

แบบรายงานการวิจัย
ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่

เรื่อง

การพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการตรวจภาพสมอง
เพ็ทซีทีด้วยฟลูออรีน-18 ฟลูออโรดีออกซีกลูโคส โดยอาศัยข้อมูลเวลา
แบบจุดเดียว

(Development of pharmacokinetic model based on single time-
point data acquisition approach: ^{18}F -FDG PET/CT brain scan)

โดย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน
รองศาสตราจารย์ พญ.สุภัทธรพร เทพมงคล (อาจารย์ที่ปรึกษา)

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาทางวิจัยนี้ รองศาสตราจารย์ พญ. สุภัทพร เทพมงคล สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ที่กรุณาสละเวลาให้คำแนะนำ ปรึกษา ชี้แนะแนวทาง ตรวจสอบและปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความเอาใจใส่เป็นอย่างดี งานวิจัยมีความถูกต้องสมบูรณ์ยิ่งขึ้น สำเร็จลุล่วงด้วยดี ขอขอบคุณ คุณณัฐกร ศิริทรานนท์ ที่ช่วยเหลือในการดึงข้อมูลผู้ป่วยจากระบบสารสนเทศทางรังสีวิทยาเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล และขอขอบคุณนายจิรนิติ ยกมาก นางสาว ปุณิกา เจนชวลิตมงคล นิสิตในที่ปรึกษาสาขารังสีเทคนิค และนางสาวนิน นิตา นิสิตในที่ปรึกษาสาขาฟิสิกส์ การแพทย์ ที่ช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลวิจัย

การศึกษานี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย “ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่” จากฝ่ายวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ขอขอบคุณสาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในการเอื้อเฟื้อสถานที่และเครื่องมือต่างๆในการเก็บข้อมูล จนทำให้วิจัยนี้สำเร็จลงได้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

สำหรับคุณค่าและประโยชน์อันพึงจะมีจากกำรวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยขอมอบความดีทั้งหมดให้แก่ผู้มีพระคุณ ตลอดจนคณาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทความรู้ให้แก่ผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กิติวัฒน์ คำวัน
ผู้วิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	5
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	6
1.3 คำถามของการวิจัย	6
1.4 วิธีการดำเนินการวิจัย	6
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	7
1.6 คำสำคัญ	7
บทที่ 2 การศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	8
2.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	10
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	12
3.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย	12
3.3 วิธีดำเนินการทำวิจัย	13
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผลทางสถิติ	18
3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	19
3.6 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น	19
บทที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูล	20
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	26
เอกสารอ้างอิง	28
ภาคผนวก	30

สารบัญรูป/ตาราง

	หน้า
รูปที่ 2.1 ปฏิกริยาแอนนิฮิเลชัน	8
รูปที่ 2.2 Coincidence ในแบบต่างๆที่เกิดจากปฏิกริยาแอนนิฮิเลชัน	9
รูปที่ 2.3 ภาพเพ็ทซีที	9
รูปที่ 2.4 แบบจำลอง Compartmental model ของ Huang และคณะ	10
รูปที่ 2.5 Biokinetic distribution ของ FDG ในอวัยวะต่างๆ จากงานวิจัยของ Mejia และคณะ	11
รูปที่ 3.1 เครื่องเพ็ทซีทีของบริษัทซีเมนส์ รุ่น Biograph 16	12
รูปที่ 3.2 โปรแกรม SAAM II	13
รูปที่ 3.3 โปรแกรมดูภาพและวิเคราะห์ภาพ Osirix MD	13
รูปที่ 3.4 ตัวอย่างการวาด ROI ภาพสมองโดยใช้ฟังก์ชัน Isocontour	14
รูปที่ 3.5 ตัวอย่างภาพสามมิติจากการวาด VOI ในภาพสมองของผู้ป่วย	15
รูปที่ 3.6 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ตามแบบของ Hays & Segall	16
รูปที่ 3.7 กราฟ TAC แสดงค่าเฉลี่ยและ SD จากข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 108 ราย	17
รูปที่ 3.8 สร้างแบบจำลองโดยโปรแกรม SAAM II Simulation	18
รูปที่ 3.9 ตัวอย่างการ Fit model กับข้อมูลผู้ป่วยด้วยโปรแกรม SAAM II Simulation	18
รูปที่ 4.1 แผนภูมิการกระจายตัวจำนวนผู้ป่วยและเวลาที่เริ่มสแกนหลังจากการฉีดสารเภสัชรังสี	20
รูปที่ 4.2 กราฟแสดงผลการ fit โมเดลกับข้อมูลผู้ป่วย	21
รูปที่ 4.3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Brain mass และน้ำหนักตัวผู้ป่วย	22
รูปที่ 4.4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง injected activity และน้ำหนักตัวผู้ป่วย	22
รูปที่ 4.5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %injected activity ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักตัวผู้ป่วย	23
รูปที่ 4.6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %injected activity ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและมวลของสมอง	23
รูปที่ 4.7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %injected activity/g ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักของผู้ป่วย	24
รูปที่ 4.8 กราฟแสดงฟังก์ชันการทำนายความสัมพันธ์ระหว่าง %injected activity/g ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักของผู้ป่วย	24
ตารางที่ 3.1 ค่าพารามิเตอร์เริ่มต้นที่ใช้ในแบบจำลอง	16
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลสรุปผู้ป่วยจำนวน 108 ราย (เพศชาย 48 ราย และเพศหญิง 60 ราย)	20
ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์กับงานวิจัยอื่นๆ	21

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

การตรวจเพ็ทซีทีสแกนจะให้ข้อมูลทางเมตาบอลิซึมจากเครื่องเพ็ท และข้อมูลทางด้านกายวิภาคจากเครื่องซีทีรวมเข้าด้วยกัน ทำให้สามารถกำหนดตำแหน่งพยาธิสภาพของโรคได้อย่างแม่นยำมากขึ้น การตรวจเพ็ทซีทีจึงถูกนำมาใช้อย่างมากในการตรวจหาโรคมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งในระยะแรกเริ่ม การพยากรณ์โรค เช่น โรคลมชัก โรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางด้านความจำ ภาวะสมองเสื่อม ความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว การพยากรณ์ระยะของโรคมะเร็งในระยะต่าง ๆ รวมไปถึงการวางแผนการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รักษาด้วยการฉายแสง เป็นต้น¹⁻³

ในปัจจุบันสารเภสัชรังสีที่นิยมใช้กันทั่วไปในการตรวจเพ็ทซีทีสแกน คือ ฟลูออรีน-18 ฟลูออโรดีออกซีกลูโคส (¹⁸F-fluorodeoxy-D-glucose, ¹⁸F-FDG) ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับอนุพันธ์กลูโคสซึ่งเป็นน้ำตาล สารเภสัชรังสีนี้เมื่อถูกบริหารจัดการเข้าสู่ร่างกายจะมีความจำเพาะในการดูกระบวนการเผาผลาญของกลูโคสของเซลล์ในแต่ละอวัยวะ โดยสะสมในบริเวณที่มีอัตราการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสสูง เช่น สมอง ตับ ทางเดินอาหาร และเซลล์มะเร็งซึ่งมีการใช้กลูโคสในกระบวนการเผาผลาญมากกว่าเซลล์ปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของสมองมีการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสสูงมากและมีการขนส่งอย่างต่อเนื่องของกลูโคสจากเลือดประมาณร้อยละ 20 ของกลูโคสทั้งหมดที่ร่างกายดูดซึม โดยสมองมีการใช้พลังงานจากกลูโคสเพียงแหล่งพลังงานเดียว เพราะกรดไขมันไม่สามารถผ่าน blood brain barrier (BBB) ได้ ดังนั้น ¹⁸F-FDG จึงเป็นสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมในการตรวจสมองด้วยเครื่องเพ็ทซีทีสแกน^{1,2,4-8}

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic modeling, PK model) เป็นแบบจำลองที่ใช้เพื่อแสดงการกระจายตัวและจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสีภายในร่างกายในอวัยวะต่าง ๆ จากงานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการออกแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีการนำเสนอหลากหลายวิธีการด้วยกัน อาทิเช่น Patlak model, Logan model ซึ่งเป็นวิธีแบบ Graphical model ส่วนแบบจำลองที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบันคือ Compartmental modeling โดยจะแสดงอยู่ในรูปแบบของ compartment ที่มีการให้สมมุติฐานว่าสารเภสัชรังสีในแต่ละ compartment มีคุณสมบัติด้านความเข้มข้นเหมือนกัน และอัตราการแลกเปลี่ยนสารระหว่าง compartment มีค่าคงที่ เรียกว่า transfer rate constant (k)⁹

อย่างไรก็ตาม การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสีโดยพื้นฐานนั้นต้องอาศัยข้อมูลที่เป็นแบบต่อเนื่องหรือแบบ Dynamic เพื่อดูความต่อเนื่องของข้อมูลช่วงเวลาการเข้าและออกของสารเภสัชรังสีในอวัยวะที่สนใจ ซึ่งงานวิจัยนี้จะใช้ข้อมูลแบบ Static จากการสแกนครั้งเดียวในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งเป็น routine protocol แล้วนำข้อมูลมาใช้ร่วมกัน เพื่อดูความเป็นไปได้ว่าจะสามารถสร้างแบบจำลองและคำนวณค่า transfer rate constant ในส่วนบริเวณสมองได้หรือไม่ ซึ่งถ้าสามารถทำได้จะทำให้สามารถเข้าถึงข้อมูลได้มากขึ้นและง่ายขึ้น เนื่องจากสามารถเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากผู้ป่วยที่ผ่านการตรวจมาแล้ว แล้วนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้ในการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ได้

ในปัจจุบันการบริหารปริมาณสารเภสัชรังสีให้เหมาะสมกับคุณภาพของภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์จะอ้างอิงตามข้อแนะนำ (guideline) ของสมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์ในระดับสากล เช่น สมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์แห่งสหรัฐอเมริกา, สมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์แห่งภาคพื้นยุโรป เป็นต้น¹ ซึ่งปริมาณสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมในการบริหารต้องอาศัยข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติม ดังนั้นจึงมี

ความสำคัญที่ต้องรู้การกระจายของ ^{18}F -FDG ในแต่ละกลุ่มประชากร และยังสามารถใช้ในการคำนวณปริมาณรังสีดูดกลืนในอวัยวะต่างๆให้แม่นยำมากยิ่งขึ้น และในปัจจุบันประเทศไทยยังมีความต้องการงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ของการตรวจภาพสมองสำหรับกลุ่มประชากรคนไทย ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเล็งเห็นความสำคัญของข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการบริหารสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG และข้อมูลการกระจายตัวทางชีวเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยในประเทศไทยต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเพ็ทซีทีภาพสมองจากข้อมูลการสแกนแบบภาพนิ่ง

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อสร้างสมการที่เหมาะสมในการประมาณค่า activity concentration ของ ^{18}F -FDG ในเนื้อเยื่อสมอง

1.3 คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน

คำถามการวิจัยหลัก

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการตรวจเพ็ทซีทีสแกนด้วย ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) ส่วนสมองมีความแตกต่างจากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์จากงานวิจัยที่ผ่านมาหรือไม่?

คำถามการวิจัยรอง

สมการในการประมาณค่า activity concentration ของ ^{18}F -FDG ในเนื้อเยื่อสมองที่เหมาะสมเป็นอย่างไร?

1.4 วิธีการดำเนินการวิจัย

1. เก็บข้อมูลภาพและข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเพ็ทซีทีสแกนสมองด้วยสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ณ หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. วาดขอบเขตของสมองจากภาพเพ็ทซีที เพื่อหาค่า activity concentration และมวลของสมองโดยใช้โปรแกรมดูภาพและวิเคราะห์ภาพ Osirix MD
3. วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหา activity concentration, mass of brain และ %activity uptake ของ ^{18}F -FDG ในสมองผู้ป่วยแต่ละราย
4. สร้างแบบจำลอง (compartmental model) ในโปรแกรม SAAM II และทำการประมาณค่าพารามิเตอร์ K_1 , k_2 , k_3 , และ k_4
5. ปรับค่าคงที่อัตราการแลกเปลี่ยนสาร และแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ให้เข้ากับข้อมูลผู้ป่วย
6. สร้างสมการที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการทำนาย activity concentration ในเนื้อเยื่อสมอง
7. วิเคราะห์ผลและสรุปผลที่ได้

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ค่าคงที่อัตราการขนส่งสารจากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของสมองในผู้ป่วยคนไทยที่เข้ารับการตรวจเพ็ทซีทีสแกนด้วยสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. ได้สมการการประมาณค่า activity concentration ในเนื้อเยื่อสมอง

1.6 คำสำคัญ

^{18}F -FDG, Pharmacokinetic modeling, PET/CT, Activity concentration, Transfer rate constant, Compartmental modeling

บทที่ 2

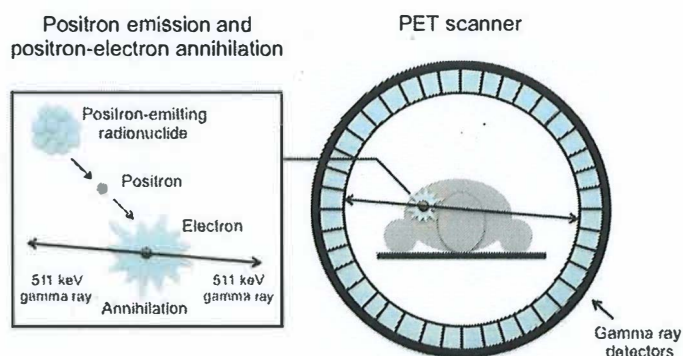
การศึกษาเอกซเรย์และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

เครื่องเพ็ทสแกน (Positron Emission Tomography, PET)

PET มีชื่อเรียกเต็มว่า “Positron Emission Tomography” หรือเครื่องถ่ายภาพอนุภาคโพสิตรอน การทำงานของเครื่องเพ็ทนั้นเป็นการถ่ายภาพการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีที่สลายตัวให้อนุภาคโพสิตรอน (β^+) เพื่อแสดงการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีและกระบวนการเผาผลาญที่เกิดขึ้นของอวัยวะภายในร่างกาย เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะมีการสะสมและเผาผลาญน้ำตาลซึ่งเป็นสารอินทรีย์พื้นฐานในกระบวนการเผาผลาญของเซลล์ที่สูงกว่าเซลล์ปกติ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งของภาพที่ปรากฏในภาพเพ็ทได้อย่างชัดเจน แพทย์สามารถตรวจดูการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ทั่วทั้งร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มแรก (Early stage cancer) เนื่องจากว่ามีความไว (Sensitivity) และมีความจำเพาะ (Specificity) ในการตรวจจับมะเร็งที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าการตรวจด้วยวิธีการอื่นๆ เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือเอ็มอาร์ไอ และช่วยในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงด้านสรีรวิทยาได้ดีขึ้น นอกจากนี้ เพ็ทถูกนำมาใช้ประโยชน์ในด้านอื่นๆ เช่น การตรวจคัดกรองมะเร็ง วินิจฉัยระยะของโรคมะเร็ง ใช้เป็นข้อมูลในการช่วยพยากรณ์โรค หาดำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิ ดูการตอบสนองของรอยโรคหลังจากการให้ยารักษาหรือหลังจากการฉายรังสี รวมไปถึงการนำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งด้วยการฉายแสง เป็นต้น^{1,2,4-8,10}

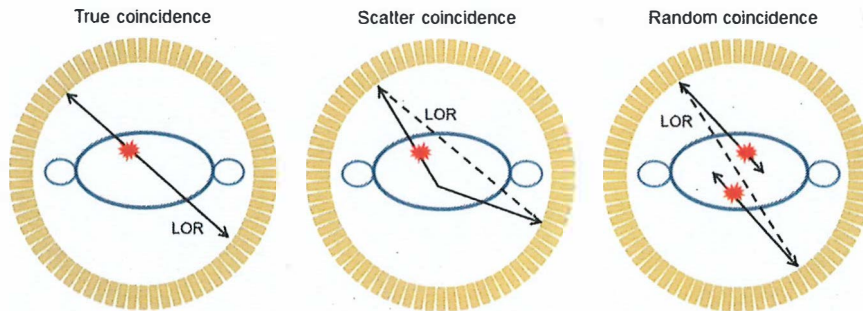
หลักการทำงานของเพ็ทจะอาศัยการถ่ายภาพการกระจายตัวของสารกัมมันตรังสีที่แตกตัวให้โพสิตรอน (positron) เมื่อนำสารกัมมันตรังสีที่ติดฉลากกับโมเลกุลหรือเรดิโอแทรเซอร์ (radiotracer) เข้าสู่ตัวผู้ป่วย แตรเซอร์จะมีความจำเพาะต่อเอ็นไซม์ที่ต้องการศึกษา โดยเมื่อฉีตรังสีเข้าสู่ร่างกายก็จะกระจายไปสู่อวัยวะเป้าหมายหรือส่วนที่มีความจำเพาะ ส่วนของกัมมันตรังสีที่ไม่เสถียรจะสลายตัวและแตกตัวให้โพสิตรอนประจุ $1+$ ซึ่งไม่เสถียรจึงไปรวมตัวกับอิเล็กตรอนอิสระประจุ $1-$ ในเนื้อเยื่อทำให้เกิดปรากฏการณ์แอนนิฮิเลชัน (annihilation) เกิดเป็นโฟตอนพลังงาน 511 กิโลอิเล็กตรอนโวลต์ 2 ตัว วิ่งออกจากกันในทิศทางตรงข้ามและวิ่งออกจากตัวผู้ป่วย เครื่อง PET scanner จะรับโฟตอนซึ่งทำการเก็บข้อมูลแบบพร้อมกันทุกทาง (Simultaneous acquisition) และวิเคราะห์สร้างภาพโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ภาพจากการตรวจสามารถแสดงการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึม (metabolism) และเคมีของอวัยวะเป้าหมายที่เกิดขึ้น^{3,11}



รูปที่ 2.1 ปฏิกริยาแอนนิฮิเลชัน¹²

ชนิดของ Coincidence ในเพ็ท

Coincidence ในเพ็ทแบ่งออกเป็น 3 ประเภท แบบแรกคือ True coincidencesที่เกิดจากโฟตอนสองตัวที่มาจากปฏิกิริยาแอนนิลเลชันเดียวกันมาตกกระทบบนหัววัดรังสี (Detector) ในเวลาพร้อมๆ กันซึ่งเป็นที่ต้องการมากที่สุดเนื่องจากส่งผลให้คุณภาพของภาพดี แบบที่สองคือ scattered coincidence เกิดจากปฏิกิริยาแอนนิลเลชันเดียวกันแต่มีโฟตอนที่มีการเบี่ยงเบนก่อนที่จะตกกระทบบนหัววัด และแบบสุดท้ายคือ Random coincidence เกิดจากโฟตอนที่เกิดจากคนละปฏิกิริยากันแต่ตกกระทบบนหัววัดที่เวลาใกล้เคียงกัน ซึ่งการเกิด coincidence ในแบบที่สองและสามนั้นไม่เป็นที่ต้องการเนื่องจากทำให้เกิดสัญญาณรบกวนบนภาพได้



รูปที่ 2.2 Coincidence ในแบบต่างๆที่เกิดจากปฏิกิริยาแอนนิลเลชัน¹³

เครื่องเพ็ทซีที

เครื่องเพ็ทซีทีที่เป็นเครื่องมือทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ซึ่งรวมเครื่องเพ็ท (PET) และเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) รวมกันเป็นภาพเดียวกัน (co-registered) เนื่องจากภาพเพ็ทนั้นมีข้อจำกัด คือรายละเอียดทางด้านกายวิภาค โดยใช้ภาพที่ได้จากเครื่องเพ็ทซึ่งแสดงเมตาบอลิซึมหรือชีวเคมีในร่างกายรวมภาพจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ให้ภาพกายวิภาคเพื่อช่วยในการกำหนดตำแหน่ง ส่งผลให้ภาพเพ็ทซีทีได้รับความนิยมสำหรับใช้เพื่อการวินิจฉัยทางการแพทย์มากขึ้นในปัจจุบัน เช่น การถ่ายภาพเพื่อการวินิจฉัยในด้านมะเร็งวิทยา, การวางแผนการผ่าตัดการรักษาด้วยรังสีและการบอกระยะของโรค (staging)³

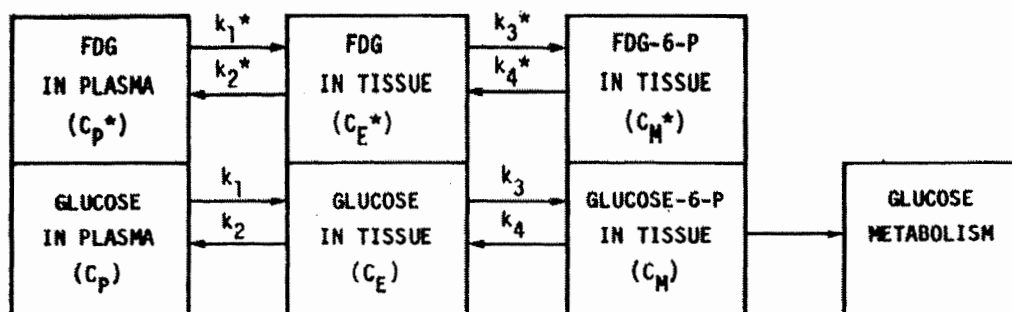


รูปที่ 2.3 ภาพซีที (ซ้าย) ภาพเพ็ท (กลาง) ภาพ Whole-body PET/CT Scan ซึ่งเกิดจากการรวมกันระหว่างภาพซีทีและภาพเพ็ท (ขวา) ทำให้สามารถดูภาพที่ให้ข้อมูลทั้งในเชิงกายวิภาคและสรีรวิทยาพร้อมกัน

