌های سرطانی از نواحی غیرسرطانی می‌باشد.

Comparison of quantitative 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

Original Research Paper

Received 18 June 2016

Accepted 18 September 2016

Available Online 26 October 2016

Keywords:

Modified Compartmental model

Patlak graphical analysis

standard uptake value

positron emission tomography

ABSTRACT

Nowadays, use of modified compartmental model in order to estimate the transmission of tracer to the cells or cancerous tissues is used extensively. The modified compartmental model includes two parts, one to predict the mass transfer from vessels and a compartment to describe metabolism occurring 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 diagnosis of cancerous tissues from other tissues. Today, most physicians use the standard uptake value (SUV) to study the amount of tracer uptake in cancer suspicious regions in order to have a more accurate recognition of cancerous and normal tissues. In this paper, the comprehensive evaluation of 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 ارایه 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:

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

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

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

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

در این مقاله، در ابتدا یک مدل بخشی بهبودیافته برای انتقال و متابولیسم ماده در بافت زنده، توسعه داده می‌شود. این مدل شامل سه بخش و چهار پارامتر است. بخش اول توصیف کننده انتقال ماده از سیستم 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 می‌گردد [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 می‌شود. در این تحقیق، مقدار ضریب پاتلاک با استفاده از نتایج مدل بهبودیافته بخشی، استخراج می‌شود 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- بر مبنای 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- توصیف 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 می‌شود. 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 سینتیک برای توصیف متابولیسم در داخل بافت استفاده می‌گردد. [24]. جهت مدل‌سازی از سه فرض ساده شونده اما منطقی استفاده می‌شود. فرضیه اول توزیع یکنواخت و همگن ردیاب [F18]FDG در بخش بافت یا پلاسمای خون می‌باشد. فرضیه دوم اینست که جریان خون تماماً از رگ عبور می‌کند. در فرض سوم به زمان بسیار اندک برای رسیدن به غلظت یکنواخت داخل خون اشاره می‌شود. در نهایت ساختار رگ بدون پیچیدگی‌های هندسی فرض می‌شود [26,25].

2-1- ساختار مدل بخشی

مدل‌های بخشی برای توصیف اندازه‌گیری دینامیک PET مورد استفاده قرار می‌گیرد [27]. این مدل‌ها قدرت پیشگوییانه 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 می‌گردد 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 به‌صورت 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

سال‌های 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 سال‌های اخیر پرتونگاری با گسیل پوزیترون¹ توسط ردیاب² فلئوئوردی‌اکسی گلوکز- [F18] FDG³ به 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 سیستم گردش خون به‌عنوان یک سیستم انتقالی شناخته می‌شود که وظیفه آن، انتقال اکسیژن و مواد غذایی و رساندن آن به تمام بدن و حمل مواد زائد به بیرون می‌باشد [7,6]. مواد غذایی مانند اکسیژن یا گلوکز توسط فرآیندهای بیوشیمیایی جهت تولید انرژی و نگهداری از سلول‌های زنده بدن متابولیسم⁴ می‌گردند.

در مطالعه مدل‌سازی و متابولیسم ماده، مدل‌سازی بخشی⁵ اغلب به‌عنوان یک تحلیل مقداری از مدل سینماتیکی⁶ در عکس‌برداری‌هایی که عملکرد عضو و یا ارگان موردنظر را مانند پرتونگاری با گسیل پوزیترون نشان می‌دهند به‌کار گرفته می‌شود [9,8].

در مدل‌سازی سینتیک ردیاب و مدل‌سازی بخشی، سیستم مورد بررسی به تعداد محدودی بخش مجزا تقسیم می‌گردد و هر بخش عبارت است از مقداری ماده که از نظر سینتیک همگن⁷ و کاملاً مخلوط⁸ باشد [10]. همگن سینتیک به این معناست که تمامی ذرات موجود در یک بخش احتمال برابر برای ترک آن بخش را دارند و شرایط کاملاً 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 اسکلتی ماهیچه [12] و کبد [12] را بررسی 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 کافی نمی‌باشند [13]. اخیراً بارکر و همکاران تحقیقاتی را در این زمینه 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 می‌شود [15,14]. همچنین کاراکترهای و همکاران به تحلیل مدل گرافیکی پاتلاک [16] به‌عنوان یک روش سینماتیکی جهت تعیین نفوذ ردیاب [F18]FDG 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 می‌پردازند. مواد غذایی مانند اکسیژن، گلوکز و چربی به‌صورت مولکول به ارگان‌های سرتاسر بدن به‌وسیله رگ یا سیستم‌های وابسته به گردش خون منتقل می‌شوند و سپس این مولکول‌ها می‌توانند از طریق مویرگ‌ها به درون بافت یعنی جایی که متابولیسم اتفاق می‌افتد، پخش شوند. در تحقیق پدیده پخش فوق‌الذکر با استفاده از مدل

