

## تقنيات التصوير البارامتري Techniques For Parametric Imaging

Prof. David Dagan Feng

Dr. Lingfeng Wen

Dr. Stefan Eberl

برفسور ديفيد داجن فنغ

دكتور لينغفينج وين

دكتور ستيفين إبرل

٢٦٨	.....	٦،١) مقدمة
		٦،١،١) التصوير الهيكلي والوظيفي
		٦،١،٢) النمذجة الحركية والصور البارامتريّة
		٦،١،٣) تخمين معاملات نموذج الحجيرة
٢٧٧	.....	٦،٢) طرق التخمين في الصور البارامتريّة.
		٦،٢،١) طريقة التخطيط الإشعاعي الآلية
		٦،٢،٢) طريقة قيمة الامتصاص الموحد
		٦،٢،٣) طريقة الإسقاط المتكامل
		٦،٢،٤) طريقة التكامل الموزونة
		٦،٢،٥) التحليل الطيفي
		٦،٢،٦) طريق التحليل التصويرية
		٦،٢،٧) طريقة المربعات الصغرى الخطية
		٦،٢،٨) طريقة إعادة تشكيل الصور البارامتريّة
٢٩٤	.....	٦،٣) الطرق غير التداخلية
		٦،٣،١) دالة الدخل المستمرة من الصورة
		٦،٣،٢) نموذج النسيج المرجعي

	(٦،٣،٣) دالة الدخل المعتمدة على التجمع وطرق النمذجة التتابعية
٣٠١	(٦،٤) التطبيقات الإكلينيكية للصور البارامترية .....
	(٦،٤،١) الصور البارامترية لتدفق الدم
	(٦،٤،٢) الصور البارامترية لاستهلاك الأكسجين
	(٦،٤،٣) الصور البارامترية لتمثيل الجلوكوز
	(٦،٤،٤) الصور البارامترية لارتباط المستقبلات العصبية
٣١٢	(٦،٥) الملخص .....
٣١٢	(٦،٦) تمارين .....
٣١٣	(٦،٧) المراجع .....

## (٦،١) مقدمة

### (٦،١،١) التصوير الهيكلي والوظيفي

لقد أصبح التصوير الطبي مركبة مهمة في الطب الحديث وفي العديد من المجالات التخصصية، مثل اكتشاف الأشياء الغير طبيعية، والتقدم المرحلي للأمراض، وقيادة الجراحات، من خلال الرؤية غير التدخلية للهياكل الداخلية أو التغيرات الوظيفية في الجسم الآدمي. يمكن تصنيف التصوير الطبي إلى صنفين أساسيين كبيرين: التصوير الهيكلي والتصوير الوظيفي. أشعة إكس المقطعية باستخدام الحاسب CT والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI ينظر إليهما على أنهما من صنف التصوير الهيكلي لأنهما يعطيان رؤية تفصيلية للحدود الطبية والتغيرات الشكلية. على العكس من ذلك، التصوير المقطعي بالانبعاث البوزيتروني PET والتصوير المقطعي بالحاسب لانبعاث الفوتون الأحادي SPECT، كل منهما يعطي رؤية فسيولوجية داخلية أو عملية كيميائية حيوية تتم داخل الجسم ولذلك؛ ينظر إليهما على أنهما من صنف التصوير الوظيفي. هذا الصنف قادر على اكتشاف التغيرات الدقيقة في الوظائف الكيميائية الحيوية والفسيولوجية مثل التمثيل الغذائي للجلوكوز والتدفق الدموي عند أي مرحلة مبكرة من المرض، وقبل أن تظهر هذه التغيرات وتصبح واضحة على التصوير الهيكلي.