2.2 ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

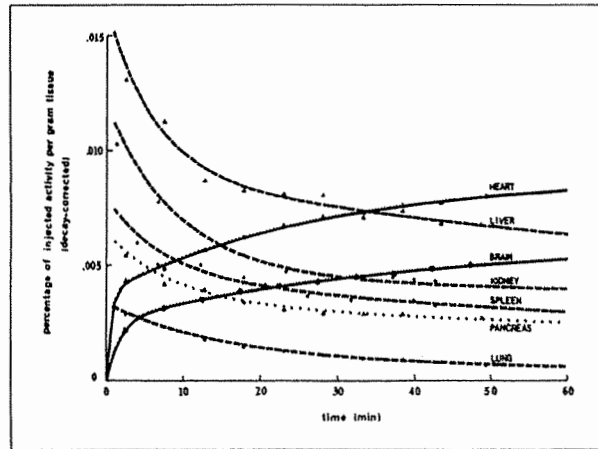
ในปัจจุบันสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG เป็นที่นิยมมากขึ้นในการตรวจดูเมตาบอลิซึมของอวัยวะในร่างกาย โดยบริเวณเนื้อเยื่อสมองเป็นบริเวณที่มีการดูดซึม ^{18}F -FDG จำนวนมาก จากการศึกษางานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า ในปี ค.ศ. 1980 Sung-Cheng Huang และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาอัตราการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสในเนื้อเยื่อสมองของมนุษย์ โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครชาวอเมริกันจำนวน 13 คน ที่เข้ารับการตรวจเพ็ทสแกนด้วยสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ที่ถูกฉีดเข้าเส้นเลือดดำในปริมาณ 185-370 MBq และวัดความเข้มข้นของ ^{18}F -FDG และกลูโคสในพลาสมาด้วยการเก็บตัวอย่างเลือดทุก 15 วินาที หลังฉีดสารเภสัชรังสีภายใน 2 นาทีแรก และเพิ่มช่วงเวลาการเก็บตัวอย่างเลือดมากขึ้นที่เวลาเพิ่มขึ้น และทำการสแกนภาพสมองอาสาสมัครเป็นเวลา 5 นาทีในช่วงแรก และ 10 หรือ 20 นาที เมื่ออัตราการเปลี่ยนแปลงของ ^{18}F -FDG ในเนื้อเยื่อลดลง และทำการวาดขอบเขตที่สนใจในแต่ละตำแหน่งของสมองเพื่อหาปริมาณการจับของ ^{18}F -FDG จากนั้นทำการประมาณค่าคงที่อัตราการขนส่งของสาร FDG ที่สัมพันธ์กับ ^{18}F activity ในฟังก์ชันของเวลา และหาอัตราการเผาผลาญของน้ำตาลกลูโคส (Regional metabolic rate of glucose, MRGl_u)

จากงานวิจัยนี้ทำให้ได้ค่าคงที่อัตราของการขนส่ง FDG จากพลาสมาไปเนื้อเยื่อสมองสีเทา, อัตราของการขนส่ง FDG จากเนื้อเยื่อสมองสีเทาไปพลาสมา, อัตราของการขนส่ง FDG ที่เปลี่ยนรูปไปเป็น FDG-6-phosphate ในเนื้อเยื่อสมองสีเทา และอัตราของการขนส่ง FDG-6-phosphate ที่เปลี่ยนรูปไปเป็น FDG ในเนื้อเยื่อสมองสีเทามีค่า 0.102, 0.130, 0.062 และ 0.0068 min⁻¹ ตามลำดับ ค่าคงที่อัตราของการขนส่ง FDG จากพลาสมาไปเนื้อเยื่อสมองสีขาว, อัตราของการขนส่ง FDG จากเนื้อเยื่อสมองสีขาวไปพลาสมา, อัตราของการขนส่ง FDG ที่เปลี่ยนรูปไปเป็น FDG-6-phosphate ในเนื้อเยื่อสมองสีขาว และอัตราของการขนส่ง FDG-6-phosphate ที่เปลี่ยนรูปไปเป็น FDG ในเนื้อเยื่อสมองสีขาวมีค่า 0.054, 0.109, 0.045 และ 0.0058 min⁻¹ ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของอัตราการเผาผลาญในเนื้อเยื่อสมองสีเทาและเนื้อเยื่อสมองสีขาวเป็น 7.30±1.18 และ 3.41±0.64 mL/min ใน 100 กรัมของเนื้อเยื่อสมองตามลำดับ



รูปที่ 2.4 แบบจำลอง Compartmental model ของ Huang et al. เพื่อใช้ในการอธิบายพฤติกรรมของ FDG และน้ำตาลกลูโคสในเนื้อเยื่อสมอง

Mejia และคณะ¹⁵ ได้นำเสนองานวิจัยในวารสาร Journal of Nuclear Medicine (JNM) ปี ค.ศ. 1991 โดยได้ศึกษาเกี่ยวกับปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการตรวจ ^{18}F -FDG ในอาสาสมัครชาวญี่ปุ่นจำนวน 7 ราย และเพื่อศึกษา biokinetic ของ FDG ในอวัยวะต่างๆ พบว่าที่บริเวณสมองเป็นอวัยวะที่มีปริมาณการ uptake มากที่สุดประมาณ 6.9%



รูปที่ 2.5 Biokinetic distribution ของ FDG ในอวัยวะต่างๆ จากงานวิจัยของ Mejia และคณะ

ในปี ค.ศ. 2016 Kitiwat Khamwan และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาและพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยทารกแรกคลอดก่อนกำหนดและเด็กแรกเกิดจนถึง 5 ปี ที่เข้ารับการตรวจ PET ที่ใช้สแกนด้วยสารเภสัชรังสี ¹⁸F-FDG ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยทารกแรกคลอดก่อนกำหนดจากข้อมูลของ Niven และคณะ¹⁷ และเด็กแรกเกิดอายุ 2 สัปดาห์ ถึง 5 ปี จำนวน 35 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 19 คนและเพศหญิง 16 คน และมีอายุเฉลี่ย 1 ปี 4 เดือน ที่ได้รับการฉีดสารเภสัชรังสี ¹⁸F-FDG เข้าหลอดเลือดดำในปริมาณ 5.55 เมกะเบ็กเคอเรลต่อกิโลกรัม ยกเว้นผู้ป่วยเด็กอายุ 2 สัปดาห์ที่ได้รับการฉีดสารเภสัชรังสี ¹⁸F-FDG 20 เมกะเบ็กเคอเรลและผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4.7 กิโลกรัม ได้รับการฉีดสารเภสัชรังสี ¹⁸F-FDG 26 เมกะเบ็กเคอเรล โดยทำการสแกนแบบ Whole-body เก็บข้อมูลแบบ static ที่ช่วงเวลา 60-126 นาที หลังฉีดสารเภสัชรังสี ทำการปรับแบบจำลองแบบ compartmental model จากของ Hays and Segall¹⁸ ซึ่งเป็นแบบจำลองสำหรับผู้ใหญ่ให้เข้ากับข้อมูลของผู้ป่วยเด็ก แล้วใช้โปรแกรม Simulation analysis and modeling (SAAM II) ในการสร้าง time-activity curve (TAC) จากนั้นทำการคำนวณหา whole organ activity เพื่อหา percent administered activity (%AA) และ activity concentration ในสมอง ปอด กล้ามเนื้อหัวใจ ไต และตับ นอกจากนั้นได้สร้างฟังก์ชันการทำนาย Activity concentration ของ FDG ที่จับในอวัยวะต่างๆในรูปแบบของพาราโบลา ในรูปของ $\%AA/g = a \times (\text{weight})^b + c \times (\text{weight})^d$ โดยที่ $\%AA/g$ หมายถึง ร้อยละของค่า Activity ของสารเภสัชรังสีต่อกรัม a, b, c และ d เป็นค่าพารามิเตอร์ของฟังก์ชันสมการ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการจับของสารเภสัชรังสีในแต่ละส่วนของร่างกายที่แตกต่างกันไปตามน้ำหนักตัวของทารกที่คลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดจนถึง 5 ปี¹⁶

จากงานวิจัยนี้พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยเด็กมีความแตกต่างจากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ใหญ่โดยในผู้ป่วยเด็กมีค่าคงที่อัตราการแลกเปลี่ยนสารเภสัชรังสีมากกว่าผู้ใหญ่ และ organ concentration ในสมอง ปอด กล้ามเนื้อหัวใจ ไต และตับ มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักลดลง นอกจากนั้นแล้วการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์โดยพื้นฐานนั้นต้องอาศัยข้อมูลที่เป็นแบบ Dynamic เพื่อดูความต่อเนื่องของข้อมูลช่วงเวลาการเข้าและออกของสารเภสัชรังสีในอวัยวะที่สนใจ แต่จากงานวิจัยนี้อาศัยข้อมูลแบบ Static จากการสแกนครั้งเดียวในผู้ป่วยแต่ละราย จึงมีความเป็นไปได้ว่าเราสามารถสร้างแบบจำลองได้โดยอาศัยการเก็บข้อมูลการถ่ายภาพแบบครั้งเดียวของผู้ป่วยจากแนวทางของงานวิจัยนี้ แต่จะต้องมีจำนวนผู้ป่วยที่มากเพียงพอเพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือของข้อมูลและการเหลื่อมกันของเวลาในการเริ่มสแกนข้อมูล

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ภาพของผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเพ็ทซีทีสแกนสมองด้วยสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ณ สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

3.1.1 เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion criteria)

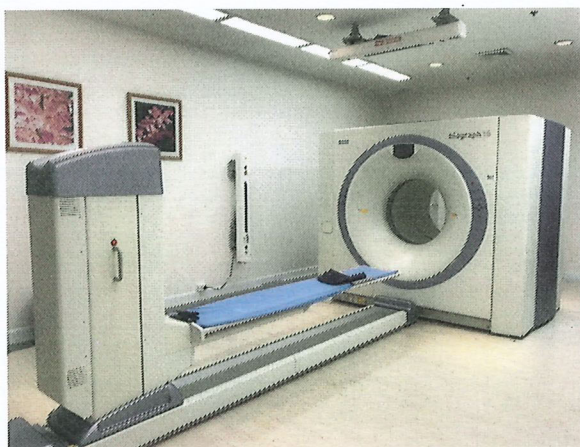
ภาพของผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเพ็ทซีทีสแกนสมองด้วยสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงปีพุทธศักราช 2557 ถึง 2562

3.1.2 เกณฑ์การคัดออกจากกลุ่มตัวอย่าง (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยอายุ 0-18 ปี
- ภาพผู้ป่วยที่มีอาร์ติแฟกต์จากการเคลื่อนไหว (motion artifact)
- ผู้ป่วยที่มีรอยโรคมะเร็งในสมอง

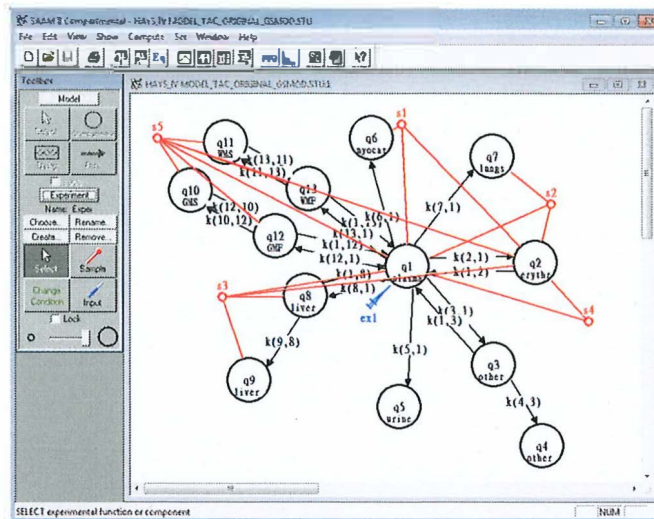
3.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

3.2.1 ข้อมูลภาพผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเพ็ทซีทีสแกนบริเวณสมองด้วยสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ด้วยเครื่องเพ็ทซีทีไฮท้อ Siemens รุ่น Biograph 16 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงปี พ.ศ. 2557 ถึง 2562



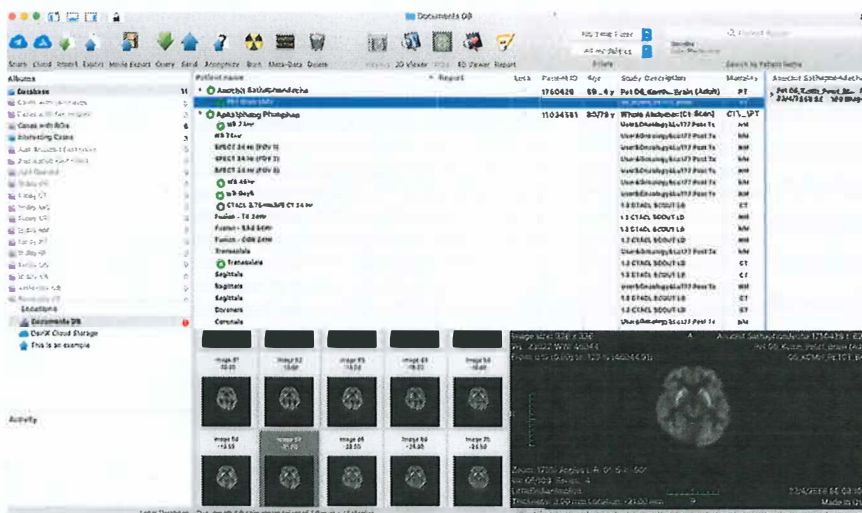
รูปที่ 3.1 เครื่องเพ็ทซีทีของบริษัทซีเมนส์ รุ่น Biograph 16 ณ สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

3.2.2 โปรแกรม Simulation analysis and modeling (SAAM II) เพื่อใช้ในการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ Compartmental model¹⁹



รูปที่ 3.2 โปรแกรม SAAM II

3.2.3 โปรแกรมดูภาพและวิเคราะห์ภาพ Osirix MD – Osirix Dicom Viewer เป็นโปรแกรมสำหรับวิเคราะห์ข้อมูลและดูภาพทางการแพทย์ตามมาตรฐานไดคอม



รูปที่ 3.3 โปรแกรมดูภาพไดคอม Osirix MD

3.3 วิธีดำเนินการทำวิจัย

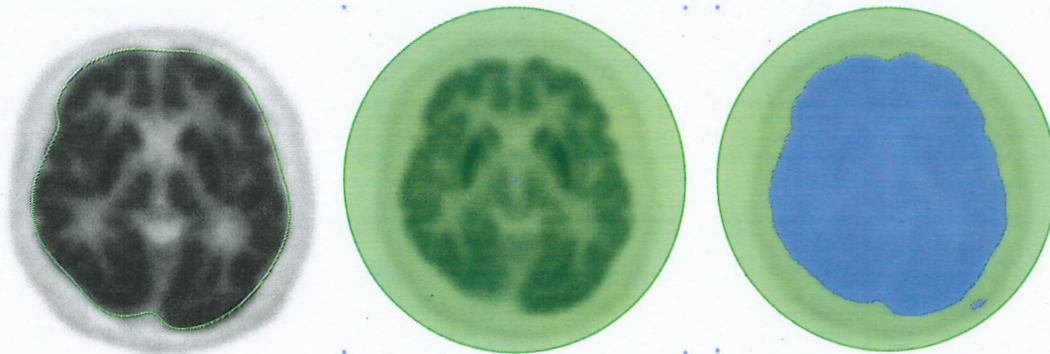
3.3.1. เก็บข้อมูลผู้ป่วย

- คัดเลือกข้อมูลภาพผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากกระบบสารสนเทศของสาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ฝ่ายรังสีวิทยา ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย งานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกทั้งหมด 108 ราย เพศชาย 48 ราย และเพศหญิง 60 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเพ็ทสแกนทางด้านสมอง มีอายุตั้งแต่ 23-92 ปี (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; 66.3 ± 14.9) ได้รับการบริหารจัดการสารเภสัชรังสี $^{18}\text{F-FDG}$ ทางหลอดเลือดดำ มีค่าความแรงรังสีตั้งแต่ 156-364 เมกะเบ็กเคอแรล (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; 250.25 ± 47.94)

- เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการตรวจเพ็ทสแกนส่วนสมองของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยข้อมูลที่เก็บคือ เลขประจำตัวผู้ป่วย, น้ำหนัก (กิโลกรัม), วันและเวลาที่ทำการตรวจ และค่าความแรงรังสีที่ฉีดให้กับผู้ป่วย (เมกะเบ็กเคอเรล) ซึ่งตามโปรโตคอลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะทำการเก็บข้อมูลภาพถ่ายเพ็ทซีทีสแกน ณ เวลา 1 ชั่วโมงหลังจากฉีดสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ซึ่งทำการสแกนเป็นระยะเวลา 10 นาทีต่อ bed ครอบคลุมส่วนของศีรษะทั้งหมด (ตั้งแต่ส่วน Base of skull จนถึง Vertex)

3.3.2 การคำนวณหาปริมาณสารเภสัชรังสีในส่วนสมองของผู้ป่วย

ทำการวาดขอบเขตของสมองจากภาพเพ็ทสแกนที่ผ่านการแก้ค่าความเบาบางของรังสี (Attenuation correction) เพื่อหาค่า activity concentration และปริมาตรของสมองผู้ป่วยแต่ละรายโดยใช้โปรแกรมดูภาพและวิเคราะห์ภาพไตคอม Osirix MD โดยทำการวาด VOI (Volume of interest) บริเวณเนื้อสมองทั้งหมด โดยใช้ 3D ball ให้คลุมบริเวณสมองทั้งหมด ด้วยฟังก์ชัน Isocontour ทำการปรับค่าระดับกัน (threshold) เท่ากับ 16% เพื่อความคงเส้นคงวาในการวาดขอบเขตในทุกราย เมื่อภาพทุกสไลซ์ถูกวาดขอบเขตเสร็จสิ้นแล้ว จะทำการ reconstruct ขึ้นเป็นภาพสามมิติ ซึ่งจะทำให้ทราบถึงค่าเฉลี่ย activity concentration (Bq/mL) และปริมาตรของสมองทั้งหมดของผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนนำไปคำนวณ %Injected activity

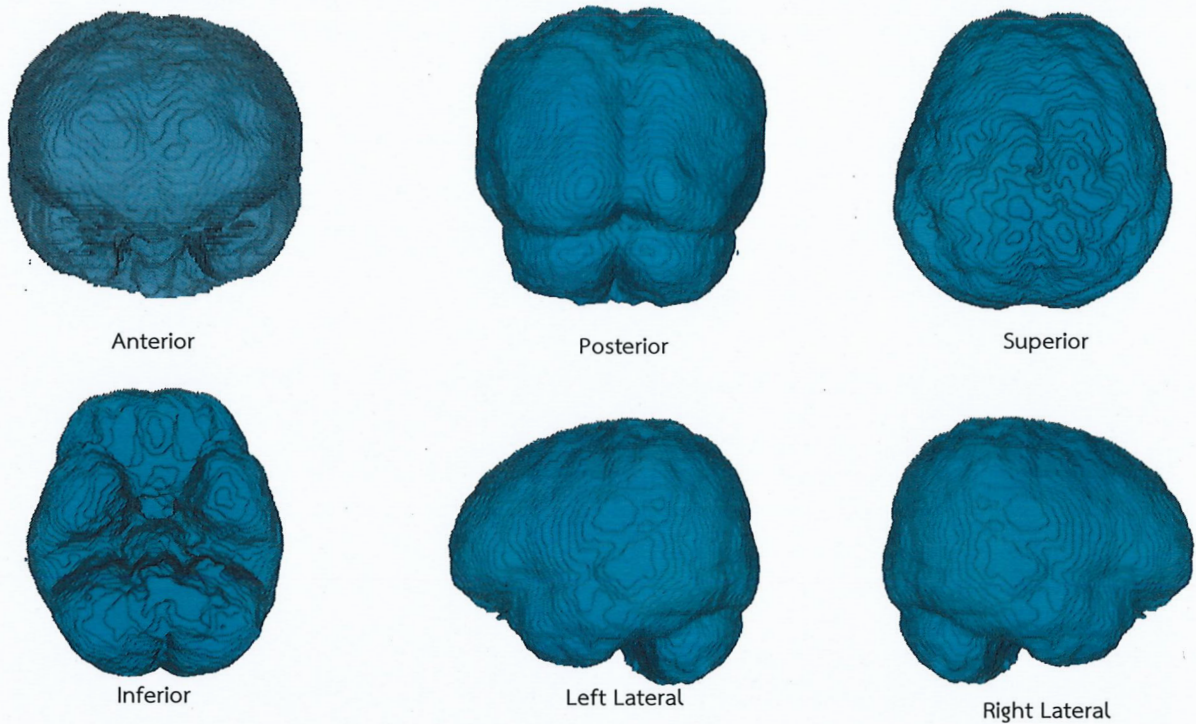


รูปที่ 3.4 ตัวอย่างการวาด ROI ภาพสมองโดยใช้ Isocontour ในแต่ละสไลซ์

คำนวณค่า %activity uptake ในเนื้อเยื่อสมองทั้งหมดในผู้ป่วยแต่ละราย ดังสมการ

$$\%Activity\ uptake = \left[\frac{Avg.\ activity\ con.\ in\ VOI\ \left(\frac{Bq}{mL}\right) \times Pt.\ brain\ volume\ (mL)}{10^6} \right] \times 100$$

โดยค่า Activity uptake มีหน่วยเป็นเมกะเบ็กเคอเรล (MBq) ส่วนปริมาตรของสมองซึ่งมีหน่วยเป็น mL นำไปแก้ค่าด้วย density ของเนื้อเยื่อสมอง ซึ่งมีค่าเท่ากับ 1.0346 g/mL เพื่อหาค่า brain mass ซึ่งมีหน่วยเป็นกรัม (g) และนำไปคำนวณค่า %Activity uptake เพื่อหาสัดส่วนของปริมาณสารเภสัชรังสีที่จับอยู่ในเนื้อเยื่อสมองเทียบกับปริมาณที่ฉีดเข้าไป แล้วหาค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยทั้งหมด เพื่อเป็นข้อมูลในการนำไปใช้ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ k ของ kinetic modeling ต่อไป