¹ Positron emission tomography

² tracer

³ [18F] fluorodeoxyglucose

⁴ Metabolism

⁵ Compartmental modeling

⁶ Kinetic model

⁷ Kinetically homogenous

⁸ Well mixed

⁹ Free region

¹⁰ Bind

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

2-2- مدل بهبودیافته بخشی

امروزه مدل‌های بخشی به عنوان یک ابزار ساده و بسیار کارآمد در کنار روش‌های 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 می‌پردازیم.

"شکل 3" 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 می‌گردد [17]. باید توجه داشت که بخش اول را که شامل پلاسمای خون می‌باشد به‌عنوان یک بخش در نظر نمی‌گیرند [9]. مقادیر K_1 تا k_4 نشان‌دهنده نرخ انتقال بین بخش‌های مختلف مدل هستند که به آن‌ها پارامترهای سینتیک می‌گویند.

همان‌طور که گفته شد مدل‌سازی بخشی بر پایه و اساس اندازه‌گیری‌های دینامیک (اطلاعات تجربی) و بقای جرم بین هریک از بخش‌های فرض شده بنا نهاده شده است. جریان ردیاب از پلاسمای خون به شکل ساده‌ای توسط دو ثابت K_1 و k_2 که بین دو بخش قرار می‌گیرد مدل می‌شود. سایر فاکتورهای فرآیند انتقال نامحسوس می‌باشند. در این تحقیق سعی بر اینست که کارایی مدل بهبودیافته بخشی به‌عنوان 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 سلول‌های اولیه⁴ شوند. این فرآیند می‌تواند به‌صورت 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 ارائه 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 K_1 انجام می‌دهد که در ادامه به بررسی معادلات آن خواهیم پرداخت.

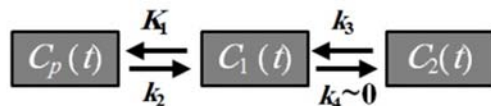


Fig 3. A graph for the compartment model of 18F-FDG uptake. $C_p(t)$, $C_1(t)$ and $C_2(t)$ are the tracer concentration in plasma, free (reversible) and metabolized (irreversible, $k_4 \sim 0$) compartments respectively.

شکل 3 یک مدل بخشی برای ردیاب FDG. $C_p(t)$ ، $C_1(t)$ و $C_2(t)$ به ترتیب نشان‌دهنده غلظت ردیاب درون بخش پلاسمای خون، ناحیه آزاد یا برگشت‌پذیر و ناحیه متابولیسم شونده یا برگشت‌ناپذیر

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 نشانه‌گذاری 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 به‌صورت بازگشت ناپذیر و یا بازگشت‌پذیر در محل‌های موردنظر متصل شود و یا ممکن است در جای دیگر به صورت یک فعالیت شیمیایی متابولیزه گردد (XP). در نهایت ردیاب‌های نشانه‌گذاری شده یا متابولیسم شده ممکن است در بافت یا خون وجود داشته باشند. در "شکل 2" به مدل فیزیولوژیکی ساده

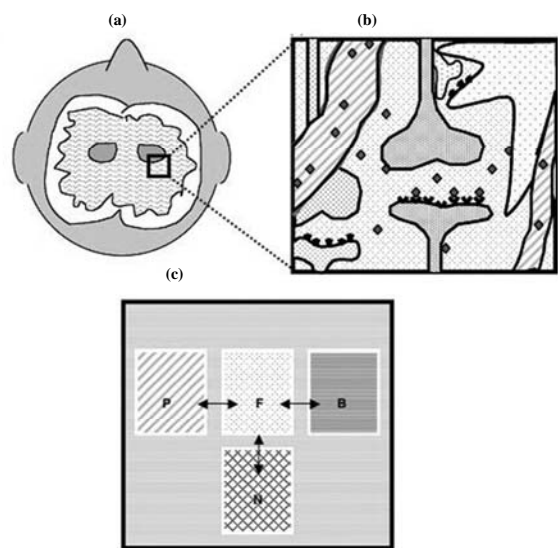


Fig. 1 Schematic of the compartmental modeling process as applied to PET images. Steps: (a) identify a region of interest in an image, (b) conceptualize the contents of the region and the possible states of the tracer in the region, (c) further abstract the ligand states to compartments with a particular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