في العادة يشار إلى الدواء النشط إشعاعيا على أنه "الأثر الإشعاعي" tracer لأنه يقتفي أثر عملية وظيفية معينة. بعد تعاطي الدواء، فإن خواصة الكيميائية والدوائية تؤدي إلى فرق في التخلص منه بين الأنسجة الطبيعية والمریضة؛ مما يعطي خواص توزيعية في النطاق المساحي والزمني في الجسم البشري. تعتمد صور ال PET على الكشف عن اثنين من الفوتونات المتعاكسة ذات القدرة 511keV الناتجة من إبطل بوزيترون لتحديد توزيع الأثر في المريض. يتكون ماسح ال PET المثالي من مئات من الكشافات التي تكون حلقة كشف، وهذه الحلقة تكشف عن عدد كبير من هذه الأزواج من الفوتونات المتعاكسة حيث يعقب ذلك مرحلة إعادة تشكيل الصور ذات الأبعاد

الثلاثية لتوزيع هذا الأثر. هذه الخواص الفريدة لل PET تسهل عمليات القياس الكمية للوظائف الداخلية والتمثيل الغذائي في الجسم. في الفترة الأخيرة تم ربط ال PET مع مساحات ال CT في جهاز واحد (1) يمكن لمثل هذا الجهاز، ال PET المرتبط مع ال CT، أن يقيس صور ال CT المشتركة التسجيل؛ مما يعطي تصحيحاً أكثر دقة للاضمحلال وإطاراً تشريحياً مرجعياً لتفسير بيانات ال PET ذات التحديدية المنخفضة. الفرض الأخير لزمّن الطيران في ال PET-CT قد أدى إلى تحسين أكثر في جودة الصورة عن طريق القياس الدقيق واستخدام الفرق الزمني للثنتين فوتون المنتهين اللذين يصلان إلى الكاشفين المتعاكسين (2). إن الخاصية الأكثر جاذبية لل PET هي عموم الآثار المستخدمة معها، والتي لا تعرض فقط التغيرات الوظيفية، ولكنها تحقق أيضاً التشخيص المبكر لبعض الأمراض باستخدام الأثر المناسب لكل مرض. الجدول رقم (٦،١) يبين بعض مساحات ال PET الإكلينيكية.

الجدول رقم (٦،١) بعض الآثار المستخدمة مع ال PET وتطبيقاتها.

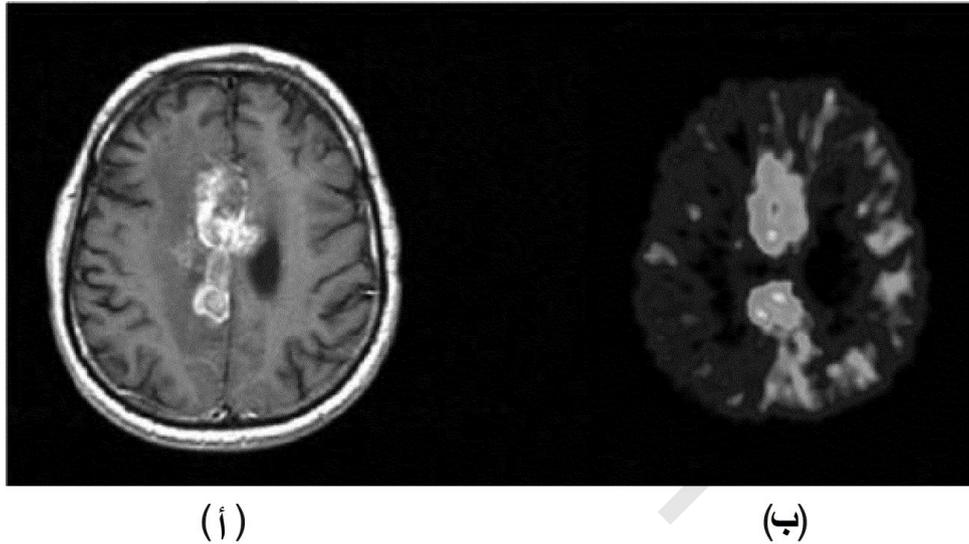
Isotope name	Tracer name	Purpose
Fluorine-18	<sup>18</sup> F-FDG	التمثيل الغذائي للجلوكوز
Fluorine-18	<sup>18</sup> F-Fluoride	التمثيل الغذائي للعظم
Carbon-11	<sup>11</sup> C-Flumazenil	الصرع المخي
Carbon-11	<sup>11</sup> C-PIB	التشخيص المبكر لمرض الزهايمر
Oxygen-15	<sup>15</sup> O-Water	التدفق / الانتشار الدموي
Oxygen-15	<sup>15</sup> O-O <sub>2</sub>	إستهلاك الأوكسجين
Nitrogen-13	<sup>13</sup> N-Ammonia	الانتشار في عضلة القلب