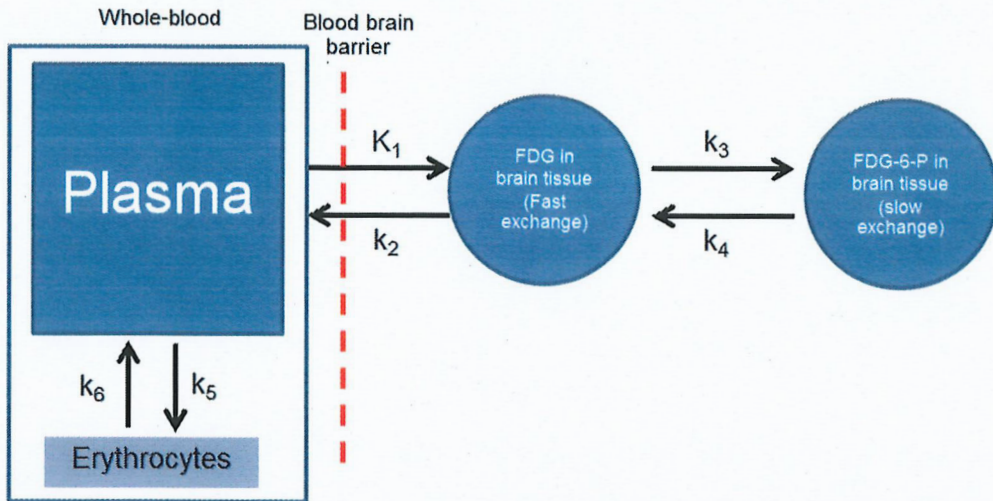


รูปที่ 3.5 ตัวอย่างภาพสามมิติจากการวาดขอบเขต VOI ในภาพสมองของผู้ป่วย

3.3.3 การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ^{18}F -FDG ของสมอง มีขั้นตอนดังนี้

1. สร้างแบบจำลอง

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาแบบจำลองจลนศาสตร์ในแบบ Compartmental model โดยใช้โปรแกรมซิมูเลชัน SAAM II โดยใช้การประยุกต์แบบจำลองจากงานวิจัยของ Hays และ Segall¹⁸ ซึ่งตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ Journal of Nuclear Medicine ในปี ค.ศ. 1999 และ Huang et al.¹⁴ ซึ่งสมมติฐานของแบบจำลองประกอบด้วย 3-compartment (2-tissue compartment) ประกอบด้วย Plasma, rapid FDG exchange และ slow FDG exchange โดยมีค่าพารามิเตอร์ K_1 - k_4 ดังแสดงในรูปที่ 3.6 ส่วน k_5 และ k_6 เป็นค่าคงที่การแลกเปลี่ยน FDG ระหว่างพลาสมา และ erythrocytes ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้ค่าอ้างอิง population based จากงานวิจัยของ Hays & Segall (JNM 1999) และ Huang et al. (AJCBF 1980) เช่นเดียวกัน ซึ่งค่านี้ยังถูกใช้เป็นค่าอ้างอิงใน International Commission of Radiation Protection (ICRP) ของ Biokinetic model สำหรับสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ฉบับที่ 128



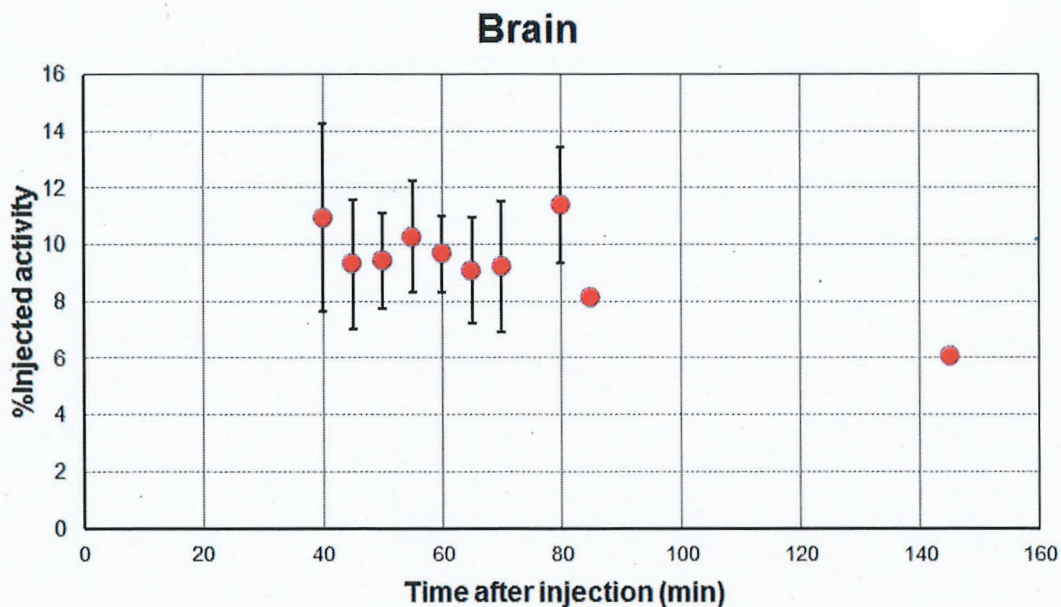
รูปที่ 3.6 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ตามแบบของ Hays & Segall (JNM 1999)

ตารางที่ 3.1 ค่าพารามิเตอร์เริ่มต้นที่ใช้ในแบบจำลอง

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	ค่าพารามิเตอร์	หน่วย
K_1	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ FDG แบบ rapid exchange จากพลาสมาเข้าสู่ เนื้อเยื่อสมอง	0.102 ± 0.028	mL/g/min
k_2	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ FDG จากสมองส่วนเนื้อเยื่อสมองกลับเข้าสู่พลาสมาแบบ rapid exchange	0.130 ± 0.066	mL/min
k_3	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ FDG ในสมองส่วนเนื้อเยื่อสมองแบบ rapid เข้าสู่การแลกเปลี่ยนแบบ slow exchange	0.062 ± 0.019	mL/min
k_4	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ FDG ในส่วนเนื้อเยื่อสมองแบบ slow exchange กลับเข้าสู่การแลกเปลี่ยนแบบ rapid	0.0068 ± 0.0014	mL/min
k_5	ค่าคงที่การแลกเปลี่ยนของ FDG จากพลาสมาสู่ Erythrocytes (whole-blood)	4.800 ± 2.92	mL/min
k_6	ค่าคงที่การแลกเปลี่ยนของ FDG จาก Erythrocytes กลับสู่พลาสมา (whole-blood)	8.070 ± 2.85	mL/min

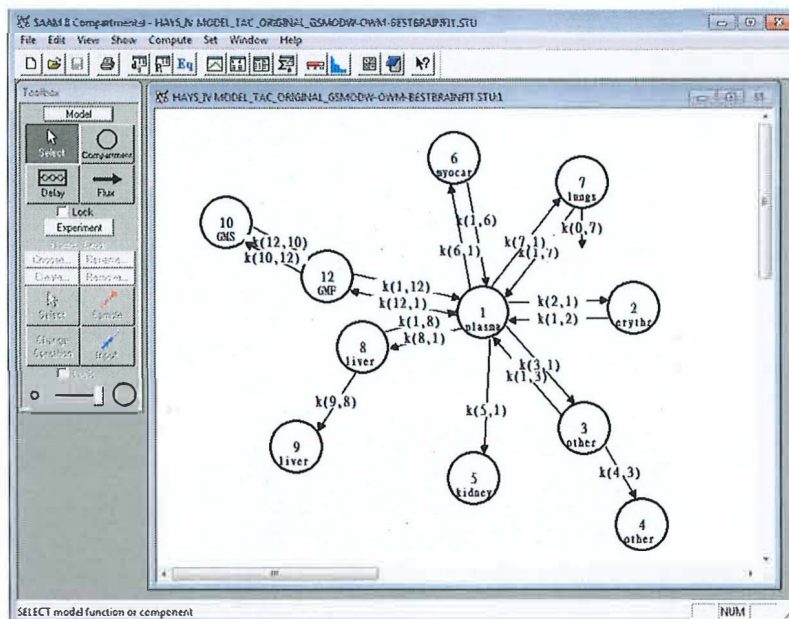
2. นำข้อมูลผู้ป่วยเข้าสู่โปรแกรม SAAM II

โดยหลักการทั่วไปนั้นการสร้างแบบจำลองต้องอาศัยข้อมูลที่ต่อเนื่องแบบ Dynamic เพื่อสร้าง Time-activity curve (TAC) ที่แสดงถึงการเข้าและออกของสารในแต่ละอวัยวะตามฟังก์ชันของเวลา งานวิจัยนี้จะนำค่า %Injected activity หรือ Activity concentration (Bq/mL) ใส่ในโปรแกรม SAAM II และทำการรันซิมูเลชันเพื่อคำนวณค่า transfer rate constant ที่ควรจะเป็น ซึ่งจะต้องสอดคล้องกับข้อมูลของผู้ป่วยที่วัดได้ แต่เนื่องจากข้อมูล %Injected activity ที่ได้จากงานวิจัยนี้เป็นข้อมูล ณ เวลาเพียงจุดเดียว จึงใช้การรวมข้อมูลระหว่างผู้ป่วยโดยอาศัยการเหลื่อมกันของเวลาที่เริ่มสแกนหลังจากการฉีดสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ในผู้ป่วยแต่ละราย และทำการแบ่ง Time interval ออกเป็นทุกๆ 5 นาทีเท่ากัน คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงเวลานั้นๆ เพื่อนำมาใช้ในการสร้าง TAC ตามแบบวิธีงานวิจัยที่นำเสนอโดย Khamwan K และคณะ (EJNMMI Research 2016)¹⁶ ดังแสดงในรูปที่ 3.7

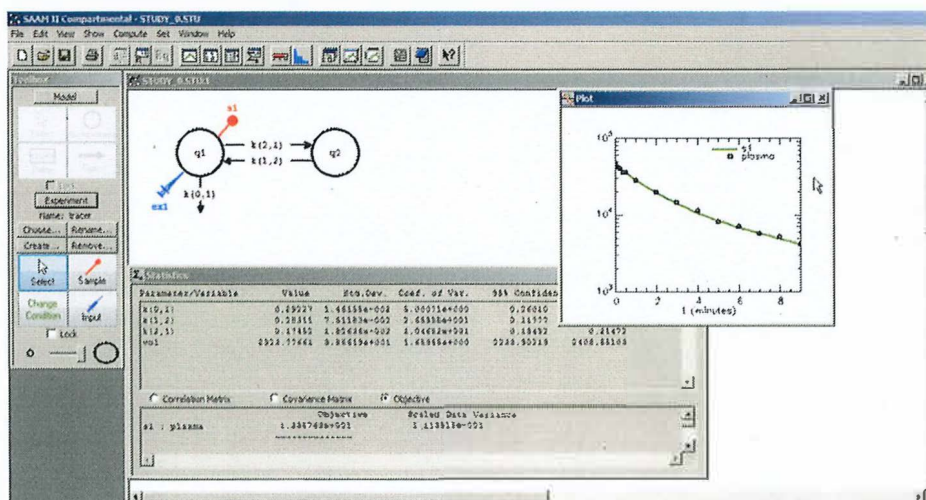


รูปที่ 3.7 กราฟแสดง TAC แสดงค่าเฉลี่ยและ SD จากข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 108 ราย ในแต่ละช่วงเวลา

เมื่อทำการสร้าง Compartmental model ในโปรแกรม SAAM II ดังแสดงในรูปที่ 3.8 ขั้นตอนต่อไปจะนำข้อมูลผู้ป่วยกรอกในโปรแกรมเพื่อทำการรันซิมูเลชันเพื่อหาค่า transfer rate constant โดยใช้ อัลกอริทึม Non-linear least square error ในการ fit แบบจำลอง ถ้าหากค่าพารามิเตอร์มีความถูกต้อง Time activity curve ที่สร้างจากแบบจำลองจะสอดคล้องกับข้อมูลผู้ป่วย หาก TAC ที่ได้จากการ generate จากแบบจำลองยังไม่สอดคล้องกับข้อมูลผู้ป่วย จะต้องทำการปรับพารามิเตอร์ไปจนกว่าข้อมูลจะสอดคล้องกัน หรือให้ได้ค่า Least square error ที่น้อยที่สุด ทำการประเมินค่าความถูกต้องของค่าพารามิเตอร์ด้วย Akaike information criteria (AIC) และ Bayesian information criteria (BIC) และจะสังเกตเห็นว่าในแต่ละ compartment ในแบบจำลองจะแสดงค่า q_i ซึ่งหมายถึงค่า activity concentration ที่โปรแกรมได้ทำการสร้าง differential equation ณ เวลาใดๆ ภายในโปรแกรมเองเพื่อใช้ในการคำนวณค่า transfer rate constant ระหว่าง compartment เรียบร้อยแล้ว



รูปที่ 3.8 สร้างแบบจำลองโดยโปรแกรม SAAM II Simulation



รูปที่ 3.9 ตัวอย่างการ Fit model กับข้อมูลผู้ป่วยด้วยโปรแกรม SAAM II Simulation

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผลทางสถิติ

ผลการวิจัยนี้จะถูกแสดงข้อมูลในเชิง continuous variable เป็นค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด ของข้อมูลต่างๆของผู้ป่วย ปริมาณของ Activity ที่จับในเนื้อเยื่อสมอง การกระจายตัวทางชีวภาพของสารเภสัชครึ่งในสมอง และค่า k ที่คำนวณได้จากแบบจำลอง

3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลภาพพีทส่วนของสมองจากระบบสารสนเทศ ของ ฝ่ายรังสีวิทยา ถึงแม้ว่าจะไม่ได้ทำการวิจัยกับผู้ป่วยโดยตรง แต่การนำข้อมูลผู้ป่วยมาใช้ในการทำวิจัย จะต้องได้รับการอนุมัติเพื่อการทำวิจัยในมนุษย์ ซึ่งงานวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลข IRB No.799/62 ก่อนการศึกษา ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะถูกรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ มีการปกปิดชื่อของผู้ป่วยไม่ให้นำชื่อได้ (Anonymous) และนำเสนอเป็นภาพรวมของการศึกษาไม่นำเสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล โดยนึกถึงหลักของความเคารพในบุคคล (Respect for person) หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Nonmaleficence) และหลักความยุติธรรม (Justice)

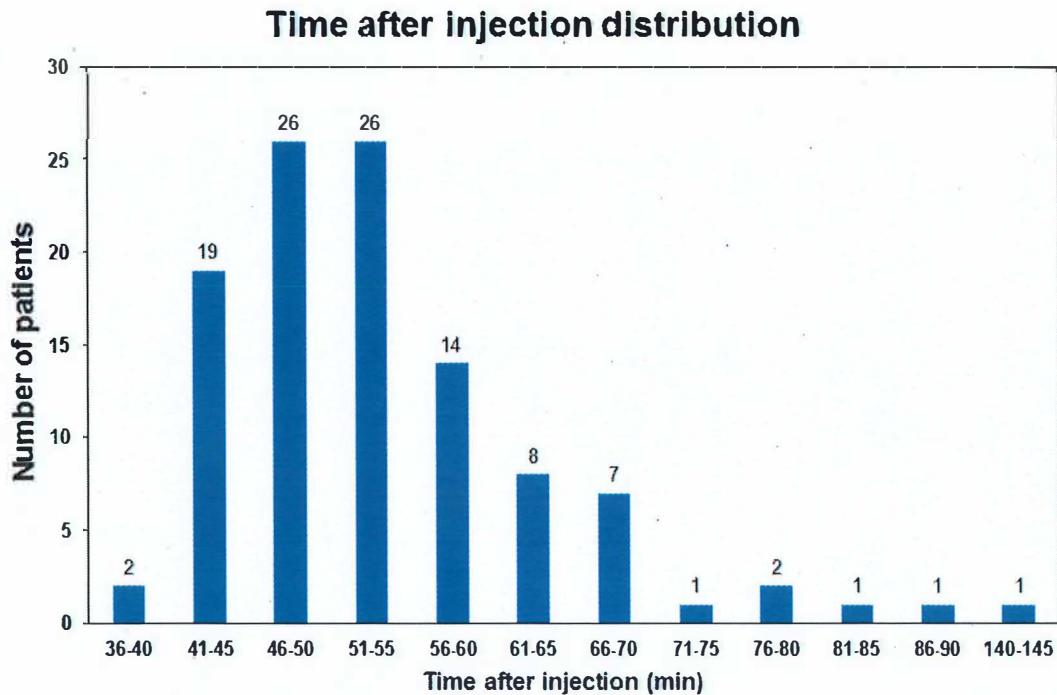
3.6 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น

การเก็บข้อมูลผู้ป่วยเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้อาจได้ข้อมูลที่ต้องการไม่ครบถ้วน และไม่ทราบพยาธิสภาพของผู้ป่วยที่แท้จริง อาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูล

บทที่ 4 ผลการศึกษา

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลสรุปผู้ป่วยจำนวน 108 ราย (เพศชาย 48 ราย และเพศหญิง 60 ราย)

ข้อมูล	สูงสุด	ต่ำสุด	ค่าเฉลี่ย±SD
อายุ (ปี)	92	23	66.3±14.9
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	92.4	37	57.92±11.86
Brain mass (g)	1906	1175	1515±163
Injected activity (MBq)	364.93	156.14	250.25±47.94
Average SUV	11.07	3.04	5.34±1.16
%Administered activity in brain	15.40	2.64	9.69±1.92



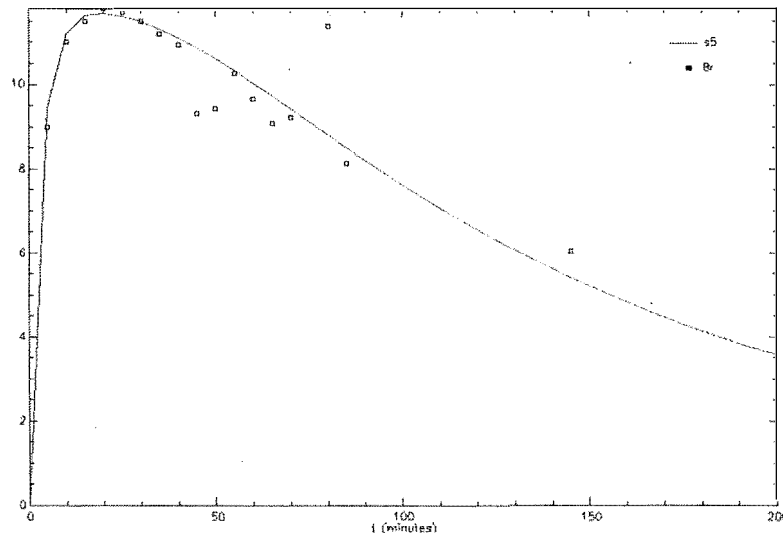
รูปที่ 4.1 แผนภูมิการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยและเวลาที่เริ่มสแกนหลังจากการฉีดสารเภสัชรังสี

ในงานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 108 ราย โดยเป็นผู้ป่วยเพศชาย 48 รายและเพศหญิง 60 ราย ซึ่งจากตารางที่ 4.1 พบว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาในงานวิจัยนี้เท่ากับ 66.3 ± 14.9 ปี มีมวลของเนื้อเยื่อสมองเฉลี่ยเท่ากับ 1515 ± 163 กรัม ซึ่งค่านี้สูงกว่าค่าเฉลี่ยของมวลสมองผู้ใหญ่ที่รายงานใน ICRP No. 128 ซึ่งมีค่าเท่ากับ 1420 กรัม และค่าเฉลี่ย %AA ของ FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองจากงานวิจัยนี้ยังสูงกว่าค่าที่รายงานใน ICRP No. 128 ด้วยเช่นกัน ซึ่งมีค่าเท่ากับ 8% ในขณะที่งานวิจัยนี้มีค่าเท่ากับ $9.69 \pm 1.92\%$

รูปที่ 4.1 แสดงการกระจายตัวของข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ในการวิจัยนี้ ที่ใช้การเหลื่อมกันของเวลาเริ่มสแกนผู้ป่วยในการสร้างแบบจำลอง ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มทำการสแกนที่เวลา 41-60 นาที หลังการฉีดสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ซึ่งสอดคล้องกับ Routine protocol ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และมีผู้ป่วยจำนวน 6 ราย ที่ถูกสแกนตั้งแต่วันที่ 70 เป็นต้นไป

ตาราง 4.2 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์กับงานวิจัยอื่นๆ

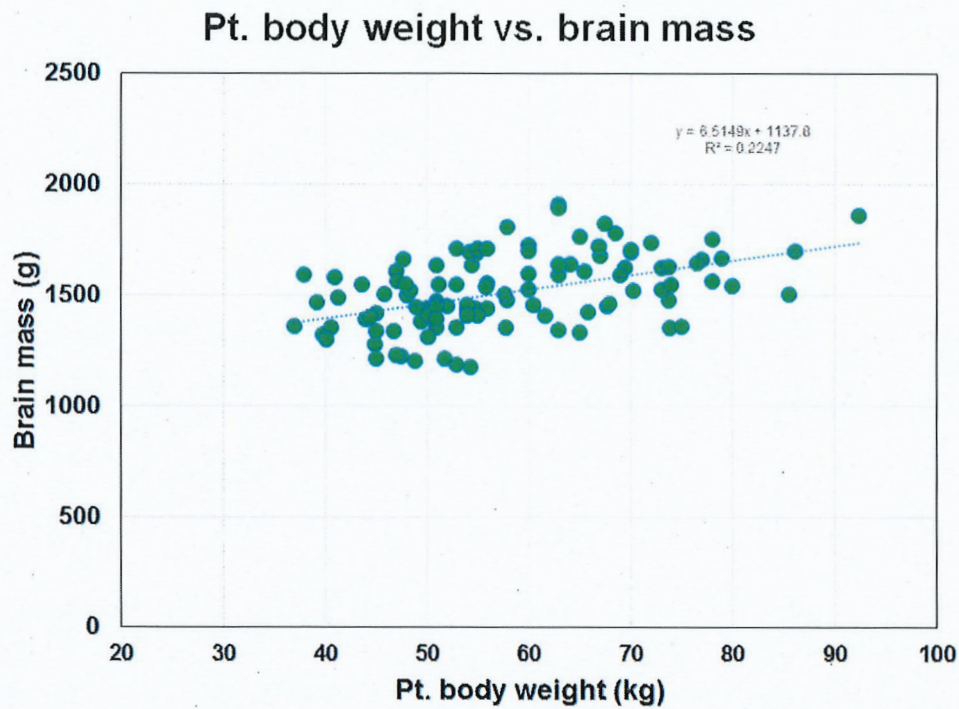
พารามิเตอร์	งานวิจัยนี้ (A)	Huang et al. (B)	Ratio B/A
Plasma to fast FDG exchange in brain (K_1)	0.1076	0.102	0.947
Fast FDG exchange in brain to plasma (k_2)	0.130	0.130	1
Fast FDG exchange to slow FDG exchange in brain (k_3)	0.03	0.062	2.06
Slow FDG exchange to fast FDG exchange brain (k_4)	0.006	0.0068	1.13