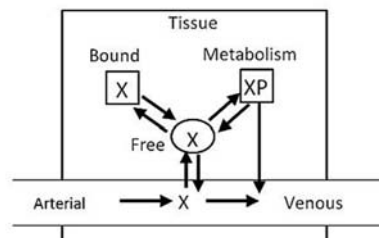


Fig. 2 Overview of processes associated with delivery, uptake, binding, and clearance of a radioactive tracer X to the different part of a tissue. This radioactive tracer in three regions can be detectable.

شکل 2 شماتیکی کلی از فرآیند رسیدن ردیاب به قسمت‌های مختلف یک بافت X. مولکول ردیاب نشانه‌گذاری شده است که در سه ناحیه درون بافت قابل بررسی می‌باشد.

¹ Diffuse
² Convective flow
³ Parenchymal cell
⁴ Intracellular

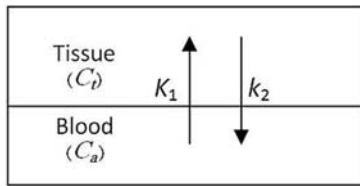


Fig 7. This one-tissue compartment model describes the bidirectional flux of tracer between blood (C_a) and tissue (C_t). The net tracer flux into tissue equals the flux entering the tissue (K_1C_a) minus the flux leaving the tissue (k_2C_t).

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 متغیر زمانی و دو ثابت سینماتیکی شناخته می‌شود. غلظت ردیاب‌ها با واحد نانو کوری بر میلی لیتر (nci/ml) اندازه‌گیری می‌شود. در سرتاسر این متن از علامت اختصاری زمان صرف نظر شده است یعنی به طور مثال به جای $C_a(t)$ از C_a و به طور کامل یکسانی درون هر بخش (خون و بافت) توزیع شده است. جریان ردیاب دوطرفه همانند "شکل 7" از خون به بافت برابر K_1C_a و جریان از بافت به خون برابر K_2C_t می‌باشد، بنابراین جریان خالص ردیاب وارد شده به بافت برابر است با:

$$\frac{dC_t}{dt} = K_1C_a - k_2C_t \quad (1)$$

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

$$C_t = K_1C_a \otimes \exp(-k_2t) \quad (2)$$

علامت \otimes به معنای عملگر کانولوشن، C_t غلظت مواد رادیواکتیو اندازه‌گیری شده در ناحیه بافت و نمونه خونی اندازه‌گیری شده در PET با C_a نشان داده می‌شود.

3-2- مدل یک بخشی در زمان جریان

رگ‌ها می‌توانند به عنوان یک لوله یا مجرا با شاخص 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 C_v 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 عبارتی انتقال موثر از دیواره رگ‌های خونی صورت می‌پذیرد. برای فهم بهتر فیزیولوژیکی ثابت‌های سینماتیکی، در گام اول بهتر است عبور ردیاب در داخل رگ‌ها را مورد بحث و بررسی قرار داد. برای این منظور از "شکل 7" در مقیاس بسیار کوچک می‌توان استفاده کرد در این جا بخش خون نشان‌دهنده یک رگ و بخش بافت نشان‌دهنده بافت در یک همسایگی بسیار نزدیک از رگ می‌باشد. به علت این که ردیاب اغلب از رگ به سوی بافت خارج می‌گردد، غلظت ردیاب درون خون کم‌کم با عبور از درون رگ کاهش پیدا می‌کند [32] برای نشان دادن این پدیده در یک مدل یک بخشی، بخش خون به طور توسعه یافته در "شکل 8" نشان داده شده است.