ماسحات ال SPECT الحديثة تستخدم واحدة أو أكثر من كاميرات الجاما التي تدور حول المريض، لتكتشف الفوتونات المنبعثة من اضمحلال الأثر. هذه الخواص تؤدي إلى جودة صورة أقل لل SPECT مع مستوى أعلى من الضوضاء بالمقارنة مع ال PET (3). التقدم في تقنيات كاميرات الجاما وخوارزميات التصحيح المستخدمة قد أدى إلى SPECT تحقق قياسات كمية للعمليات الوظيفية. هناك أيضاً مدى واسع من آثار ال SPECT المتاحة في العيادات حيث يبين الجدول رقم (٦،٢) عينة من هذه الآثار.

الجدول رقم (٦،٢) بعض من آثار ال SPECT والغرض منها في العيادات.

Isotope name	Tracer name	Purpose
Technetium-99m	<sup>99m</sup> Tc-MIBI	ماسحات الانتشار في عضلة القلب
Technetium-99m	<sup>99m</sup> Tc-MDP	ماسح العظم
Technetium-99m	<sup>99m</sup> Tc-MAA	الانتشار في الرئة
Iodine-123	<sup>123</sup> I-MIBG	الأورام الهرمونية العصبية
Thallium-201	<sup>201</sup> Tl-chloride	الانتشار في عضلة القلب

على الرغم من أن التصوير الوظيفي يعاني من التحديدية المساحية المنخفضة نسبياً بالمقارنة مع التصوير الهيكلي كما هو موضح في الشكل رقم (٦،١)، إلا أن الـ PET والـ SPECT لا يزالان لهما جاذبية لمقدرتهما على اكتشاف التغيرات الوظيفية المبكرة في المرض قبل ظهور هذه التغيرات في الصور التشريحية أو الهيكلية. إن هذا بالطبع يكون ذي أهمية خاصة عندما يكون العلاج المبكر ضرورة قبل أن يكون الدمار لا رجعة فيه كما في بعض الأشكال من الجنون (4) يمكن إجراء التصوير الوظيفي المحدود مع بعض طرق التصوير الهيكلي، مثل قياسات النشاط المخي باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي باستخدام الطرق المعتمدة على مستوى النشاط الأوكسجيني الدموي (blood oxygenation level dependent, BOLD) (5) وعلى ذلك فإن التصوير الوظيفي هذا الفصل سنشير إليه بالـ PET أو الـ SPECT.



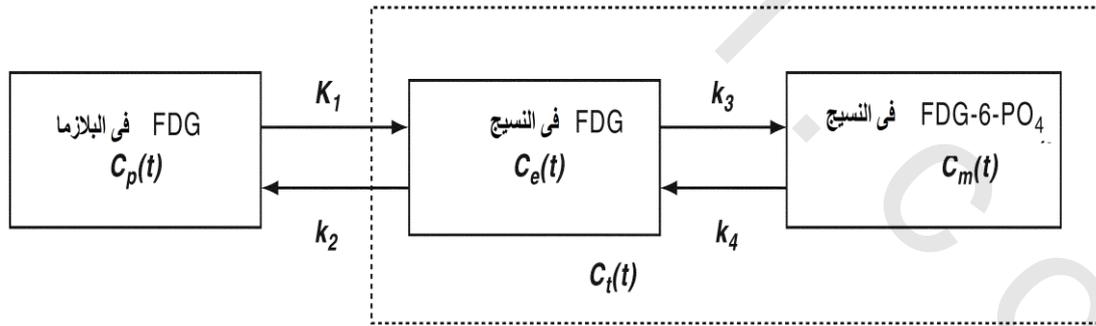
الشكل رقم (٦،١) الفرق بين التصوير الهيكلي (MRI-a) والتصوير الوظيفي (PET-b) في المخ البشري.