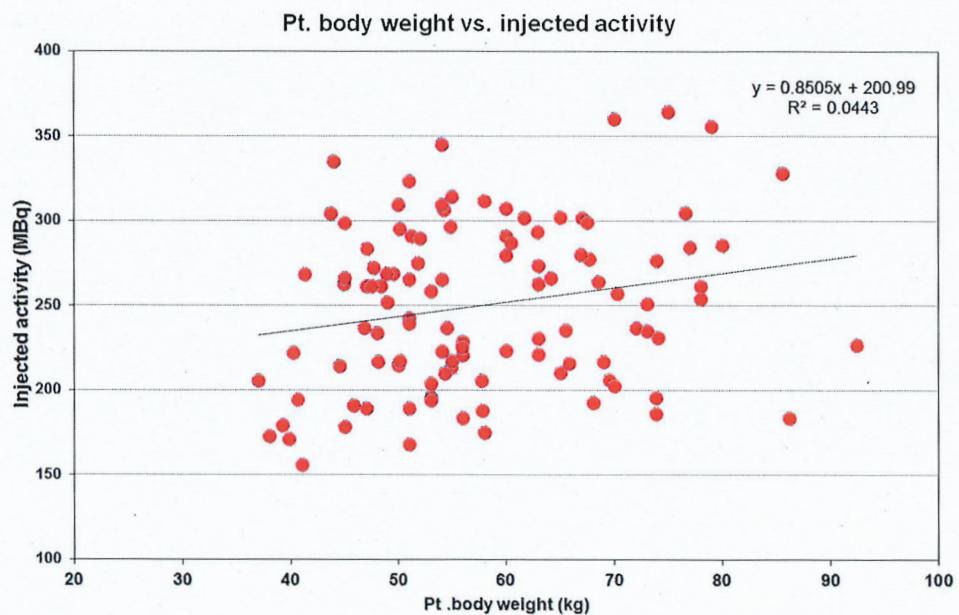
รูปที่ 4.2 กราฟแสดงผลการ fit แบบจำลองกับข้อมูลผู้ป่วย

รูปที่ 4.2 แสดงผลการ fit แบบจำลองกับข้อมูลของผู้ป่วยจากงานวิจัยนี้ จาก time-activity curve ที่ได้ แสดงให้เห็นถึงลักษณะการเข้าออกของปริมาณของสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ในเนื้อเยื่อสมองช่วงเวลาต่างๆ ซึ่งจะเห็นได้ว่ากราฟ TAC ในช่วงแรกจะค่อยๆปรับเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นช่วงที่ FDG เริ่มจับในเนื้อเยื่อสมองมากขึ้นจนถึงประมาณ 12% ในช่วงนาทีที่ 20-30 โดยจะสัมพันธ์กับค่าพารามิเตอร์ K_1 และ k_2 และจะเริ่มถูกขับออกหลังจากนั้น ทำให้มองเห็นกราฟมีลักษณะค่อยๆลดลง โดยจะสัมพันธ์กับค่าพารามิเตอร์ k_3 และ k_4 ที่ใช้ในแบบจำลองซึ่งเป็น slow rate FDG exchange และเนื่องจาก SAAM II simulation ใช้การ fit แบบจำลองบนพื้นฐานของอัลกอริทึมแบบ Least square error ทำให้โปรเจกชันของโมเดล (กราฟเส้นสี

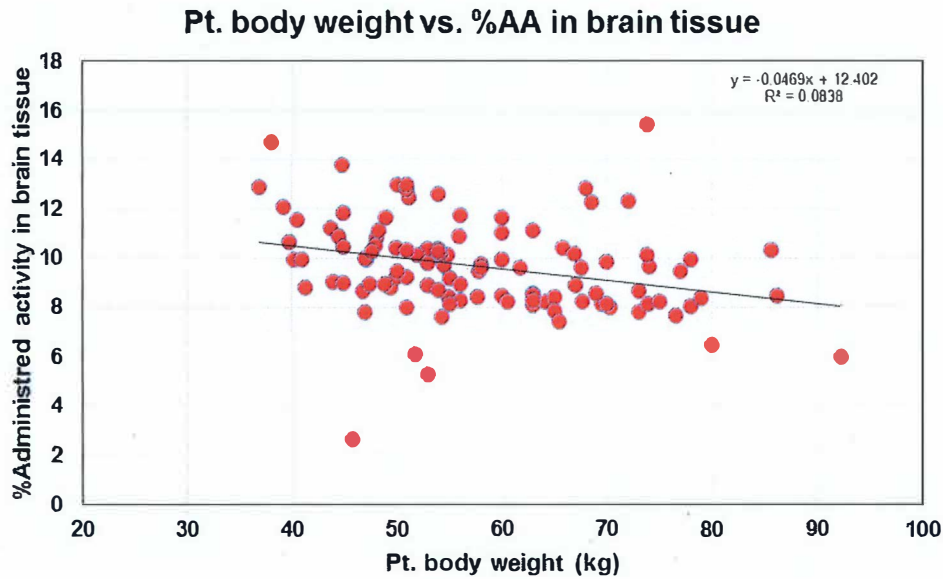
เขียว) จะไม่ผ่านในทุกๆจุดของข้อมูลที่ป้อนให้ แต่จะเลือกผ่านจุดตัดที่ทำให้ผลรวมของค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างข้อมูลผู้ป่วยและข้อมูลจากโมเดลมีค่าน้อยที่สุด



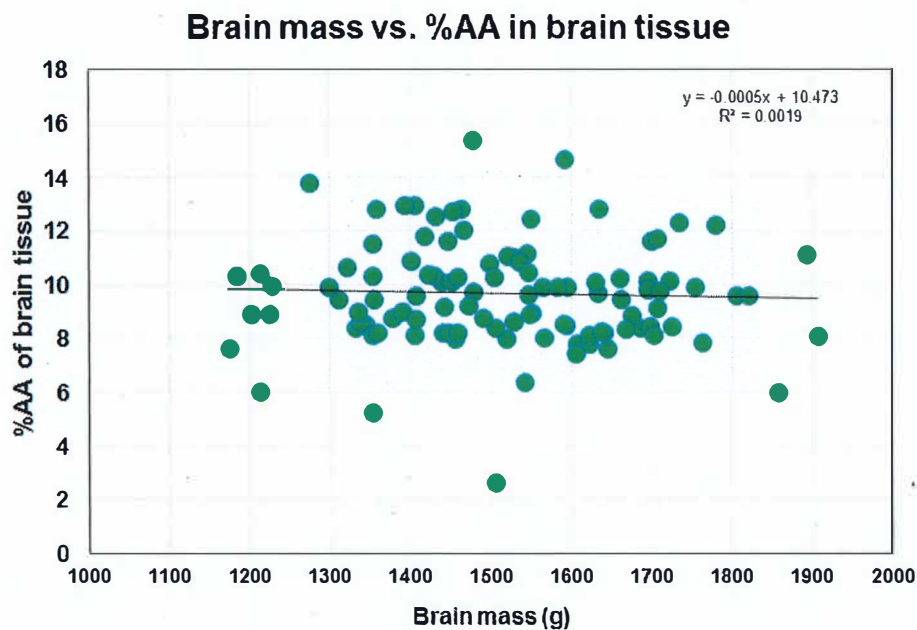
รูปที่ 4.3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Brain mass และน้ำหนักตัวผู้ป่วย



รูปที่ 4.4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง injected activity และน้ำหนักตัวผู้ป่วย

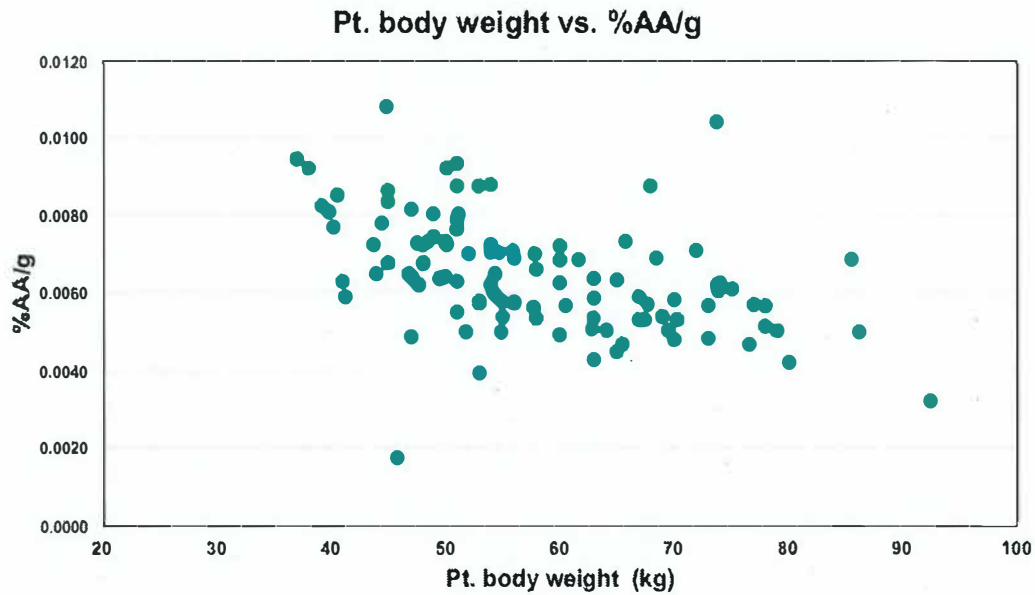


รูปที่ 4.5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %administered activity (%AA) ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักตัวผู้ป่วย

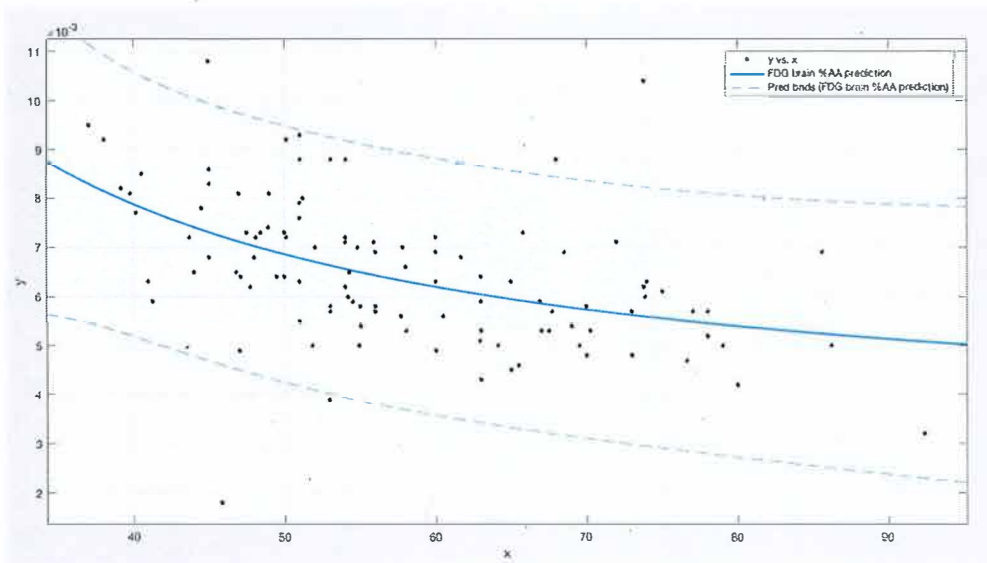


รูปที่ 4.6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %administered activity (%AA) ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักของสมอง

รูปที่ 4.3-4.6 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อปริมาณการจับสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ในเนื้อเยื่อสมองในผู้ป่วยจำนวน 108 ราย โดยพบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น มวลของสมองจะเพิ่มขึ้นแบบเชิงเส้น ($R^2 = 0.2247$) ดังแสดงในรูปที่ 4.3 โดยที่ร้อยละของปริมาณการจับของสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ในสมองจะแปรผกผันเมื่อน้ำหนักตัวผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4.5 และมวลของสมองไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณของการจับในเนื้อเยื่อสมอง ดังแสดงในรูปที่ 4.6 ซึ่งจะสังเกตเห็นได้ว่าปริมาณการจับโดยเฉลี่ยจะค่อนข้างใกล้เคียงกัน



รูปที่ 4.7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %administered activity/g ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมอง และน้ำหนักของผู้ป่วย



รูปที่ 4.8 กราฟฟังก์ชันการทำนายความสัมพันธ์ระหว่าง %injected activity/g (แกน y) ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักของผู้ป่วย (แกน x)

รูปที่ 4.7 แสดงการกระจายตัวของข้อมูลร้อยละของปริมาณสารเภสัชรังสีที่ฉีดต่อมวลของเนื้อเยื่อสมอง (%AA/g) เทียบกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และเมื่อนำข้อมูล %administered activity ต่อกรัม (%AA/g) ของ ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองและน้ำหนักของผู้ป่วยมาสร้างฟังก์ชันการทำนาย (Prediction function) ดังแสดงในรูปที่ 4.8 พบว่าได้รูปแบบการทำนายที่เหมาะสมสำหรับข้อมูลชุดนี้คือ Power model ดังสมการ

$$\%AA/g = a \times (\text{body weight})^b + c$$

โดยที่ a, b, และ c คือค่าสัมประสิทธิ์ (with 95% confidence bounds) มีค่าเท่ากับ 0.2947 (-2.498, 3.087), -1.128 (-4.167, 1.91) และ 0.003303 (-0.005243, 0.01185) ตามลำดับ โดยมีค่า R-square เท่ากับ 0.2313 และ Root mean square error (RMSE) เท่ากับ 0.001312 โดยข้อมูลที่อยู่นอกเส้นขอบเขต 95% confidence bounds จะถูกพิจารณาเป็น outlier ซึ่งจากสมการนี้แสดงให้เห็นว่าเมื่อเราทราบถึงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยจะทำให้สามารถประมาณค่าร้อยละของการจับสาร ^{18}F -FDG ในเนื้อเยื่อสมองต่อกรัมได้เช่นเดียวกัน

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสีโดยพื้นฐานนั้นต้องอาศัยข้อมูลที่เป็นแบบ Dynamic เพื่อดูความต่อเนื่องของข้อมูลช่วงเวลาการเข้าและออกของสารเภสัชรังสีในอวัยวะที่สนใจ แต่จากงานวิจัยนี้อาศัยข้อมูลแบบ Static จากการสแกนครั้งเดียวในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งเป็น routine protocol เพื่อดูความเป็นไปได้ว่าจะสามารถสร้างแบบจำลองและคำนวณค่า transfer rate constant ในส่วนบริเวณสมองได้หรือไม่ ซึ่งถ้าสามารถทำได้จะทำให้สามารถเข้าถึงข้อมูลได้มากขึ้นและง่ายขึ้น เนื่องจากสามารถเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากผู้ป่วยที่ผ่านการตรวจมาแล้ว แล้วนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้ในการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ได้

ในปัจจุบัน การบริหารปริมาณ สารเภสัชรังสีให้เหมาะสมกับคุณภาพของภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์จะอ้างอิงตามข้อแนะนำ (guideline) ของสมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์ในระดับสากล อาทิเช่น สมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์แห่งสหรัฐอเมริกา, สมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์แห่งภาคพื้นยุโรป หรือทบวงการพลังงานปรมาณูระหว่างประเทศ เป็นต้น ซึ่งปริมาณสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมในการบริหารต้องอาศัยข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติม สำหรับ $^{18}\text{F-FDG}$ เป็นสารเภสัชรังสีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน สำหรับการตรวจเพ็ทสแกนเนื่องด้วยประโยชน์หลายประการ จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องรู้ลักษณะการกระจายตัวทางชีวภาพของ $^{18}\text{F-FDG}$ ในแต่ละกลุ่มประชากร เพื่อใช้ในการคำนวณปริมาณรังสีดูดกลืนในอวัยวะต่าง ๆ รวมถึงการวินิจฉัยโรคให้แม่นยำมากยิ่งขึ้น และในปัจจุบันประเทศไทยยังมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสี $^{18}\text{F-FDG}$ ของการตรวจภาพสมองสำหรับกลุ่มประชากรคนไทยอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเล็งเห็นความสำคัญของข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสี $^{18}\text{F-FDG}$ เพื่อใช้เป็นข้อมูลเพิ่มเติมในการบริหารสารเภสัชรังสี $^{18}\text{F-FDG}$ สำหรับผู้ป่วยในประเทศไทย อันจะส่งผลดีและเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ต่อไป

เนื่องจากการเก็บข้อมูลสแกนแบบครั้งเดียว งานวิจัยนี้จึงได้ใช้วิธีการสร้างแบบจำลองตามแนวทางของ Khamwan et al¹⁶ โดยการหาค่าเฉลี่ยในแต่ละช่วงเวลาจากกลุ่มผู้ป่วยเด็กแรกเกิดจนถึง 5 ขวบ ที่ตรวจเพ็ทสแกน ณ Boston Children Hospital (BCH) จำนวน 35 ราย ค่า transfer rate constant (k) ของ K_1 , k_2 , k_3 และ k_4 ที่ได้จากการศึกษาในงานวิจัยนี้ พบว่ามีค่าเท่ากับ 0.1076, 0.130, 0.03, และ 0.006 ตามลำดับ ซึ่งค่า K_1 ที่ได้มีความแตกต่างจาก Huang et al¹⁴ เล็กน้อย แต่ค่า k_3 น้อยกว่าประมาณ 2.06 เท่า ค่าปริมาณการ uptake ของ FDG ในเนื้อเยื่อสมอง มีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 9.69 ± 1.92 ซึ่งมากกว่า Mejia et al¹⁵ ที่ทำการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครชาวญี่ปุ่นจำนวน 7 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 6.9 ในขณะที่ตามรายงานของ ICRP No. 103 และ ICRP No. 128²⁰ ค่าเฉลี่ยจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 8 ซึ่งความแตกต่างทางด้านปริมาณการจับของ FDG อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ค่า transfer rate constant ที่ได้มีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งค่า k_3 ซึ่งเป็น slow rate exchange FDG อย่างไรก็ตามค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากงานวิจัยนี้เป็นเพียงค่าประมาณการที่เกิดจากการคำนวณจากภาพเพื่อดูแนวโน้มของค่าพารามิเตอร์ อาจทำให้มีความแปรปรวนเกิดขึ้นจากข้อมูลการสแกนระหว่างผู้ป่วย จึงควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นของการวิเคราะห์แบบจำลองเพื่อศึกษาว่าพารามิเตอร์ใดบ้างที่ส่งผลต่อแบบจำลองของ FDG สำหรับเนื้อเยื่อสมอง นอกจากนั้นภาพเพ็ทสแกนในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยซึ่งอาจมีข้อบ่งชี้ทางพยาธิสภาพ อาทิเช่น ผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ หรือมีก้อนเนื้ออกในเนื้อเยื่อสมอง เป็นต้น ในขณะที่งานวิจัยของ Huang et al และ Mejia et al ได้ทำการศึกษาในคนปกติ ด้วยเหตุนี้จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปถึงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอาการหรือกลุ่มพยาธิสภาพ เพื่อช่วยให้การวิเคราะห์

ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณการจับสารเภสัชรังสีโดยแยกตามกลุ่มอาการมีความสมบูรณ์มากขึ้น และตลอดจนการวัดค่า activity concentration ในเนื้อเยื่อสมองในงานวิจัยนี้ที่ใช้การคำนวณทั้งปริมาตรแบบสามมิติ (3D) ซึ่งมีความแตกต่างจากงานวิจัยอื่นที่มักจะใช้การวัดขอบเขตสมองแบบสองมิติ สิ่งเหล่านี้อาจเป็นเป็นปัจจัยที่ทำให้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากแบบจำลองมีความแตกต่างจากงานวิจัยก่อนหน้านี้

ผลการศึกษางานวิจัยนี้สรุปได้ว่ามีความเป็นไปได้ว่าเราสามารถสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG ในส่วนของสมองได้โดยอาศัยการเก็บข้อมูลการถ่ายภาพแบบครั้งเดียวของผู้ป่วย แต่จะต้องมีจำนวนผู้ป่วยที่มากเพียงพอ เพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือของข้อมูล และข้อมูลเหล่านั้นจะต้องมีความแตกต่างกันของช่วงเวลาเริ่มถ่ายภาพเพื่อทดสอบมากพอสมควร เพื่อให้มองเห็นลักษณะของ Biokinetic distribution ในกลุ่มประชากรนั้นๆ และสามารถนำข้อมูลน้ำหนักของผู้ป่วยในการประมาณค่าร้อยละของความเข้มข้นของสาร ^{18}F -FDG ที่จับในเนื้อเยื่อสมองได้โดยอาศัยฟังก์ชันทำนายจากที่นำเสนอในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(1):181.
2. Huang B, Law MW-M, Khong P-L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009;251(1):166-174.
3. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *The journal of nuclear medicine*. 2004;45:45.
4. Fahey FH, Goodkind AB, Plyku D, et al. Dose estimation in pediatric nuclear medicine. Paper presented at: Seminars in nuclear medicine 2017.
5. Hays MT, Watson EE, Thomas SR, Stabin M. MIRD dose estimate report no. 19: radiation absorbed dose estimates from ^{18}F -FDG. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43(2):210-214.
6. Hua C, Merchant TE, Li X, Li Y, Shulkin BL. Establishing age-associated normative ranges of the cerebral ^{18}F -FDG uptake ratio in children. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(4):575-579.
7. Khamwan K, Krisanachinda A, Pasawang P. The determination of patient dose from ^{18}F -FDG PET/CT examination. *Radiation protection dosimetry*. 2010;141(1):50-55.
8. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*. 2013;36(10):587-597.
9. Hong YT, Fryer TD. Kinetic modelling using basis functions derived from two-tissue compartmental models with a plasma input function: general principle and application to [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroimage*. 2010;51(1):164-172.
10. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of neurology*. 1987;22(4):487-497.
11. Cherry SR, Dahlbom M. PET: physics, instrumentation, and scanners. Paper presented at: PET 2006.
12. Klotz A. *The Basics of Positron Emission Tomography (PET) Physics* 2016.
13. Badawi R. *The physical principles of PET. Introduction to PET Physics* 1999.
14. Huang S-C, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Kuhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1980;238(1):E69-E82.
15. Mejia AA, Nakamura T, Masatoshi I, Hatazawa J, Masaki M, Watanuki S. Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of fluorine-18-