ردیاب وارد شده به رگ از سمت جانبی سرخرگ¹ با غلظت C_a و از سمت دیگر به نام سیاهرگ¹ با غلظت C_v خارج می‌گردد، همچنین نرخ جریان

¹ arterial

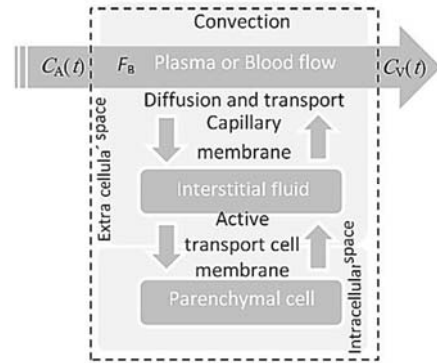


Fig 4. Relation between blood and its compartment model that shows primary transformation between blood and tissue

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

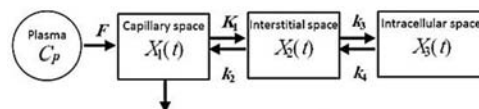


Fig 5. Three compartment physiological model that contains kinetic parameters and specification of blood

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

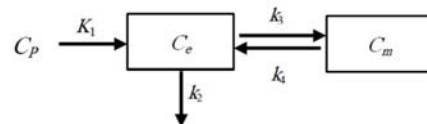


Fig 6. two compartment model, plasma and the space around the blood to be consider integrated after equilibrium between them

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 سینماتیکی 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 سینماتیک برای نتایج تجربی تخمین زده می‌شوند و سپس مقادیر معیارهای تخمین نواحی مشکوک سرطان، یعنی پارامتر نفوذ مدل بخشی، نفوذ پاتلاک و روش نفوذ استاندارد که در بخش بعد معرفی می‌شوند پرداخته می‌شود.

3- معادلات انتقال ردیاب از رگ به درون بافت

3-1- مدل یک بخشی

مدل بخشی ساده که اغلب در کاربردهای دستگاه تصویر برداری به همراه نشر پوزیترون از آن استفاده می‌شود مدل تک بافتی است که توصیف کننده جریان دو طرفه بین خون و بافت می‌باشد. اشاره می‌شود که در مدل سینماتیکی جریان بین خون و بافت معمولاً واحد اندازه‌گیری را حجم بر واحد زمان در نظر نمی‌گیرند. در مورد پرفیوژن از واحد حجم بر واحد زمان در حجم بافت مورد بررسی استفاده می‌گردد. بنابراین کلمه جریان یا پرفیوژن را می‌توان به جای یکدیگر در دستگاه تصویربرداری به همراه نشر پوزیترون مورد استفاده قرار داد.

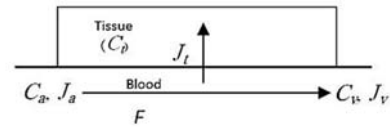


Fig 8. Tracer flow through a capillary. The values C_a and C_v are the tracer concentrations in arterial blood and venous blood, respectively, and C_p is the concentration in tissue. The tracer enters the capillary with flux J_a and leaves via tissue extraction (J_t) and the venous circulation (J_v).

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_t و J_v نشان داده شده است.

خون عبوری از رگ با F نشان داده می‌شود. برای به‌دست آوردن ارتباطی بین این مقادیر از قانون فیک [33] استفاده شده است. در این قانون گفته می‌شود 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 نمی‌کند. با توجه به قانون فیک در حالت پایدار به دلیل این‌که مولکول ردیاب وارد شده به درون رگ به سرعت وارد بخش بافت شده یا از طریق ونوس از رگ خارج می‌شود هیچ‌گاه ردیاب در طول یک رگ انباشته نخواهد شد [33]، [35]. تروسکی و همکاران با نگاه مکانیک سیالات به این پدیده فیزیولوژیکی و با کمک از این قانون به بیان این مسئله پرداخته‌اند [7].

$$J_a = J_t + J_v \quad (3)$$

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 می‌باشد که برابر است با:

$$J_a = FC \quad (4)$$

مشابه همین توضیحات برای جریان ونوس یا جریان خارجی برقرار است که در این جا داریم:

$$J_v = FC_v \quad (5)$$

جریان خالص ردیاب ورودی به بافت برابر اختلاف بین جریان ورودی و خروجی می‌باشد [35]، [36]، [9].

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

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:

$$E_n = \frac{C_a - C_v}{C_a} \quad (7)$$

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 می‌گویند و آن را با E_u نمایش می‌دهند. طی اولین عبور ردیاب از محل بافت، جریان ردیاب از بافت به خون برابر صفر خواهد بود زیرا $C_t=0$. در این حالت E_n برابر E_u 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 به صورت زیر سازماندهی می‌شوند.

$$\frac{dC_t}{dt} = (FE_u)C_a = K_1 C_a \quad (8)$$

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

[21]، [36]. براساس این مدل، توضیح تئوری برای تابع E_u به صورت زیر استخراج می‌گردد [38-36,21].