- fluorodeoxyglucose in PET studies. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1991;32(4):699-706.
16. Khamwan K, Plyku D, O'Reilly SE, et al. Pharmacokinetic modeling of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG) for premature infants, and newborns through 5-year-olds. *EJNMMI research*. 2016;6(1):28.
 17. Niven E, Nahmias C. Absorbed dose to very low birth weight infants from ¹⁸F-fluorodeoxyglucose. *Health physics*. 2003;84(3):307-316.
 18. Hays MT, Segall GM. A mathematical model for the distribution of fluorodeoxyglucose in humans. *Journal of Nuclear Medicine*. 1999;40:1358-1366.
 19. Barrett PHR, Bell BM, Cobelli C, et al. SAAM II: simulation, analysis, and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism*. 1998;47(4):484-492.
 20. Valentin J. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection. Vol 37: Elsevier Oxford; 2007.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form)

PATIENT INFORMATION

Age (Years)

Gender

Male

Female

Body Weight (kg)

Height (cm)

PET/CT DATA ACQUISITION

Date of Study (DD/MM/YYYY)

Injected Activity of ^{18}F -FDG (MBq)

Injection Time

Start Scan Time/Finish Scan Time

Brain Volume (g)

%Uptake of ^{18}F -FDG in brain

BIOKINETIC DATA (Transfer Rate Constant)

K_1 (mL/min/g)	k_2 (mL/min)	k_3 (mL/min)	k_4 (mL/min)

ภาคผนวก ข

ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 108 ราย

No.	Age (y)	Gender (M/F)	Weight (kg)	Injected activity (MBq)	Brain mass (g)	Mean SUV	Brain Act. (MBq)	%AA
1	73	M	54.5	237.0	1632.7	4.21	23.02	9.71
2	75	M	54.9	213.6	1684.4	3.63	18.00	8.43
3	64	F	38.0	173.0	1591.2	4.66	25.40	14.69
4	31	F	60.0	307.7	1527.0	5.78	33.91	11.02
5	79	M	47.0	261.8	1605.8	3.05	20.47	7.82
6	66	M	63.0	231.0	1906.9	3.58	18.73	8.11
7	69	M	86.2	184.0	1696.9	6.04	15.60	8.48
8	67	F	57.8	188.0	1354.8	5.47	17.80	9.47
9	80	M	73.0	251.2	1622.1	4.74	19.64	7.82
10	70	F	45.8	191.3	1504.8	5.03	5.04	2.64
11	68	F	51.0	323.8	1632.9	5.40	41.57	12.84
12	73	F	45.0	178.8	1416.7	5.07	21.14	11.82
13	70	F	54.8	296.7	1437.6	5.22	30.05	10.13
14	66	F	48.1	217.0	1497.2	4.76	23.50	10.83
15	82	F	49.5	269.0	1378.3	4.33	23.66	8.80
16	59	F	70.3	257.6	1517.8	5.09	20.66	8.02
17	80	M	67.0	301.9	1674.5	4.91	26.89	8.91
18	74	F	50.0	214.9	1423.6	5.02	22.37	10.41
19	81	M	69.5	206.4	1621.8	4.72	16.86	8.17
20	70	M	43.7	304.7	1544.3	4.34	34.11	11.19
21	43	M	68.5	264.2	1778.9	6.49	32.38	12.26
22	68	F	56.0	183.7	1439.9	4.41	15.20	8.27
23	24	M	54.2	306.8	1694.0	4.50	31.23	10.18
24	83	M	50.0	310.0	1441.5	4.41	28.59	9.22
25	74	M	92.4	227.3	1857.4	4.11	13.60	5.98
26	74	F	54.0	309.9	1429.5	5.41	32.10	10.36
27	46	F	51.2	291.0	1548.6	5.68	36.26	12.46
28	73	M	55.0	217.8	1705.7	4.09	19.96	9.17
29	60	M	58.0	175.3	1477.3	5.30	17.11	9.76
30	71	M	64.1	266.4	1639.5	4.46	21.93	8.23

ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 108 ราย (ต่อ)

No.	Age (y)	Gender (M/F)	Weight (kg)	Injected activity (MBq)	Brain mass (g)	Mean SUV	Brain Act. (MBq)	%AA
31	60	F	51.0	168.2	1471.5	4.44	15.55	9.25
32	65	F	51.0	189.4	1455.1	3.92	15.15	8.00
33	53	M	78.0	261.6	1564.9	5.64	21.11	8.07
34	63	M	67.7	277.8	1447.9	5.40	22.96	8.26
35	50	F	68.0	193.0	1462.3	8.34	24.73	12.81
36	63	F	65.0	210.7	1332.0	5.75	17.73	8.41
37	82	F	48.9	269.4	1202.0	5.12	24.08	8.94
38	90	M	57.7	206.0	1504.8	4.56	17.37	8.43
39	68	M	60.0	291.0	1724.6	4.13	24.62	8.46
40	89	M	56.0	221.2	1550.3	4.55	19.83	8.96
41	50	M	50.1	295.4	1404.9	6.56	38.25	12.95
42	74	F	48.4	261.7	1520.5	5.02	29.08	11.11
43	89	F	44.0	335.4	1390.4	4.06	30.28	9.03
44	55	F	70.0	203.0	1693.7	5.76	19.99	9.85
45	80	M	60.5	287.3	1458.0	4.83	23.65	8.23
46	64	M	77.0	284.5	1661.4	6.22	26.93	9.47
47	73	F	63.0	273.8	1344.5	5.69	23.46	8.57
48	66	M	79.0	356.2	1667.1	5.63	29.93	8.40
49	84	F	54.0	265.6	1430.2	6.73	33.37	12.56
50	81	F	44.5	214.7	1400.0	4.94	23.39	10.89
51	26	F	44.9	263.0	1275.4	6.91	36.23	13.77
52	83	F	54.3	210.0	1175.2	5.01	16.03	7.63
53	75	F	53.0	258.8	1546.5	4.37	23.09	8.92
54	73	M	60.0	280.1	1593.8	5.35	27.90	9.96
55	49	M	63.0	221.6	1894.0	5.28	24.63	11.12
56	87	M	47.1	283.9	1564.3	4.29	28.24	9.95
57	63	F	46.8	237.3	1337.8	4.35	20.58	8.67
58	82	F	53.0	195.9	1184.4	6.64	20.31	10.37
59	72	M	78.0	254.3	1753.7	6.35	25.24	9.93
60	66	F	49.0	252.3	1446.0	5.67	29.38	11.64

ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 108 ราย (ต่อ)

No.	Age (y)	Gender (M/F)	Weight (kg)	Injected activity (MBq)	Brain mass (g)	Mean SUV	Brain Act. (MBq)	%AA
61	92	M	52.0	289.9	1451.1	5.24	29.39	10.14
62	23	F	73.8	186.3	1478.0	11.08	28.69	15.40
63	62	M	72.0	237.0	1734.0	7.38	29.17	12.31
64	54	F	76.6	304.9	1643.6	5.14	23.35	7.66
65	32	F	85.6	328.4	1503.0	8.50	33.86	10.31
66	52	F	60.0	223.7	1698.0	5.93	26.03	11.63
67	53	F	39.8	171.4	1322.2	4.64	18.28	10.67
68	59	M	58.0	312.0	1803.9	4.46	29.96	9.60
69	60	M	73.0	235.3	1527.4	6.02	20.39	8.67
70	75	F	40.6	194.5	1353.9	5.02	22.46	11.54
71	45	F	51.0	265.8	1452.4	6.50	33.92	12.76
72	83	M	65.0	302.3	1762.5	4.22	23.84	7.89
73	56	M	80.0	286.2	1541.4	4.86	18.42	6.44
74	71	M	67.5	299.3	1819.1	5.23	28.81	9.63
75	75	F	74.0	231.3	1546.2	6.78	22.38	9.68
76	70	F	41.3	268.7	1489.2	3.57	23.61	8.79
77	75	M	65.8	216.1	1421.7	7.06	22.47	10.40
78	73	F	39.2	179.3	1465.3	4.76	21.64	12.07
79	60	F	61.7	302.0	1406.1	6.24	29.00	9.60
80	81	F	73.9	277.1	1352.8	6.65	22.62	8.16
81	52	M	73.8	195.9	1629.1	6.83	19.84	10.13
82	25	M	66.9	280.5	1720.9	5.88	28.50	10.16
83	66	M	63.0	263.1	1592.1	5.01	22.41	8.52
84	79	M	69.0	217.2	1589.6	5.58	18.63	8.58
85	74	M	65.5	235.7	1604.2	4.48	17.58	7.46
86	75	F	45.0	299.2	1335.3	4.57	26.98	9.02
87	76	F	51.0	242.6	1352.8	5.53	25.09	10.34
88	63	F	56.0	229.1	1705.9	5.79	26.83	11.71
89	59	F	45.0	266.4	1212.7	5.87	27.84	10.45
90	64	M	55.9	225.7	1535.1	6.03	24.53	10.87

ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 108 ราย (ต่อ)

No.	Age (y)	Gender (M/F)	Weight (kg)	Injected activity (MBq)	Brain mass (g)	Mean SUV	Brain Act. (MBq)	%AA
91	71	F	48.0	233.9	1546.5	4.94	24.54	10.49
92	66	F	55.0	314.7	1405.3	4.86	25.60	8.14
93	52	F	50.1	217.5	1311.2	5.57	20.63	9.49
94	52	F	53.0	194.1	1353.3	3.19	10.24	5.27
95	76	F	40.2	222.4	1299.4	4.77	22.14	9.95
96	81	M	54.0	345.4	1458.0	5.91	35.54	10.29
97	53	F	75.0	364.9	1358.9	7.08	30.13	8.26
98	67	M	62.9	294.0	1637.1	3.42	24.44	8.31
99	81	F	47.5	261.6	1225.0	5.40	23.35	8.93
100	25	F	47.0	189.4	1228.4	6.06	18.95	10.01
101	75	F	54.0	223.4	1407.2	5.32	19.50	8.73
102	72	F	51.0	239.6	1392.4	7.52	31.11	12.98
103	70	F	53.0	204.0	1708.6	4.83	20.02	9.82
104	62	M	47.7	272.6	1659.3	4.73	28.04	10.29
105	74	M	41.0	156.1	1581.6	4.34	15.52	9.94
106	78	F	37.0	205.7	1357.4	5.92	26.44	12.85
107	70	M	70.0	360.6	1702.4	5.90	29.37	8.15
108	67	F	51.8	275.1	1212.2	6.76	16.65	6.05

การเผยแพร่ผลงานและการเข้าร่วมประชุมทางวิชาการ

PAPER

Re-evaluation of pediatric ^{18}F -FDG dosimetry: Cristy–Eckerman versus UF/NCI hybrid computational phantoms

To cite this article: Kitiwat Khamwan *et al* 2018 *Phys. Med. Biol.* **63** 165012

View the [article online](#) for updates and enhancements.

Related content

- [Evaluation of radiation dose to anthropomorphic paediatric models from positron-emitting labelled tracers](#)
Tianwu Xie and Habib Zaidi
- [Electron specific absorbed fractions for the adult male and female ICRP/ICRU reference computational phantoms](#)
Maria Zankl, Helmut Schlattl, Nina Petoussi-Henss *et al.*
- [Paediatric effective doses from stylized and voxel phantoms](#)
Choonik Lee, Choonsik Lee and Wesley E Bolch

DAILY QA <i>Finished before your first cup of coffee</i>	MONTHLY QA <i>Never re-learn workflow again</i>	ANNUAL QA <i>Confidence with fewer gray hairs</i>
QA Solutions.		Our expertise is at your service.
		
STANDARD IMAGING 		
MORE THAN JUST QA PRODUCTS, FIND QA SOLUTIONS AT www.standardimaging.com		
VISIT US AT ASTRO BOOTH 3132		



PAPER

Re-evaluation of pediatric ^{18}F -FDG dosimetry: Cristy–Eckerman versus UF/NCI hybrid computational phantomsKitiwat Khamwan^{1,2,6}, Shannon E O'Reilly³, Donika Plyku¹, Alison Goodkind⁴, Anders Josefsson¹, Xinhua Cao⁴, Frederic H Fahey⁴, S Ted Treves⁵, Wesley E Bolch³ and George Sgouros^{1,7,8}¹ The Russell H Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, MD, United States of America² Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand³ J Crayton Pruitt Family Department of Biomedical Engineering, University of Florida, Gainesville, FL, United States of America⁴ Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America⁵ Division of Nuclear Medicine and Molecular imaging, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America⁶ Chulalongkorn University Biomedical Imaging Group, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand⁷ Johns Hopkins University, School of Medicine CRB II, 4M61 1550 Orleans St., Baltimore, MD 21231, United States of America⁸ Author to whom any correspondence should be addressed.E-mail: gsgouros@jhmi.edu**Keywords:** pediatric dosimetry, computational phantoms, Medical Internal Radiation Dose (MIRD), Monte Carlo calculations, ^{18}F -FDG**Abstract**

Because of the concerns associated with radiation exposure at a young age, there is an increased interest in pediatric absorbed dose estimates for imaging agents. Almost all reported pediatric absorbed dose estimates, however, have been determined using adult pharmacokinetic data with radionuclide S values that take into account the anatomical differences between adults and children based upon the older Cristy–Eckerman (C–E) stylized phantoms. In this work, we use pediatric model-derived pharmacokinetics to compare absorbed dose and effective dose estimates for ^{18}F -FDG in pediatric patients using S values generated from two different geometries of computational phantoms. Time-integrated activity coefficients of ^{18}F -FDG in brain, lungs, heart wall, kidneys and liver, retrospectively, calculated from 35 pediatric patients at the Boston's Children Hospital were used. The absorbed dose calculation was performed in accordance with the Medical Internal Radiation Dose method using S values generated from the University of Florida/National Cancer Institute (UF/NCI) hybrid phantoms, as well as those from C–E stylized computational phantoms. The effective dose was computed using tissue-weighting factors from ICRP Publication 60 and ICRP Publication 103 for the C–E and UF/NCI, respectively. Substantial differences in the absorbed dose estimates between UF/NCI hybrid pediatric phantoms and the C–E stylized phantoms were found for the lungs, ovaries, red bone marrow and urinary bladder wall. Large discrepancies in the calculated dose values were observed in the bone marrow; ranging between -26% to $+199\%$. The effective doses computed by the UF/NCI hybrid phantom S values were slightly different than those seen using the C–E stylized phantoms with percent differences of -0.7% , 2.9% and 2.5% for a newborn, 1 year old and 5 year old, respectively. Differences in anatomical modeling features among computational phantoms used to perform Monte Carlo-based photon and electron transport simulations for ^{18}F , and very likely for other radionuclides, impact internal organ dosimetry computations for pediatric nuclear medicine studies.

Introduction

Radiopharmaceutical dosimetry for diagnostic imaging agents typically provides absorbed dose estimates to a reference anatomic geometry rather than to individual patients or a particular patient population (Sgouros *et al* 2011, Treves 2014, Fahey *et al* 2017). The reference anatomic geometry is used with Monte Carlo-based radiation transport simulations to compute values of the radionuclide S value, defined as the absorbed dose to a target tissue per radionuclide decay in a source tissue. The total number of disintegrations or time-integrated activity, \bar{A} , is obtained by integrating the time-activity curve for each tissue. Accordingly, absorbed dose estimates have two fundamental inputs: (1) the computational phantom used to obtain radionuclide-specific and source/target organ-specific S values and (2) the tissue time-integrated activity coefficients \bar{a} or time-integrated activity coefficients (TIACs) ($=\bar{A}/A_0$, where A_0 is the administered activity). The latter can be quantitatively obtained from patient imaging of the radiopharmaceutical (Fahey 2009, Stabin and Xu 2014).

Virtually all absorbed dose calculations over the past several decades have used Cristy–Eckerman (C–E) phantom-derived radionuclide S values. Reference geometries for newborn, 1 year old, 5 year old, 10 year old and 15 year old children are also described by the C–E phantom series and used to compute pediatric S values (Wayson *et al* 2012, Xie *et al* 2013, Xie and Zaidi 2014). Furthermore, all pediatric absorbed dose estimates reported by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) use adult pharmacokinetic data coupled with pediatric reference phantom S values (Fahey *et al* 2011, 2016, Lassmann and Treves 2014, Treves *et al* 2014, 2016, Grant *et al* 2015, Mattsson *et al* 2015, Lassmann *et al* 2016). The reference geometry and corresponding S values for both adults and children were recently updated in ICRP Publication 128 (Mattsson *et al* 2015). Pediatric data for ^{18}F -FDG have recently been used to develop a pharmacokinetic model (PK model) of FDG applicable to newborn, 1 year old and 5 year old patients (Khamwan *et al* 2016). Time-integrated activities (TIAs) derived from this model were used with new pediatric S values to obtain absorbed dose estimates that were compared with estimates published in ICRP Publication 128, which used an adult PK model with S values derived from the pediatric C–E phantoms (O’Reilly *et al* 2017). An example of 3D views for a C–E stylized computational pediatric phantom is illustrated in figure 1 (Cristy and Eckerman 1987).

In this work, we used model-derived pediatric TIA to compare ^{18}F -FDG-absorbed dose estimates obtained using S values from the University of Florida/National Cancer Institute (UF/NCI) pediatric reference phantoms with absorbed dose estimates obtained using the older C–E pediatric phantom S values implemented by the OLINDA/EXM version 1.0 software (Stabin *et al* 2005), the most widely used software package for internal dosimetry calculations in nuclear medicine.

Methods

Patients

The retrospective data from 35 pediatric patients (19 males and 16 females; age range 2 weeks to 5 years; mean age 1 year 4 months; patient weight \pm SD, 11.5 ± 4.7 kg) who underwent whole-body ^{18}F -FDG PET/CT scanning at the Boston’s Children Hospital between November 2009 and March 2015 were collected. Patients received ^{18}F -FDG intravenously as a bolus of 65 ± 27 MBq (range, 20–126 MBq). The scans were primarily for cancer diagnosis ($n = 7$), staging evaluation ($n = 22$) and other tumor types ($n = 6$). The characteristics of the pediatric patients in this work and PET/CT image acquisition were published previously by Khamwan *et al* (2016).

Tissue TIACs for the newborn and 5 year old

As previously reported, pediatric PK model-derived TIACs for brain, heart wall, lungs, kidneys and liver (Khamwan *et al* 2016) were used in the C–E versus UF/NCI phantom-derived absorbed dose comparisons described in this work. Since retrospective data were used to derive the pediatric ^{18}F -FDG model, biokinetic data for urinary bladder contents were not available. Instead, the TIAC of FDG in the urinary bladder contents for the 1 year old and 5 year old was derived from the models given in ICRP Publication 128 (Mattsson *et al* 2015). However, the latest ICRP Publication 128 still lacks the TIAC data for urinary bladder in newborns. According to the biokinetic data published by Ruotsalainen *et al* (1996), the percentage of ^{18}F -FDG in the urinary bladder for newborns and for adults were 7% and 20%, respectively. We calculated, therefore, the TIAC in newborns by relating the TIAC from the adults ($\bar{a} = 0.26$ h) (Mattsson *et al* 2015) to the newborns based on these assumptions. As a result, the TIAC for newborns used in this work was assigned as $0.26 \times 0.07/0.20 = 0.09$ h. The TIAC in the rest of the body was computed as the total body TIAC minus the sum of all TIAC source organs. Table 1 lists the TIAC used in the absorbed dose calculations of ^{18}F -FDG. These values were used for both phantoms. Other than the remainder of the body and the urinary bladder contents, these values are assumed for newborns and children up to the age of 5 years.

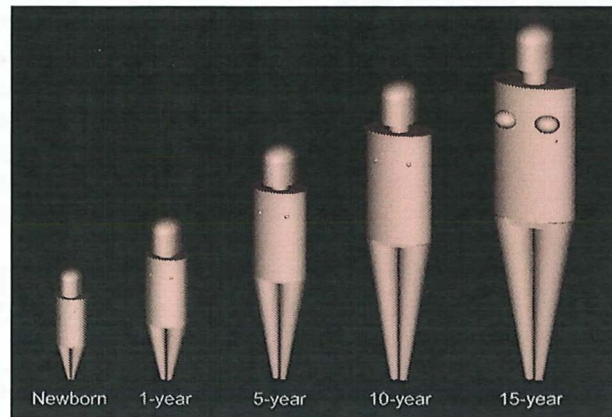


Figure 1. 3D visualization of C-E stylized phantoms.

Table 1. TIAC derived for newborns to 5 year olds: FDG model used to calculate the organ absorbed dose for ^{18}F -FDG.

Organ	TIAC (h)
Brain	1.150
Heart wall	0.032
Lungs	0.019
Kidneys	0.046
Liver	0.109
Rest of the body	
Newborn	1.20
1 year old	1.13
5 year old	1.06
Urinary bladder contents	
Newborn	0.09 ^a
1 year old	0.16 ^b
5 year old	0.23 ^b

^a Data computed from Ruotsalainen *et al* (1996).

^b Biokinetic data from ICRP Publication 128 (Mattsson *et al* 2015).

Absorbed dose calculations

The absorbed dose, $D(r_T)$, to target region, r_T , was calculated in accordance with the methodology described by the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee Pamphlet No 21 (Bolch *et al* 2009). The following equations were used:

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_T \leftarrow r_S), \quad (1)$$

where $\tilde{A}(r_S)$ represents the TIA of the radiopharmaceutical in the source region. The S value is given by:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{M(r_T)} \sum_i E_i Y_i \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i), \quad (2)$$

where E_i is the mean energy of the i^{th} radiation, $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$ is the fraction of radiation energy E_i emitted by the source region (r_S) that is absorbed by a target region (r_T), Y_i is the yield for the i^{th} radiation per nuclear transformation, and $M(r_T)$ is the mass of the target region.

Radionuclide S values were computed for all relevant source organs in the full series of UF/NCI pediatric reference phantoms as described by Lee *et al* (2010). Radiation transport simulated were completed using the MCNP version 2.7 code. Each simulation directly sampled the ^{18}F emission spectrum, accounting for annihilation photons emitted by the ^{18}F -FDG. The decay scheme for ^{18}F was obtained from the electronic database of ICRP Publication 107 (2008). Source regions considered were brain, lungs, kidneys, heart wall, urinary bladder contents and rest of body. Target organs were those used in the effective dose calculation. Sufficient particle histories were simulated to achieve statistical uncertainties below 1% for all source–target combinations. The radionuclide S values generated were then imputed to an Excel spreadsheet implementing the MIRD schema of equation (1). Figure 2 shows the front 3D views of the UF/NCI computational phantoms as a function of subject

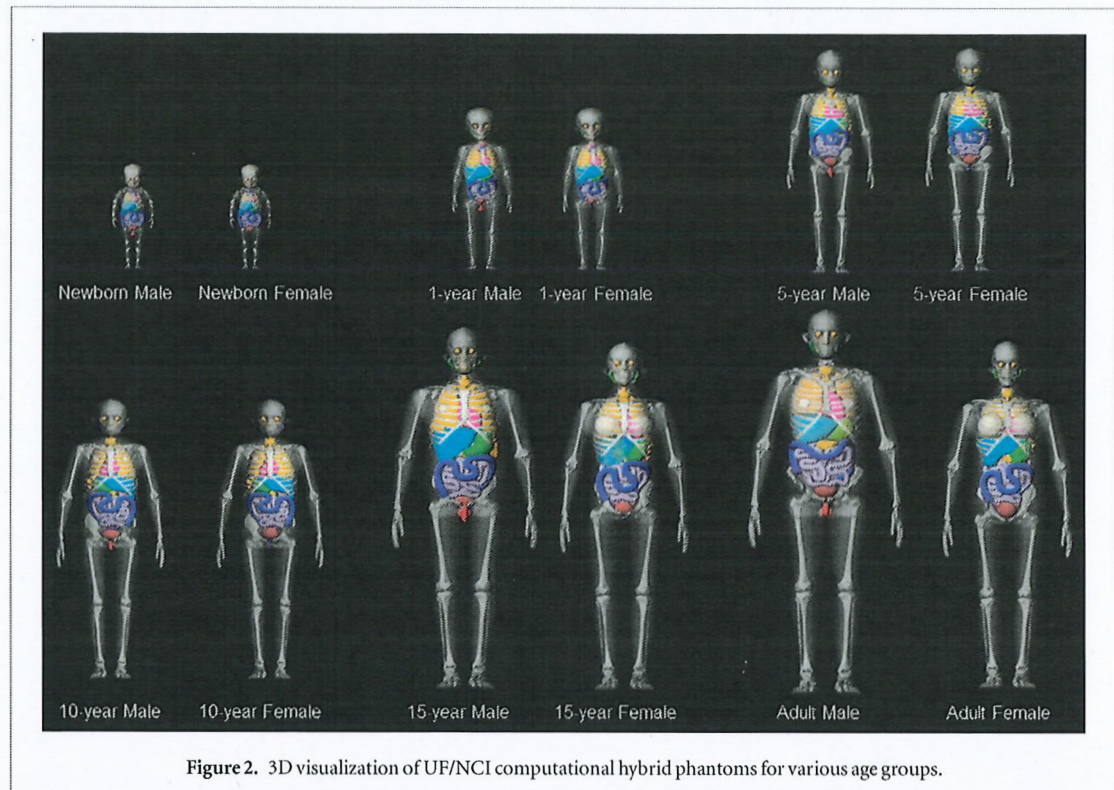


Figure 2. 3D visualization of UF/NCI computational hybrid phantoms for various age groups.

age used in this study. Estimates of both active marrow and skeletal endosteum absorbed dose were computed by fluence tallies in all regions of trabecular spongiosa for each phantom of the UF/NCI series, which were then convolved with age-dependent and bone-specific fluence-to-dose response functions assembled by Wayson *et al* (2012) using the same methodology as described by Johnson *et al* (2011) for the ICRP adult phantoms.

According to our previously developed pediatric PK model, the bidirectional exchange of FDG between the plasma and erythrocytes compartments was included in the simulation. The blood volume fraction in each compartment for brain, lungs, heart wall and liver was considered for the model fitting. Consequently, the time-integrated activity coefficient obtained in each source organ for dosimetric calculation was generated by including these blood volume fractions in each compartment.

OLINDA/EXM version 1.0 software was used to calculate absorbed doses utilizing the newborn, 1 year old and 5 year old anatomical models based on C–E S values (Cristy and Eckerman 1987). The effective dose calculations for C–E stylized phantoms and UF/NCI hybrid phantoms were determined by applying the tissue weighting factor from ICRP Publication 60 (1991) and ICRP Publication 103 (2007), respectively.

The percent difference in absorbed dose between the two phantom methods for the newborn, 1 year old and 5 year old was calculated as following:

$$\%Difference = \frac{(D(r_T)_{UF/NCI} - D(r_T)_{C-E})}{D(r_T)_{C-E}} \times 100\%, \quad (3)$$

where $D(r_T)_{UF/NCI}$ is the absorbed doses to r_T calculated based on UF/NCI hybrid phantoms and $D(r_T)_{C-E}$ is the absorbed doses based on the C–E stylized phantoms.

Results

Table 2 shows the individual organ absorbed dose coefficients in 15 target organs for the newborn, 1 year old and 5 year old patients based on the UF/NCI hybrid computational phantoms and the C–E stylized computational phantom S values. The absorbed dose coefficients listed for the UF/NCI hybrid phantoms are for a pediatric female, whereas these gender-specific pediatric models are not available for C–E stylized phantoms. As shown in the table, the highest organ absorbed doses were seen in brain and urinary bladder wall in both the UF/NCI and C–E computational phantoms. The estimated absorbed dose coefficients to the brain and UB wall for the newborn were $0.72 \text{ mGy MBq}^{-1}$ and $0.28 \text{ mGy MBq}^{-1}$ for the UF/NCI hybrid phantoms. For the C–E phantoms, these same absorbed dose coefficients were $0.66 \text{ mGy MBq}^{-1}$ and $0.67 \text{ mGy MBq}^{-1}$, respectively. Absorbed dose coefficients for salivary glands and esophagus could not be compared as these are not described in the C–E phantoms. The effective dose coefficients for the UF/NCI phantoms were slightly different to those from C–E phantoms for all three ages.

Table 2. ^{18}F -FDG absorbed dose coefficient based on UF/NCI and C-E pediatric phantoms for the newborn, 1 year old and 5 year old.

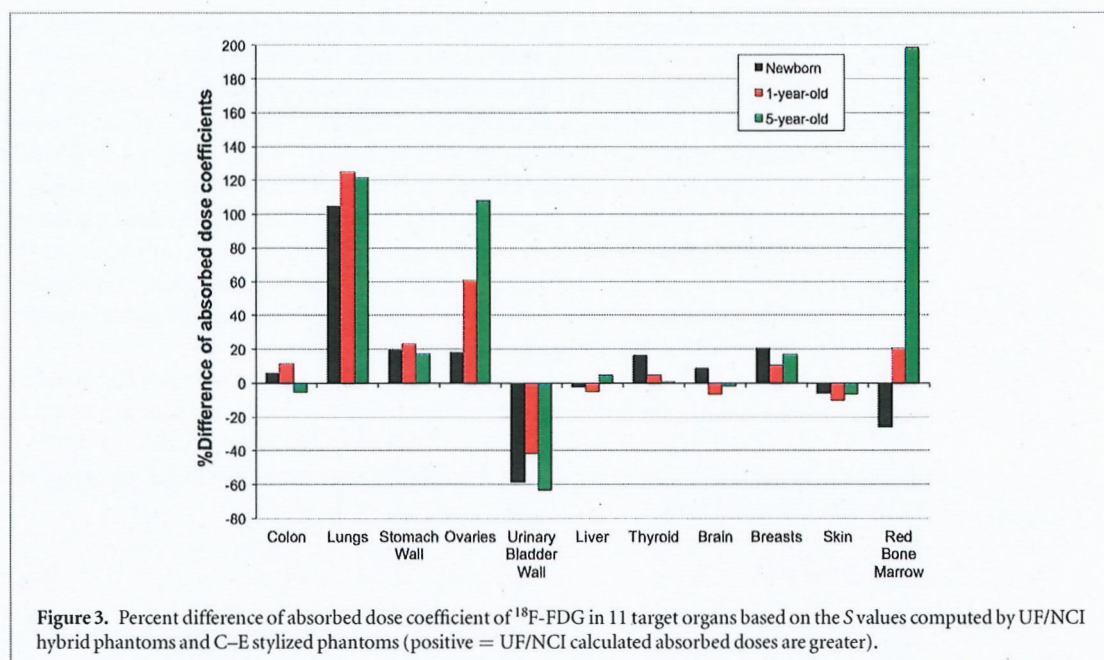
Target organ	Absorbed dose coefficient (mGy MBq^{-1})					
	Newborn		1 year old		5 year old	
	UF/NCI phantom	C-E phantom	UF/NCI phantom	C-E phantom	UF/NCI phantom	C-E phantom
Colon	1.13×10^{-1}	1.07×10^{-1}	5.06×10^{-2}	4.54×10^{-2}	2.58×10^{-2}	2.72×10^{-2}
Lungs	2.07×10^{-1}	1.01×10^{-1}	9.28×10^{-2}	4.13×10^{-2}	4.77×10^{-2}	2.15×10^{-2}
Stomach wall	1.22×10^{-1}	1.02×10^{-1}	5.02×10^{-2}	4.07×10^{-2}	2.45×10^{-2}	2.09×10^{-2}
Ovaries	1.30×10^{-1}	1.10×10^{-1}	8.00×10^{-2}	4.97×10^{-2}	5.87×10^{-2}	2.82×10^{-2}
Urinary bladder wall	2.82×10^{-1}	6.77×10^{-1}	2.63×10^{-1}	4.49×10^{-1}	1.23×10^{-1}	3.36×10^{-1}
Esophagus	1.27×10^{-1}	—	5.02×10^{-2}	—	2.63×10^{-2}	—
Liver	1.93×10^{-1}	1.97×10^{-1}	8.38×10^{-2}	8.82×10^{-2}	4.96×10^{-2}	4.75×10^{-2}
Thyroid	1.28×10^{-1}	1.10×10^{-1}	4.79×10^{-2}	4.58×10^{-2}	2.52×10^{-2}	2.49×10^{-2}
Brain	7.23×10^{-1}	6.64×10^{-1}	2.72×10^{-1}	2.92×10^{-1}	2.13×10^{-1}	2.16×10^{-1}
Salivary glands	1.33×10^{-1}	—	5.27×10^{-2}	—	3.14×10^{-2}	—
Breast	9.87×10^{-2}	8.20×10^{-2}	3.54×10^{-2}	3.21×10^{-2}	1.86×10^{-2}	1.59×10^{-2}
Skin	8.47×10^{-2}	9.00×10^{-2}	3.27×10^{-2}	3.65×10^{-2}	1.72×10^{-2}	1.84×10^{-2}
Remainder	1.16×10^{-1}	—	4.75×10^{-2}	—	2.30×10^{-2}	—
Red bone marrow	1.36×10^{-1}	1.85×10^{-1}	6.79×10^{-2}	5.62×10^{-2}	7.05×10^{-2}	2.36×10^{-2}
Bone surface	1.57×10^{-1}	—	6.72×10^{-2}	—	6.29×10^{-2}	—
Effective dose coefficient (mSv MBq^{-1})	1.46×10^{-1}	1.47×10^{-1}	6.98×10^{-2}	6.78×10^{-2}	4.21×10^{-2}	4.11×10^{-2}

Figure 3 depicts the differences in absorbed dose coefficients computed by the UF/NCI-phantom based and C-E phantom-based S values in 11 different target organs. The UF/NCI S value-based absorbed doses to the urinary bladder wall were 58%, 41% and 63% lower for the newborn, 1 year old and 5 year old, respectively, than the corresponding value obtained from C-E S value-based calculations. Since the bladder wall is the critical organ for ^{18}F -FDG, this is a change that has important implications in terms of recommended administered activities. On the other hand, the UF/NCI hybrid pediatric phantom lung dose calculations were substantially higher than the corresponding values obtained using the C-E phantoms. Stomach wall and ovaries also gave higher UF/NCI absorbed doses across all ages. The difference in absorbed dose for all the other tissues was age-dependent. The strongest age dependence was seen for the bone marrow and ovaries. The newborn red marrow dose calculations using UF/NCI S values gave an almost 26% lower absorbed dose to the marrow; the 1 year old's marrow dose was approximately 21% higher while the 5 year old's marrow dose was more than 199% higher.

Discussion

Because of the limited computing power available in the late 1980s, the C-E pediatric phantom represented organs with idealized geometric shapes; correspondingly, the electron absorbed fractions calculated for this phantom were made reasonably conservative with *ad hoc* assumptions regarding electron energy deposition. Emissions were classified as penetrating (i.e. photons) versus non-penetrating (i.e. electrons). Non-penetrating emissions were assumed fully absorbed in the source tissue with no energy deposition in adjacent tissue (i.e. absorbed fraction (ϕ) = 1 for self-dose and ϕ = 0 for cross-organ electron dose) (Wayson *et al* 2012, Xie *et al* 2013, Stabin and Xu 2014, Xie and Zaidi 2014). In the special case of walled organs such as the bladder and GI, the absorbed fraction for the contents of the organ was set to $\frac{1}{2}$. Such simplifications were not necessary in the UF/NCI hybrid phantom-based calculations (Wayson *et al* 2012, Xie *et al* 2013, Xie and Zaidi 2014). Differences in the dose estimates represent a balance between the effects of radiation transport calculations in a phantom geometry with contiguous tissue contact and one in which tissues are isolated geometric shapes. In light of these differences in geometry and the implementation of electron transport in the newer phantoms, one might expect that the C-E versus UF/NCI phantom-derived dose estimates to be dependent on the electron emission spectrum of the radionuclide energy.

Comparing the current report to a similar comparison made for the ^{68}Ga electron emission spectrum, this is, in fact, what is observed (Andersson *et al* 2014). ^{18}F has a relatively simple decay scheme with a single transition to the ground state via emission of a positron (β^+) with an average energy of 249.5 keV (maximum energy of 633.9 keV) and a yield of 0.97 (Hays *et al* 2002). On the other hand, ^{68}Ga decays via three β^+ emissions having average energies of 836.0, 352.6 and 107.6 keV with corresponding yields of 0.8768, 0.0120 and 0.000 0026, respectively. There are also Auger and monoenergetic electron emissions, but these are all at energies in which



complete absorption is expected and the assumption of $\phi = 1$ is confirmed by electron transport calculations (Bolch *et al* 2009, Wayson *et al* 2012, Xie *et al* 2013, Xie and Zaidi 2014). Accordingly, ^{68}Ga -absorbed dose estimates based on the newer phantoms tended to be lower than those based on the C-E stylized phantoms because higher energy electrons are more likely to escape tissue if electron transport is considered than would be the case for lower energy electron emissions (Josefsson *et al* 2018). In both cases, a thin-walled organ such as the urinary bladder wall would give a result showing that the assumption of $\frac{1}{2}$ absorption is too conservative.

In both cases of the C-E and UF/NCI phantoms, activity in the blood contained in the lungs is included in the residence time; no explicit blood in the lung-to-lung parenchyma S value was used. For the UF/NCI phantoms, the lung was treated as a single homogeneous tissue region in the simulation, similar to that in the C-E phantom. The simulation considered the lungs as both a homogenous mixture of tissue and air in a defined volume as both source and target.

The more than two-fold greater lung dose across all three ages for the UF/NCI phantom compared to the C-E phantom reflects the greater rest of body contribution to the lung dose for each of these ages. In both cases, rest of body dose contribution is obtained by uniformly distributing TIA that has not already been specifically assigned to tissue and using rest of body to lung S values to account for dose contributions not already specifically allocated. The total body (used for C-E phantom to approximate rest of body) to lung S values for C-E phantoms are 7.59×10^{-6} , 3.64×10^{-6} and 2.06×10^{-6} mGy (MBq s) $^{-1}$ for the newborn, 1 year old and 5 year old, respectively. Corresponding values for the UF/NCI phantom are 3.19×10^{-5} , 1.59×10^{-5} , and 8.35×10^{-6} mGy (MBq s) $^{-1}$. These substantial differences in rest of body to lung S value are most likely due to the better anatomical representation in UF/NCI phantom where tissues are in contact with each other.

Since hermaphrodite C-E phantoms are used to represent the newborn, 1 year old and 5 year old anatomies, the OLINDA/EXM output for these age groups provides organ-absorbed doses for both pediatric male and female tissues. In contrast, the UF/NCI hybrid phantoms are gender-specific and these tissues are specifically modeled at each age, accordingly, the dose estimates for breast and ovaries obtained by the UF/NCI hybrid phantom were higher for all three ages. The effective dose coefficient computed by OLINDA/EXM version 1.0 is based on radiation and tissue weighting factors specified in ICRP Publication 60 (1991). In ICRP Publication 103 (2007), the tissue weighting factor for breast was increased to 0.12 from 0.05, and was dramatically decreased from 0.20 to 0.08 for gonads. The effective doses for breast in the UF/NCI were about three-fold greater than the C-E phantoms, whereas the two-fold, 1.5-fold and 1.2-fold lower effective doses in ovary were found for all three ages. Additionally, the effective dose in lungs for the UF/NCI was greater than C-E phantoms by close to a factor of two. However, the major contribution of effective doses computed by the C-E stylized phantom was obtained from the urinary bladder wall with values of 23%, 33% and 40%, and greater than the UF/NCI about three, two, and 3.5 times for the newborn, 1 year old and 5 year old, respectively. Therefore, the significant change in tissue-weighting factors for breast and gonads from ICRP 60 to ICRP 103 may partially explain the close similarity in whole-body effective dose between the two phantoms even though the breast and ovary absorbed doses are higher with the newer phantoms.

The purpose of development of the UF/NCI pediatric hybrid phantoms is to address the issue of older stylized and voxel phantoms (Nipper *et al* 2002, Lee *et al* 2010, Wayson *et al* 2012, Xie *et al* 2013, Xie and Zaidi 2014). The UF/NCI hybrid computational phantoms are neither voxel-based nor stylized, but they retain the anatomical fidelity of voxelized phantoms with the scaling flexibility of geometric stylized phantoms. This is through the use of non-uniform rational B-spline (NURBS) technology, which combines the flexibility of mathematical organ geometry representation with the anatomical reality. OLINDA/EXM version 2.0 was recently released and this version employs NURBS-style phantoms. This work focuses on understanding the impact of transitioning from the older phantoms and tissue-weighting factors to the most recently updated phantoms that will be adopted by ICRP in the near future (Menzel *et al* 2009). Historically, the bladder wall has been the critical organ for ^{18}F -FDG. The results presented in this paper suggest that this conclusion was likely an artifact of the electron-absorbed fraction used for walled organs.

There are some limitations in our comparison of effective dose estimates for pediatric patients. Since the study of healthy children for dosimetric calculation purposes alone is not practical and cannot be ethically justified, the TIACs were calculated based on a model-derived PK that was validated by relating clinical PET/CT diagnostic imaging (Khamwan *et al* 2016). Accordingly, the uncertainty in absorbed and effective doses cannot be reported from this work.

Conclusions

As pediatric pharmacokinetic data are collected for diagnostic imaging agents that are relevant to pediatric studies and as the field transitions from older stylized phantoms to more detailed computation hybrid phantoms, comparisons of the type presented in this work are important in helping understand the implications of new data and tools for prior absorbed dose estimates.

Acknowledgments

Kitiwat Khamwan was supported by the Chulalongkorn University Office of International Affairs Scholarship for Short-term Research, Thailand.

Compliance with ethical standards

Funding

This study was funded by NIH grant number R01 EB013558.

Ethical approval

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by the author.

Informed consent

Not necessary for this paper.


Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

ORCID iDs

Anders Josefsson  <https://orcid.org/0000-0002-0800-2305>

Wesley E Bolch  <https://orcid.org/0000-0002-7175-9968>

George Sgouros  <https://orcid.org/0000-0002-9703-7082>

References

- Andersson M, Johansson L, Minarik D, Leide-Svegborn S and Mattsson S 2014 Effective dose to adult patients from 338 radiopharmaceuticals estimated using ICRP biokinetic data, ICRP/ICRU computational reference phantoms and ICRP 2007 tissue weighting factors *EJNMMI Phys.* **1** 1–13
- Bolch W E, Eckerman K F, Sgouros G and Thomas S R 2009 MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature *J. Nucl. Med.* **50** 477–84

- Cristy M and Eckerman K F 1987 Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources: part I *Methods ORNL/TM-8381/* (Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory)
- Fahey F H 2009 Dosimetry of pediatric PET/CT *J. Nucl. Med.* **50** 1483–91
- Fahey F H *et al* 2017 Dose estimation in pediatric nuclear medicine *Semin. Nucl. Med.* **47** 118–25
- Fahey F H, Treves S T and Adelstein S J 2011 Minimizing and communicating radiation risk in pediatric nuclear medicine *J. Nucl. Med.* **52** 1240–51
- Fahey F H, Treves S T and Lassmann M 2016 Dose optimization in pediatric nuclear medicine *Clin. Transl. Imaging* **4** 5–11
- Grant F D, Gelfand M J, Drubach L A, Treves S T and Fahey F H 2015 Radiation doses for pediatric nuclear medicine studies: comparing the North American consensus guidelines and the pediatric dosage card of the European Association of nuclear medicine *Pediatr. Radiol.* **45** 706–13
- Hays M T, Watson E E, Thomas S R and Stabin M G 2002 MIRD dose estimate report no. 19: radiation absorbed dose estimates from ^{18}F -FDG *J. Nucl. Med.* **43** 210–4
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) 1991 *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP publication 60 Ann. ICRP)* (Oxford: Pergamon)
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) 2007 *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP publication 103 Ann. ICRP)* vol 37 pp 1–332
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) 2008 *Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations (ICRP publication 107 Ann. ICRP)* vol 38 pp 7–96
- Johnson P B, Bahadori A A, Eckerman K F, Lee C and Bolch W E 2011 Response functions for computing absorbed dose to skeletal tissues from photon irradiation—an update *Phys. Med. Biol.* **56** 2347–65
- Josefsson A *et al* 2018 Comparative dosimetry for ^{68}Ga -DOTATATE: impact of using updated ICRP phantoms, S values, and tissue-weighting factors *J. Nucl. Med.* **59** 1281–8
- Khamwan K *et al* 2016 Pharmacokinetic modeling of [^{18}F]fluorodeoxyglucose (FDG) for premature infants, and newborns through 5 year-olds *EJNMMI Res.* **6** 1–11
- Lassmann M and Treves S T 2014 Pediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5, 2008) and the 2010 North American consensus guideline *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41** 1636
- Lassmann M, Eberlein U, Lopci E and Chiti A 2016 Standardization of administered activities in paediatric nuclear medicine: the EANM perspective *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43** 2275–8
- Lee C, Lodwick D, Hurtado J, Pafundi D, Williams J L and Bolch W E 2010 The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** 339–63
- Mattsson S *et al* 2015 ICRP Publication 128: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances *Ann. ICRP* **44** 7–321
- Menzel H, Clement C and DeLuca P 2009 ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms *Ann. ICRP* **39** 1–164
- Nipper J, Williams J and Bolch W E 2002 Creation of two tomographic voxel models of paediatric patients in the first year of life *Phys. Med. Biol.* **47** 3143–64
- O'Reilly S E *et al* 2017 Dosimetry for pediatric ^{18}F -FDG molecular imaging studies (abstract) *The 2017 Annual Meeting of the Association of Physics in Medicine*
- Ruotsalainen U *et al* 1996 Estimated radiation dose to the newborn in FDG-PET studies *J. Nucl. Med.* **37** 387–93
- Sgouros G, Frey E C, Bolch W E, Wayson M B, Abadia A F and Treves S T 2011 An approach for balancing diagnostic image quality with cancer risk: application to pediatric diagnostic imaging of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid *J. Nucl. Med.* **52** 1923–9
- Stabin M G and Xu X G 2014 Basic principles in the radiation dosimetry of nuclear medicine *Semin. Nucl. Med.* **44** 162–71
- Stabin M G, Sparks R B and Crowe E 2005 OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine *J. Nucl. Med.* **46** 1023–7
- Treves S T 2014 *Pediatric Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 4th edn (New York: Springer)
- Treves S T, Gelfand M J, Fahey F H and Parisi M T 2016 Update of the North American consensus guidelines for pediatric administered radiopharmaceutical activities *J. Nucl. Med.* **57** 15N–8N
- Treves S T, Lassmann M and Group ESPDHW 2014 International guidelines for pediatric radiopharmaceutical administered activities *J. Nucl. Med.* **55** 869–70
- Wayson M B, Lee C, Sgouros G, Treves S T, Frey E C and Bolch W E 2012 Internal photon and electron dosimetry of the newborn patient—a hybrid computational phantom study *Phys. Med. Biol.* **57** 1433–75
- Xie T and Zaidi H 2014 Evaluation of radiation dose to anthropomorphic paediatric models from positron-emitting labelled tracers *Phys. Med. Biol.* **59** 1165–87
- Xie T, Bolch W E, Lee C and Zaidi H 2013 Pediatric radiation dosimetry for positron-emitting radionuclides using anthropomorphic phantoms *Med. Phys.* **40** 102502



Re-evaluation of Pediatric ^{18}F -FDG Dosimetry

K. Khamwan¹, S.E. O'Reilly², D. Plyku³, A. Goodkind⁴, A. Josefsson³, X. Cao⁴, F.H. Fahey⁴, S.T. Treves⁵, W.E. Bolch², G. Sgouros³

1)Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 2)Department of Biomedical Engineering, University of Florida, Gainesville FL, USA 3)Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore MD, USA 4)Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA, USA 5)Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA, USA

1. Introduction

Because of the concerns associated with radiation exposure at a young age, there is an increased interest in pediatric dose estimates for imaging agents. Almost all reported pediatric absorbed dose estimates, however, have been determined using adult pharmacokinetic data with radionuclide S values that take into account the anatomical differences between adults and children based upon the older Cristy-Eckerman (C-E) stylized phantoms.

2. Materials and Methods

In this work, we use pediatric model-derived pharmacokinetics to compare absorbed dose and effective dose estimates for ^{18}F -FDG in pediatric patients using S values generated from two different geometries of computational phantom. Time-integrated activity coefficients (TIACs) of ^{18}F -FDG in brain, lungs, heart wall, kidneys, and liver retrospectively calculated from 35 pediatric patients at the Boston's Children Hospital (BCH) were used. The absorbed dose calculation was performed in accordance with the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) method using S values generated from the University of Florida/National Cancer Institute (UF/NCI) hybrid phantoms as well as those from the C-E stylized computational phantoms. The effective dose was computed using tissue weighting factors from ICRP Publication 60 and ICRP Publication 103 for the C-E and UF/NCI, respectively.

3. Results and Discussion

Substantial differences in the absorbed dose estimates between UF/NCI hybrid pediatric phantoms and the C-E stylized phantoms were found for the lungs, ovaries, red bone marrow, and urinary bladder wall. Large discrepancies of calculation were observed in the bone marrow; ranging between -26% to +199%. The effective doses computed by the UF/NCI hybrid phantom S values were slightly different those seen using the C-E stylized phantom

with percent differences of -0.7%, 2.9%, and 2.5% for the newborn, 1-year-old and 5-year-old, respectively. The highest organ absorbed doses were seen in brain and urinary bladder wall in both the UF/NCI and C-E computational phantoms. Comparisons of the type presented in this work are important in helping understand the implications of new data and tools for prior absorbed dose estimates.

4. Conclusion

Differences in anatomical modeling features among computational phantoms used to perform Monte Carlo-based photon and electron transport simulations for ^{18}F , and very likely for other radionuclides, impact internal organ dosimetry computations for pediatric nuclear medicine studies.

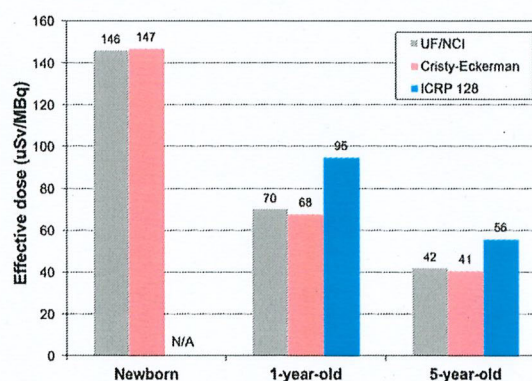


Figure 1. Comparison of effective dose for ^{18}F -FDG in difference pediatric computational phantoms and ICRP 128.

References

- 1) Khamwan K et al. Pharmacokinetic modeling of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) for premature infants, and newborns through 5-year-olds. *EJNMMI Res* 2016; 6: 1-11.
- 2) Wayson MB, Lee C, Sgouros G, Treves ST, Frey EC, Bolch WE. Internal photon and electron dosimetry of the newborn patient—a hybrid computational phantom study. *Phys. Med. Biol* 2012; 57: 1433-1475.
- 3) Fahey FH, Goodkind AB, Plyku D, Khamwan K, O'Reilly SE, Cao X, Frey EC, Li Y, Bolch WE, Sgouros G, Treves ST. Dose estimation in pediatric nuclear medicine. *Seminars in Nuclear Medicine* 2017; 47: 118-125.



18th. AOCMP and 16th. SEACOMP 2018
11th. – 14th. November 2018
Connexion Convention Centre, Kuala Lumpur, Malaysia



Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapy for Personalised Patient Treatment

KITIWAT KHAMWAN

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn
University, Bangkok, Thailand

E-mail: numultra@hotmail.com

Precision medicine is the selection of a treatment approach that is specifically tailored to the genetic and characteristics of a particular patient's disease. In cancer, the objective is to treat with agents that inhibit cell signaling pathways that drive uncontrolled proliferation and dissemination of the disease. Radiopharmaceutical therapy (RPT) involves the use of radionuclides that are either conjugated to tumor-targeting agents or concentrated in tissue through natural physiological mechanisms that occur predominantly in targeted cells. Classically, the level of radioactivity administered is primarily fixed, sometimes adjusted by body weight, body surface area, or clinical factors. In order to improve the outcome treatment of cancer patients, however, the patient-specific biodistribution can be determined by *in vivo* nuclear medicine imaging of the radiopharmaceutical. As the ability to collect pharmacokinetic data by imaging and use this to perform dosimetry calculations for radionuclide treatment planning, this can distinguish RPT from other treatment systems. The weakest links in both diagnostic and therapeutic dosimetry are the accuracy of the input and the reliability of the radiobiological models used to convert dosimetric data to the relevant biologic end points. Dosimetry for RPT places a greater demand on both of these weak links. As a result, RPT offers the possibility of evaluating radiopharmaceutical distributions, calculating tumor and normal tissue absorbed doses, and devising a treatment plan that is optimal for a specific patient. Furthermore, personalized dosimetry based on molecular imaging is an interesting field that will become more important in the near future as well.



**SOCIETY OF MEDICAL PHYSICISTS IN THE
REPUBLIC OF THE PHILIPPINES INC.**

c/o Jose R. Reyes Memorial Medical Center
San Lazaro Compound, Sta Cruz, Manila

Acceptance Letter

15th South East Asian Congress on Medical Physics

December 1-3, 2017 at Iloilo City, Philippines

Dear **Mr. Kitiwat Khamwan**,

On behalf of the Scientific Program Committee, I am pleased to inform you that your paper, “**Radiation Dose Evaluation for Pediatric 18F-FDG: Comparison of Cristy-Eckerman vs. UF/NCI Computational Phantoms**”, has been accepted for **Oral Presentation** at the 15th South East Asian Congress on Medical Physics (SEACOMP) in Iloilo City, Philippines.

You will be notified later about your specific time slot. A condition of the acceptance is your presence at the congress to present your paper. The paper will be pulled out if none of the authors come to the congress to make the presentation in person. We highly appreciate your cooperation.

If you have any questions, please do not hesitate to contact the secretariat by sending your email in seacomp2017@gmail.com with your name and title of your paper.

Sincerely,

Lilian Rodriguez, MSc

Chairperson

Scientific Program Committee

RADIATION DOSES EVALUATION FOR PEDIATRIC ^{18}F -FDG: COMPARISON OF CRISTY-ECKERMAN VS. UF/NCI COMPUTATIONAL PHANTOMS

Kitiwat Khamwan¹, Shannon E. O'Reilly², Donika Plyku³, Alison Goodkind⁴, Anders Josefsson³,
Xinhua Cao⁴, Frederic H. Fahey⁴, S. Ted Treves⁵, Wesley E. Bolch², George Sgouros³

¹Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

²J. Crayton Pruitt Family Department of Biomedical Engineering, University of Florida, USA

³The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, USA

⁴Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, USA

⁵Division of Nuclear Medicine and Molecular imaging, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA

Introduction: Radiopharmaceutical dosimetry for diagnostic imaging agents typically provides dose estimates to a reference anatomic geometry rather than to individual patients or a particular patient population. Current pediatric absorbed dose calculations, however, are mostly determined using adult pharmacokinetic data with S values that account for the anatomical differences between adults and children. In this work, we compare absorbed dose estimates for ^{18}F -FDG in pediatric patients using the S values generated from two different anatomic geometries of the computational phantom.

Methods: Time-integrated activity coefficients (TIACs) in brain, lungs, heart wall, kidneys, and liver were retrospectively collected from 35 pediatric patients at the Boston's Children Hospital (BCH) from our previous work. These values are applicable for newborns and children up to the age of 5-years. The absorbed dose calculation was performed in accordance with the Medical Internal Dose (MIRD) Committee method using S values from the University of Florida/National Cancer Institute (UF/NCI) hybrid phantoms and the older Cristy-Eckerman stylized computational phantoms implemented in the OLINDA/EXM v.1.0 computer code.

Results: Substantial differences of the absorbed dose estimates between UF/NCI hybrid pediatric phantoms and the Cristy-Eckerman were found in lungs, red bone marrow, and urinary bladder wall. Large discrepancies of calculation were observed in the urinary bladder wall with the range of between -41% to -448%. Most of the effective doses calculated by the UF/NCI hybrid phantom S values were consistently lower than those seen using the Cristy-Eckerman phantom with percent differences of 9.5%, -3.7%, and -3.2% for the newborn, 1-year-old and 5-year-old, respectively.

Conclusion: The difference of the geometric features of computational phantoms to perform Monte Carlo-based photon and electron transport simulations for positron-emitting radionuclides such as ^{18}F -FDG have impact on internal organ dosimetry computations in pediatric nuclear medicine studies.

Keywords: FDG, pediatric dosimetry, computational phantoms, MIRD, Monte Carlo calculations

2019 International Conference on Engineering, Science, and Industrial Applications (ICESI 2019)

**Tokyo, Japan
22 – 24 August 2019**



**IEEE Catalog Number: CFP19T20-POD
ISBN: 978-1-7281-2175-8**

**Copyright © 2019 by the Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.
All Rights Reserved**

Copyright and Reprint Permissions: Abstracting is permitted with credit to the source. Libraries are permitted to photocopy beyond the limit of U.S. copyright law for private use of patrons those articles in this volume that carry a code at the bottom of the first page, provided the per-copy fee indicated in the code is paid through Copyright Clearance Center, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923.

For other copying, reprint or republication permission, write to IEEE Copyrights Manager, IEEE Service Center, 445 Hoes Lane, Piscataway, NJ 08854. All rights reserved.

****** This is a print representation of what appears in the IEEE Digital Library. Some format issues inherent in the e-media version may also appear in this print version.***

IEEE Catalog Number:	CFP19T20-POD
ISBN (Print-On-Demand):	978-1-7281-2175-8
ISBN (Online):	978-1-7281-2174-1

Additional Copies of This Publication Are Available From:

Curran Associates, Inc
57 Morehouse Lane
Red Hook, NY 12571 USA
Phone: (845) 758-0400
Fax: (845) 758-2633
E-mail: curran@proceedings.com
Web: www.proceedings.com

CURRAN ASSOCIATES INC.
proceedings
.com

TABLE OF CONTENTS

INFLUENCE OF STATE OWNERSHIP ON M&A PERFORMANCE	1
<i>Jason Shay ; Hsiang-Jui Cheng ; Peter Shieh</i>	
1997–2017 LEADING CAUSES OF DEATH INFORMATION DUE TO DIABETES, NEOPLASMS, AND DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM, ISSUES CAUTIONARY WEIGHT-RELATED LESSON TO THE US POPULATION AT LARGE	7
<i>Malcolm J. D'Souza ; Riza C. Li ; Morgan L. Gannon ; Derald E. Wentzien</i>	
TOWARDS AN INTEGRATED HYBRID MOBILE APPLICATION FOR SMART CAMPUS USING LOCATION-BASED SMART NOTIFICATION	13
<i>Andre Rusli ; Dureen Kusuma Halim</i>	
AUTOMATIC DEFECT DETECTION SYSTEM BASED ON DEEP CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS	19
<i>Yi-Fan Chen ; Fu-Sheng Yang ; Eugene Su ; Chao-Ching Ho</i>	
PROCESS RELIABLE LASER WELDING OF HAIRPIN WINDINGS FOR AUTOMOTIVE TRACTION DRIVES	23
<i>Tobias Glaessel ; Johannes Seefried ; Michael Masuch ; Andreas Riedel ; Andreas Mayr ; Alexander Kuehl ; Joerg Franke</i>	
UTILIZING E-LEARNING WITH PATTERN RECOGNITION AND MNEMONIC TO ENHANCE JAPANESE CHARACTERS LEARNING EXPERIENCE	29
<i>Astrid Tamara ; Andre Rusli ; Seng Hansun</i>	
A MODIFIED STEP SIZE PERTURB AND OBSERVE MAXIMUM POWER POINT TRACKING FOR PV SYSTEM	35
<i>A. Soetedjo ; I. B. Sulistiawati ; Y. I. Nakhoda</i>	
AN APPLICATION OF THE DISCONFIRMATION MODEL FOR ASSESSING SERVICE QUALITY OF RETAIL STORES	41
<i>M. Mujaya Ulkhaq ; Wismar R. Wijayanti ; Ade A. A. Putri ; Niari P. Maypemi ; Wahyuni Cahyarini ; Silviamisa ; Lutfia R. Rohmah</i>	
INTELLIGENT CONTROL OF ILLUMINANCE MEASUREMENT ROBOT BASED ON MULTI-SENSOR FUSION	46
<i>Ryota Inoue ; Tomoyuki Arai ; Toshiya Arakawa ; Makoto Tsujimoto ; Kazuhiko Taniguchi ; Naoyuki Kubota</i>	
BUSINESS PROCESS ANALYSIS FOR A CONTAINER DEPOT SERVICE PROVIDER IN THAILAND	52
<i>Kanin Tangkham ; Pornthipa Ongkunaruk</i>	
REVIEW AND VISUALIZATION OF FACEBOOK'S FASTTEXT PRETRAINED WORD VECTOR MODEL	57
<i>Julio Christian Young ; Andre Rusli</i>	
DETECTION OF SNOW LEVELS IN THE SLOVENIAN ALPS AT DIFFERENT SEASONS USING SENTINEL-1	63
<i>David Jesenko ; Domen Mongus ; Shuang Liu ; Mihaela Triglav Čekada</i>	
APPLICATION OF NOVEL ERGONOMIC POSTURAL ASSESSMENT METHOD IN INDONESIA CREATIVE INDUSTRY CENTERS	67
<i>Merry Siska ; Reski Mai Candra ; Eki Saputra ; Mas'ud Zein ; Alex Wenda ; Novi Yanti</i>	
LANDSLIDE SIMULATION BY USING THE SPH METHOD AND LIDAR DATA	73
<i>Niko Lukač ; Borut Žalik</i>	
TIME SERIES PREDICTION FOR EMS WITH MACHINE LEARNING	77
<i>Marko Bizjak ; Gorazd Štumberger ; Borut Žalik ; Niko Lukač</i>	
DYNAMIC CHARACTERISTIC MODELING AND SIMULATION FOR A FIBER-OPTIC GYROSCOPE INTEGRATION SYSTEM	81
<i>Shihming Chen ; Tsungyin Lin ; Yucheng Shih ; Taohsien Hsu</i>	
NEW COMPACT TRIPLE-PASSBAND BANDPASS FILTER WITH WIDE STOPBAND	87
<i>Yu-Chian Jiang ; Yung-Wei Chen ; Yu-Chen Lu ; Kuan-Jen Lin ; Tzu-Chun Tai ; Hung-Wei Wu ; Yeong-Her Wang</i>	
USING CASCADE GENERALIZATION AND NEURAL NETWORKS TO SELECT CRYOTHERAPY METHOD FOR WARTS	91
<i>Pawalai Kraipeerapun ; Somkid Amornsamankul</i>	
TEXTURAL PROPERTIES OF MAGNETIC XEROGEL MONOLITHS AND ITS PREDICTION OF THE EFFECT OF PH ON ARSENIC (V) ADSORPTION	96
<i>Sasirok Khamkure ; Chidentree Treesatayapun ; Sofia Esperanza Garrido-Hoyos ; Prócoro Gamero-Melo ; Audberto Reyes-Rosas</i>	