$$E_u = 1 - \exp\left(-\frac{PS}{F}\right) \quad (9)$$

در نتیجه K_1 محاسبه شده در روابط (8) را طبق رابطه زیر به عنوان ضریب نفوذ اصلاح شده معرفی می‌کنیم:

$$K_1^* = FE_u \quad (10)$$

روابط ریاضی نشان داده شده در "شکل 6" به صورت زیر نشان داده می‌شود [37,34,21,14,9]:

$$\frac{d}{dt} C_e = K_1^* C_p - (K_2 + K_3) C_e + K_4 C_m \quad (11)$$

$$\frac{d}{dt} C_m = K_3 C_e - K_4 C_m \quad (12)$$

با حل معادلات فوق داریم [36]، [14]، [12]:

$$C_e = \left[\frac{K_1^*}{a_2 - a_1} \right] \times [(k_4 - a_1)e^{(-a_1 t)} + (a_2 - k_4)] \otimes C_p(t) \quad (13)$$

$$C_m = \left[\frac{K_1^* k_3}{a_2 - a_1} \right] \times [e^{(-a_1 t)} - e^{(-a_2 t)}] \otimes C_p(t) \quad (14)$$

نفوذ ردیاب [F18]FDG یا مقدار کل غلظت ردیاب که برابر حاصل جمع C_m و C_e است به درون قسمت‌های مختلف، از طریق رابطه (15) به دست می‌آید:

$$C_t = \left[\frac{K_1^*}{a_2 - a_1} \right] \left[(k_3 + k_4 - a_1)e^{(-a_1 t)} + (a_2 - k_3 - k_4)e^{(-a_2 t)} \right] \otimes C_p(t) \quad (15)$$

در این جا

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

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 می‌شوند [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 می‌زند.

3-3- معیارهای نفوذ ردیاب

در این بخش معیارهای نفوذ ردیاب که برای بررسی تصاویر PET مورد استفاده قرار می‌گیرد بررسی خواهد شد. مقدار ثابت نفوذ براساس مدل دو بخشی "شکل 6" و تخمین پارامترهای مربوطه K_1^* ، k_2 ، k_3 و k_4 به کمک معادله (17) محاسبه می‌گردد [40,36,14,12]:

$$K_1^* (\text{ml Blood/ml tissue /min}) = K_1^* \frac{k_3}{k_2 + k_3} \quad (17)$$

دو روش دیگری که در این جا 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 می‌شود. رابطه (18) نحوه محاسبه روش عنوان شده را بیان می‌کند [41,36,17,12]:

³ COMKAT

⁴ Standard Uptake Value(SUV)

¹ venous

² unidirectional

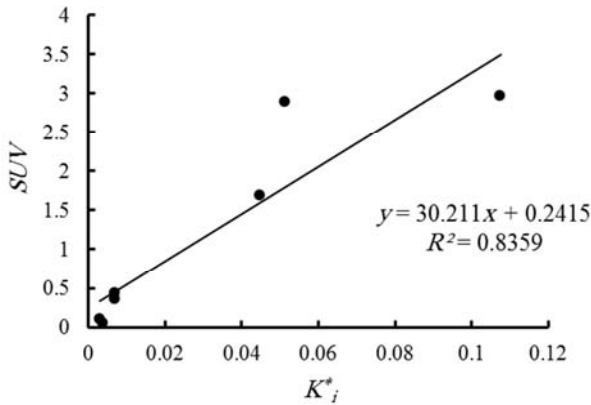


Fig 13. Comparison between estimated K^*_i from solving two compartment model and standard uptake value

شکل 13 مقایسه نرخ نفوذ K^*_i محاسبه شده توسط مدل دو بخشی و مقدار استاندارد شده نفوذ

به صورت 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 بخش‌های 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 به عنوان ناحیه توموری تشخیص داد. این موضوع به این دلیل است که این روش مشکلاتی به شرح زیر دارد:

1. تغییر مقدار استاندارد شده نفوذ با زمان.
 2. نفوذ ردیاب مستقیماً به وزن بیمار مربوط نمی‌شود.
 3. نفوذ ردیاب مستقیماً 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 علی‌رغم این‌که در ناحیه 4 میزان جذب بافتی پایین است ولی به دلیل 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 به عنوان یک معیار برای ارزیابی کمی نفوذ ردیاب [F18]FDG در تشخیص نواحی مشکوک به سرطان در عکس برداری دینامیک دستگاه تصویر برداری با گسیل پوزیترون کافی نمی‌باشد.
- نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که طی بررسی قسمت‌های مختلف بدن یک موش صحرایی، نرخ خالص نفوذ ردیاب [F18]FDG به درون نواحی مختلف بدن به منظور تشخیص نواحی مشکوک به سرطان به طور دقیق با حل معادلات چند بخشی و تخمین پارامتر قابل بررسی است.