PUSH-OVER FLEXURAL BEHAVIOR TEST OF HIDDEN BOUNDARY RIB PRECAST CONCRETE SLAB (HRS) WITH PRE-STRESSED WIRES	102
<i>Phan Anh Nguyen ; Thien Thanh Banh ; Quynh Xuan Nguyen ; Dongkyu Lee</i>	
POWER CONTROL CHARACTERISTIC OF GENERIC TYPE-3 WIND TURBINE MODEL BASED ON IEC 61400-27-1 STANDARD	106
<i>Y. J. Liu ; P. A. Chen ; H. J. Su</i>	
LASER METAL DEPOSITION OF TITANIUM ALLOY (Ti6Al4V): A REVIEW	111
<i>Esther T. Akinlabi ; Yasuhiro Okamoto ; Martin Ruthandi Maina ; Stephen A. Akinlabi ; Sisa Pityana ; Monmamme Tlotleng ; Ganiyat A. Soliu ; Rasheedat M. Mahamood</i>	
WEAR RESISTANCE BEHAVIOUR OF LASER ADDITIVE MANUFACTURE MATERIALS: AN OVERVIEW	116
<i>Rasheedat M. Mahamood ; Yasuhiro Okamoto ; Martin Ruthandi Maina ; Stephen A. Akinlabi ; Sisa Pityana ; Monmamme Tlotleng ; Esther T. Akinlabi</i>	
WIDE STOPBAND MICROSTRIP DIPLEXER USING A NOVEL CONFIGURATION FOR FREQUENCY DIVISION DUPLEX AND GSM-4G APPLICATIONS	122
<i>Salah I. Yahya ; Abbas Rezaei ; Leila Noori ; Mohd H. Jamaluddin</i>	
STOCK PRICE PREDICTION BASED ON RECURRENT NEURAL NETWORK WITH LONG SHORT-TERM MEMORY UNITS	127
<i>Cheng Peng ; Zhihong Yin ; Xinxin Wei ; Anqi Zhu</i>	
THE STRATEGY DESIGN FOR VACCINATION AND MOSQUITO CONTROL IN A DENGUE FEVER MODEL	132
<i>Yi Ding ; Wen-June Wang</i>	
INFLUENCE OF SHOWROOM VISIT EXPERIENCE ON RECOMMENDATION INTENTION IN THE JAPANESE AUTOMOTIVE INDUSTRY	137
<i>Takumi Kato</i>	
DESIGN AND IMPLEMENTATION OF REAL-TIME COLLISION DETECTION ASIC FOR MACHINE TOOLS	142
<i>Yi-Hung Chang ; I-Cheng Chang-Chien ; Chung-Hsun Huang ; Yuan-Sun Chu</i>	
A STUDY OF LUBRICANT OIL DEGRADATION IN DIESEL ENGINES BY COMPUTATIONAL SIMULATION	147
<i>Lucas S. Pereira ; Lucas R. S. Mattos ; Oscar J. C. Ariza</i>	
ESTIMATED OVERALL HEAT TRANSFER COEFFICIENT FOR NATURAL GAS TRANSPORT FROM URUCU - COARI - MANAUS NETWORK BY PIPELINE STUDIO SOFTWARE	151
<i>Thais S. Andrade ; Guilherme M. Jesus ; Barreiros L. Luciana ; Oscar J. C. Ariza</i>	
ACCELERATED QUANTUM COMPUTATION BY MEANS OF EVANESCENT PHOTONS AND ITS PROSPECTS FOR OPTICAL QUANTUM HYPERCOMPUTERS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE	155
<i>Luigi Maxmillian Caligiuri ; Takaaki Musha</i>	
SHORT-TERM PHOTOVOLTAIC POWER FORECASTING USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORK CONSIDERING MULTIPLE TIME LAGS	165
<i>Muhammad Murtadha Othman ; Muhammad Hafizuddin Idris Ramlee ; Mohd Hafez Hilmi Harun ; Ismail Musirin</i>	
VALUE CHAIN AND CUSTOMER'S PERCEPTION TOWARDS ORGANIC LIVESTOCK FOODS	169
<i>Suchawadee Sarumyut ; Ajchara Kessivan</i>	
FACTORS AFFECTING THE ELDERLY'S ADOPTION OF ONLINE PURCHASING	175
<i>Vanalee Ruangkana ; Ajchara Kessivan</i>	
CHATBOT IMPLEMENTATION FOR ICD-10 RECOMMENDATION SYSTEM	180
<i>Noppon Siangchin ; Taweesak Samanchuen</i>	
REGRESSION ANALYSIS OF GRID STABILITY UNDER DECENTRALIZED CONTROL	186
<i>Deepak Kumar Panda ; Saptarshi Das</i>	
AN INNOVATIVE ASSISTED LIVING TECHNOLOGY FOR SHORT-TERM MEMORY TRAINING AT HOME	192
<i>Lun-Ping Hung ; Chien-Liang Liu ; Jhih-Yu Shih ; Jia-Pei Wang</i>	
COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW ABOUT DRUG SHORTAGES IN THE CANADIAN HOSPITAL'S PHARMACY SUPPLY CHAIN	198
<i>Tarek Abu Zwaïda ; Yvan Beauwergard ; Khalil Elarroudi</i>	
SAAK-TRANSFORM BASED METHOD FOR IMAGE NOISE REDUCTION	203
<i>Quang Nhat Tran ; Shih-Hsuan Yang</i>	
A MATHEMATICAL MODEL OF ^{99m}Tc-ECD DIFFUSION IN BRAIN FOR EPILEPTIC PATIENTS	207
<i>Panittavee Yarnvitayalert ; Teerapol Saleewong ; Kitiwat Khamwan ; Saknan Bongsebandhu-phubhakdi</i>	

THE INFLUENCE OF HALLUX VALGUS ON PLANTAR PRESSURE DURING WALKING	211
<i>Kanako Nakajima ; Yoshiyuki Kobayashi ; Masaaki Mochimaru</i>	
FAULT DIAGNOSIS OF WATER PUMP BASED ON ACOUSTIC EMISSION SIGNAL USING FAST FOURIER TRANSFORM TECHNIQUE AND FUZZY LOGIC INFERENCE.....	216
<i>Anindita Adikaputri Vinaya ; Qurrotin Ayunina Maulida Okta Arifianti ; Nicky Yessica ; Dhany Arifianto ; Aulia Siti Aisjah</i>	
VISUALIZATION OF THE INVENTIVE PRINCIPLE OF TRIZ TO IMPROVE PROBLEM- SOLVING ABILITY IN DESIGN PROCESSS	222
<i>N. Faria</i>	
FUZZY CONTROLLER BASED INTERLINE UNIFIED POWER QUALITY CONDITIONER (IUPQC) IN MULTI-FEEDER SYSTEMS.....	228
<i>Surya Prakash Thota ; Satish Kumar Peddapelli</i>	
FORECASTING NEW APPAREL SALES USING DEEP LEARNING AND NONLINEAR NEURAL NETWORK REGRESSION	233
<i>Chandadevi Giri ; Sebastien Thomassey ; Jenny Balkow ; Xianyi Zeng</i>	
MACHINING PARAMETERS SELECTION FOR HIGH SPEED PROCESSING	239
<i>Wei-Feng Kuo ; Ching-Hung Lee</i>	
STRUCTURAL ASSESSMENT OF EXISTING UNDERGROUND PASSAGEWAY: A CASE STUDY	245
<i>Ali K. Saleh ; Noura A. Almutawa ; Hasan A. Almuhanha ; Thamer H. Alyaqoub</i>	
QUALITY ANALYSIS OF REFUSED-DERIVED FUEL AS ALTERNATIVE FUELS IN THE CEMENT INDUSTRY AND ITS EVALUATION ON PRODUCTION	250
<i>Kuntum Khoiro Ummatin ; Qurrotin A. M. O. Arifianti ; Aulia Hani ; Yulis Ammissa</i>	
Author Index	

A Mathematical Model of ^{99m}Tc -ECD Diffusion in Brain for Epileptic Patients

Panittavee Yarnvitayalert, Teerapol Saleewong, Kitiwat Khamwan, and Saknan Bongsebandhu-phubhakdi

Abstract—This research develops diffusion equation to describe behavior of the ^{99m}Tc -ECD diffusion in epileptic patient's brain SPECT image over time. The equation was approximated the numerical solution at steady state by central difference approximation. Then they were compared with the real data around interested point that may be epileptogenic by relative error. In the result, the rate constant of ^{99m}Tc -ECD diffusion in brain area $D_1 = 1.10657 \text{ unit}^2/\text{min}$ and the rate constant of ^{99m}Tc -ECD diffusion in ventricle area $D_2 = 1 \text{ unit}^2/\text{min}$ that has relative error around 26.81%. The numerical solution show the ^{99m}Tc -ECD diffusion in brain SPECT image is homogeneous diffusion.

Keywords—mathematical model, ^{99m}Tc -ECD, SPECT image

I. INTRODUCTION

Epilepsy is a neurological disease caused by electrical abnormalities in brain. Nowadays, over 65 million persons in the world [1] have epilepsy who have seizure that effects social and family problems. Seizure medicines are used to control seizures. Surgery is treatment for patients who resist drug action and is highly effective to treat epilepsy. The greatest challenge is accurate to localize the epileptogenic that is abnormal area. In the pre-surgical, they diagnose epileptogenic by the single photon emission computed tomography (SPECT) which can detect gamma rays of C. The epileptic patients were injected ^{99m}Tc Technetium-ethyl cysteinatate dimer (^{99m}Tc -ECD) that diffused through blood brain barrier (BBB) to blood vessel and absorbed in brain tissues between 4.9 - 6.5% for adult [2] then it was detected after injected about 30 min by SPECT scanner. The SPECT images show regional cerebral blood flows (rCBF) in brain to illustrate epileptogenic that the area associated with seizures are high blood flow and absorb high radiopharmaceutical [3-6]. After that doctors identify the location to perform surgery with expertise of them and use subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) technique to evaluate regional cerebral blood flow (rCBF). They may be use statistical parametric mapping (SPM) to combine with SISCOM to identify the seizure zone in pre-surgical evaluation [7-10].

*Research supported by Science Achievement Scholarship of Thailand, Department of Mathematics, Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology Thonburi and Chulalongkorn University. (Corresponding author: Panittavee Yarnvitayalert.)

P. Y. Author is with the Department of Mathematics, Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology Thonburi, 126 Pracha Uthit Road, Bang Mod, Thung Khru, Bangkok 10140, Thailand (e-mail: panittavee.nat@mail.kmutt.ac.th).

Fick's law is the simple description of the flux of chemical to approximate the concentration of chemical which diffuse through a unit area during a unit time interval [11]. Accordingly, the mathematical model is used to describes diffusion of ^{99m}Tc -ECD in epileptic patient's brain SPECT image that cross-section in 2D axial plane by diffusion equation. Therefore, this research aims to develop diffusion equation that explain the ^{99m}Tc -ECD absorption in brain with epilepsy. and adjust the parameters to closely each slide of SPECT image as possible which compare by relative error. Consequently, this model will be useful to apply in the pre-surgery diagnosis of epilepsy and it will be utilized to predic the position of epileptogenic in future treatment.

II. METHODS

A. Data collection

The patient with epilepsy was injected the ^{99m}Tc -ECD with 720 MBq and it was detected to show rCBF by SPECT scanner after injected 30 min. Thus, we get only the SPECT image at scanning time that cross-section in 2D. That images show the quantitative of ^{99m}Tc -ECD in red to blue color which mean high ^{99m}Tc -ECD absorption to low ^{99m}Tc -ECD absorption.

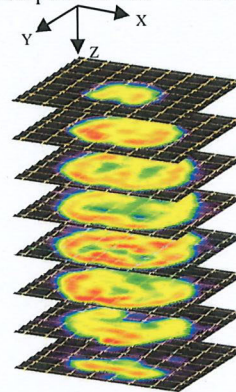


Fig. 1. Example of ^{99m}Tc -ECD SPECT image in axial plane from top to bottom slide.

T. S. is with the Department of Mathematics, King Mongkut's University of Technology Thonburi, Bangkok 10140, Thailand (e-mail: teerapol.sal@kmutt.ac.th).

K. K. is with the Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand. 3J. Crayton Pruitt Family Department of Biomedical (e-mail: kitiwat.k@chula.ac.th).

S. S. is with the Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand (e-mail: saknan@live.jp).

In this research, we consider the ^{99m}Tc -ECD diffusion of brain SPECT images in axial plane which show in Fig.1 and we draw mesh grid in 8×8 to collect the value of ^{99m}Tc -ECD that diffuse vary position. For quantification, the count of ^{99m}Tc -ECD each grid points were exported using Osirix lite program which done one by one slide and these grid points are show in Fig.2.

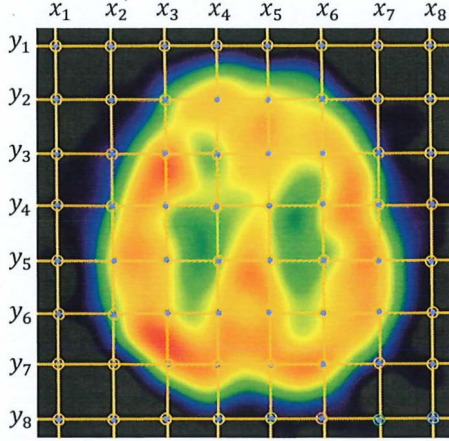


Fig. 2. Example a slide of ^{99m}Tc -ECD SPECT image

B. Numerical method for ^{99m}Tc -ECD diffusion

The diffusion equation was designed using mathematical model to explain ^{99m}Tc -ECD diffusion in SPECT image [11-13]. Let function $c(x, y, t)$ is the count of ^{99m}Tc -ECD in SPECT image over time and f is performed to represent the rate of ^{99m}Tc -ECD uptake around ventricle area. The diffusion equation is following:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_1 \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right) + D_2 f(x, y), x, y \in \Omega$$

$$f(x, y) = \begin{cases} \frac{(x-3.5)^2}{0.5^2} + \frac{(y-4.5)^2}{1.5^2}, & x < 4.5 \\ \frac{(x-5.5)^2}{0.5^2} + \frac{(y-4.5)^2}{1.5^2}, & x \geq 4.5 \end{cases} \quad (1)$$

where Ω is a region of square domain and $\partial\Omega$ at the SPECT image boundary, x is position in horizontal from left to right (unit), y is position in vertical from anterior to posterior (unit), D_1 is rate diffusion of ^{99m}Tc -ECD in brain (unit²/min) and D_2 is rate diffusion of ^{99m}Tc -ECD in ventricle area (unit²/min).

We consider this equation at the steady state to compare numerical solution with the SPECT image at time scanning which consider position around area expected epileptogenic or red color on SPECT image.

Since the value of ^{99m}Tc -ECD at 30 min post injected is stable [14] that mean the derivative equal to 0. Let $\frac{\partial c}{\partial t} = 0$ and we approximated second derivative of c by central difference approximation. Then the approximate value of c at x_i, y_i by $c_{i,j}$ which is $c_{i,j} \approx c(x_i, y_i)$ and the approximate value of c at $x_i + \Delta x, y_i + \Delta y$ where $\Delta x = x_{i+1} - x_i$ and $\Delta y = y_{i+1} - y_i$ by $c_{i+1,j+1}$ similarly as other variable. Thus, the diffusion iteration is following:

$$c_{i,j} = \frac{D_1}{4} (c_{i+1,j} + c_{i-1,j} + c_{i,j+1} + c_{i,j-1}) - \frac{D_2 h^2}{4\Delta t} f(x, y) \quad (2)$$

for $i = 1, 2, 3, \dots, 8$ and $j = 1, 2, 3, \dots, 8$, where $c(x_i, y_1)$, $c(x_i, y_8)$, $c(x_1, y_j)$, $c(x_8, y_j)$ are boundary condition that are recoded from SPECT data.

III. RESULT

From the diffusion equation and the measurement of ^{99m}Tc -ECD in epileptic SPECT image, we adjusted parameter D_1 and D_2 to solve equation (2) that give numerical solution to compare with the real data around interested area by relative error. These areas are high ^{99m}Tc -ECD absorption which the count of radioactivity are more than 1400 counts and nearly area. We consider 3 slide of SPECT data which obviously show seizure onset area and each slide is 8.4 mm apart. The parameters which are adjusted, and the relative error are show in Table I.

TABLE I. PARAMETER AND RELATIVE ERROR OF DIFFUSION MODEL.

Slide	D_1 (Unit ² /min)	D_2 (Unit ² /min)	Relative Error
1	1.10845	1	21.47%
2	1.10680	1	25.75%
3	1.10446	1	33.22%

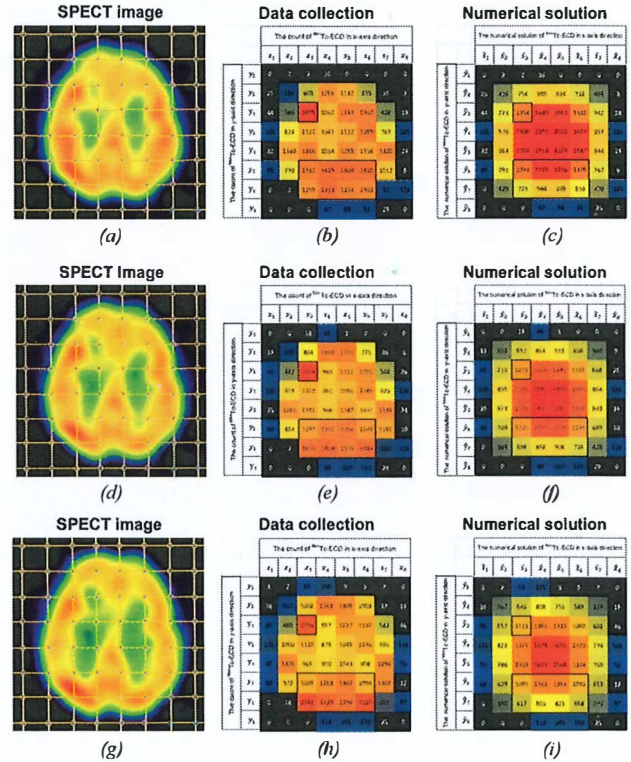


Fig. 3. Result of ^{99m}Tc -ECD SPECT image and the numerical solution. (a) show 1st of SPECT image, (b) show the count of ^{99m}Tc -ECD at grid point from 1st of SPECT image and show the interested area to compare with Fig.3 (c) that show

the numerical solution of ^{99m}Tc -ECD at grid point from 1st of SPECT image. Fig.3 (d-i) show the same with 2nd and 3rd slide respectively.

IV. DISCUSSION

Normally brain SPECT has been used to diagnose in nuclear medical. The SPECT data were localized the region of seizure onset or epileptogenic for epilepsy presurgical evaluation by Subtraction of ictal and interictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) that an image processing technique to subtract the interictal SPECT study from the ictal SPECT and co-registers it to an MR image. The SPECT data may be combined to localize by statistical parametric mapping (SPM) that is the conventional method for neuroimaging application. It computes the difference between an ictal and interictal SPECT scan for a patient. The differences of the comparison are checked with a healthy normal database to determine the normal expected variation and are detected significant increases and decreases in cerebral blood flow (CBF) [7-10]. The SPM method can localize epileptogenic from only SPECT data at scanning time, but this research uses the mathematical model that had shown to be important localization of radiopharmaceutical diffusion in SPECT image over time.

In the same way, we used diffusion equation to study behavior of regional ^{99m}Tc -ECD flow SPECT image over time. In our model, the numerical solutions show normal brain diffusion that is symmetric and diffuse from middle to edging. However, the perfusion of brain with epilepsy is asymmetric because the epileptogenic area higher absorbs ^{99m}Tc -ECD than other area and it cause of around interested area have many errors and they are not similar with the SPECT image data. Accordingly, adaptation function f is identical brain physical to explain diffusion behavior well.

The SPECT data are image after injected 30 min. However, Koichi Ishizu, et al. [14] show ^{99m}Tc -ECD absorption in hole brain SPECT image over time that can predict characteristic diffusion at injected time ($t = 0$). The activity of radiopharmaceutical was injected as reaches a maximum at only 1 min post injection. In the same way, this model show behavior of ^{99m}Tc -ECD diffusion in each position brain SPECT image from injected time to scanning time that may be appropriate illustrate epileptogenic at 1 min after injection.

V. CONCLUSION

From the result, the numerical solution describes the quantitative of ^{99m}Tc -ECD diffusion in SPECT image with the rate constant of ^{99m}Tc -ECD diffusion in brain $D_1 = 1.10657$ unit²/min and the rate constant of ^{99m}Tc -ECD diffusion in ventricle $D_2 = 1$ unit²/min that has relative error around 26.81% .

In conclusion, the present study introduces normal diffusional radiopharmaceutical values for the patient with epilepsy and it utilizes with proposed standard clinical.

ACKNOWLEDGMENT

This work was partially supported by Science Achievement Scholarship of Thailand, Department of Mathematics, Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology Thonburi and Chulalongkorn University; Government budget. The authors thank King Chulalongkorn Memorial Hospital for collecting the SPECT data with epilepsy.

REFERENCES

- [1] Ngugi, A.K., Bottomley C, Kleinschmidt I, et al., "Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach", *Epilepsia*, 2010, vol.51, No.5, pp. 883-890.
- [2] ICRP, "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals", International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publication, 2008, vol.106, pp.105-106.
- [3] Devous, M.D., Sr., "The role of SPECT brain imaging in epilepsy", *J Nucl Med*, 1994, vol.35, No.7, pp. 1094-1096.
- [4] Oliveira, A.J., Da Costa, J.C., Hilário, L.N., et al., "Localization of the epileptogenic zone by ictal and interictal SPECT with ^{99m}Tc -ethyl cysteinyl dimer in patients with medically refractory epilepsy", *Epilepsia*, 1999, vol. 40, No.6, pp. 693-702.
- [5] Duncan, R., Patterson, J., Richard, R., et al., "Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, vol.56, No.2, pp. 141-148.
- [6] Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., et al., "Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, vol.55, No.10, pp. 891-894.
- [7] Tim J. von Oertzen, Florian Mormann, Horst Urbach, et al., "Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy", *Epilepsia*, 2011, vol.52, pp. 2239–2248.
- [8] T.J. O'Brien, M.K. O'Connor, B.P. Mullan, et al., "Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies" *Nucl Med Commun*, 1998, vol.19, pp. 31-45,
- [9] Chang, D.J., Zubal, I.G., Gottschalk C., et al., "Comparison of Statistical Parametric Mapping and SPECT Difference Imaging in Patients with Temporal Lobe Epilepsy", *Epilepsia*, 2002, vol.43, pp.68-74.
- [10] McNally, K.A, Paige, A.L., Varghese G., et al., "Localizing Value of Ictal-Interictal SPECT Analyzed by SPM (ISAS)", *Epilepsia*, 2005, vol.46(9), pp.1450-1464
- [11] James Keener and James Sneyd, "Mathematical Physiology: I: Cellular Physiology", Springer Science & Business Media, 2008, pp.49-54
- [12] Thomas E. Yankeelov, Atuegwu, N.C., Deane, N.G., et al., "Modeling tumor growth and treatment response

based on quantitative imaging data”, *Integr Biol (comb)*, 2010, vol.2, pp.338-345.

- [13] Andreas C. Aristotelous and Manor A. Haider, “Evaluation of Diffusive Transport and Cellular Uptake of Nutrients in Tissue Engineered Constructs Using a Hybrid Discrete Mathematical Model”, *Processes*, 2014, vol.2, pp.333-344.
- [14] Ishizu K., Yonekura Y., Magata Y., et al., “Extraction and Retention of Technetium-99m-ECD in Human Brain: Dynamic SPECT and Oxy-15-Water PET Studies”, *J Nucl Med*, 1996, vol.37, No.10, pp.1600-1604.