7- مراجع

[1] 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.

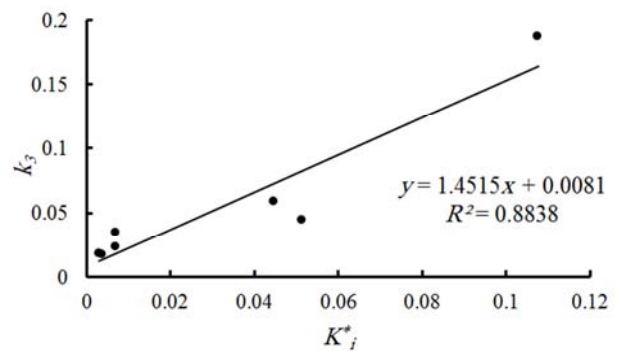


Fig 11. Relative between estimated K_3 from solving two compartment model with the constant uptake K^*_i

شکل 11 ارتباط بین k_3 تخمین زده شده از حل مدل دو بخشی با ثابت نفوذ K^*_i

در ادامه مقدار K^*_i با دو معیار دیگر نفوذ مقایسه می‌شوند. "شکل 12" مقدار K_i پاتلاک را با K^*_i مقایسه می‌کند. همچنین "شکل 13" مقدار K^*_i را با SUV نشان می‌دهد. نتایج مشخص ساخت که مقدار همبستگی K^*_i با ثابت معیار پاتلاک بیشتر از روش استاندارد نفوذ است. بالا بودن مقدار نفوذ در نقطه 1 در سایر معیارها هم دیده می‌شود هر چند که روش SUV دو نقطه را به عنوان نقاط با جذب بالا نشان می‌دهد 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 بالا نشان داده که منجر به تشخیص اشتباه در نقاط مشکوک به تومور می‌شود. لازم به توضیح است این نقاط می‌تواند نواحی مانند قلب، کبد و ... باشد. همچنین این روش به دلیل همین ضعف قادر به تشخیص نواحی توموری در شش‌ها نمی‌باشد زیرا که این نواحی نفوذ ردیاب از رگ کم است [41].

6- نتیجه گیری و جمع بندی

دستگاه PET و ردیاب FDG به عنوان روشی برای تشخیص تومور استفاده می‌شود. میزان نفوذ FDG در بافت به عنوان معیار تشخیص نواحی توموری به کار می‌رود 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 نرم افزار کامکت استخراج گردیده است. نرخ خالص نفوذ [F18]FDG به درون بافت معمولاً

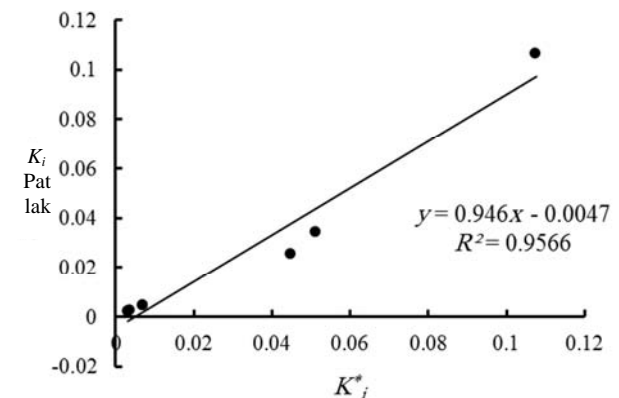


Fig 12. Comparison between estimated K^*_i from solving two compartment model and Patlak graphical analysis

شکل 12 مقایسه نرخ نفوذ K^*_i محاسبه شده توسط مدل دو بخشی و تحلیل گرافیکی 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 Medicine*, 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. O'Brien, M. D. Loberg, Myocardial perfusion with rubidium-82. I. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors, *Journal of Nuclear Medicine*, 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 Medicine*, 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 Medicine 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 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 Medicine*, 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 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 Oncological 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 easy, *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 four-compartment 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. Sidel, 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. Bassingthwaite, *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 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 compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation., *Ann. Biomed. Eng.*, Vol. 17, No. 1, pp. 13–38, 1989.
- [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 Medicine*, 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.