### (٦،١،٢) النمذجة الحركية والصور البارامترية

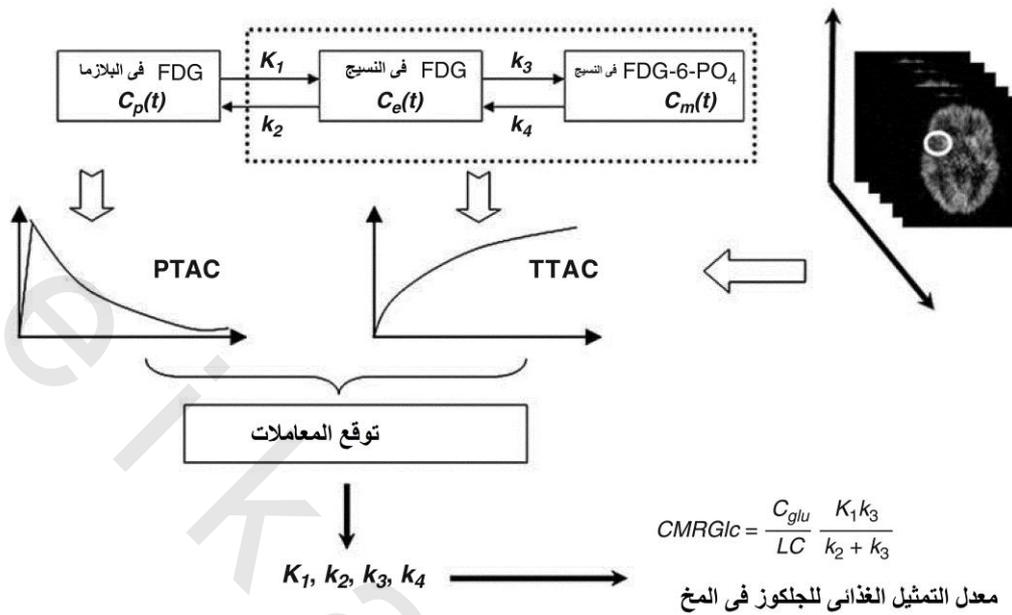
في التصوير الوظيفي، فإن الأثر الذي يتم حقنه ينتقل خلال الجسم كله من خلال الدورة الدموية، متتبعا سلوك العملية الديناميكية الهدف بدون أى تأثير على العملية الفسيولوجية. إن الأثر يتراكم أو يتحرر مع الزمن من الأنسجة الطبيعية إلى الأنسجة المريضة، اعتماداً على خواصه الفسيولوجية والكيميائية الحيوية. إن توزيع الأثر عند أى لحظة زمن يمكن تحديده من الكشف الخارجي للفوتونات المنبعثة في الجسم عن طريق اضمحلال النشاط الإشعاعي للأثر. إن النمذجة الحركية تعتبر أداة عامة لتحليل التجارب في الأنظمة الحية، مع التطبيق على أفرع كثيرة في الأحياء (6) يعتبر نموذج الحجيرة هو الأكثر استخداماً في التصوير الوظيفي نتيجة لبساطته وقابليته لنمذجة مدى

كبير من العمليات الفسيولوجية والكيميائية الحيوية. (7) يوضح الشكل رقم (٦.٢) مثالا على نموذج لثلاث حجيرات وأربعة متغيرات لل FDG fluorodeoxyglucose,  $2-[^{18}\text{F}]$  والذي يعتبر ناشطاً إشعاعياً مكافئاً للجلوكوز. (8) يمكن للحجيرة في النمذجة الحركية أن تكون حجيرة طبيعية أو كيميائية، مثل الحجيرتين لل FDG في البلازما والنسيج على التتابع، وحجيرة واحدة للصورة المفسفرة  $2-[^{18}\text{F}]$  fluorodeoxyglucose-6-phosphate (FDG-6- $\text{PO}_4$ ) في النسيج.

إن معدلات الانتقال الجزئي بين الحجيرات تكون غير خطية في العديد من الأنظمة الحيوية، مثل أنظمة الانتشار الميسر أو المساعد وارتباط المستقبلات. إن معدلات الانتقال الجزئية في هذه الحالة تكون دوال في كمية المادة في الحجيرة ويمكنها أن تتشعب عند القيمة العظمى. (9) وعلى الرغم من ذلك، فإذا كان النظام الديناميكي في حالة استقرار ولا يتغير مع الزمن على مدى فترة الدراسة، فإن تعاطي كمية صغيرة من الأثر لن يسبب اضطراباً لحالة الاستقرار أو معدلات الانتقال المستخدمة. لذلك؛ فإنه يمكن افتراض معدلات الانتقال الجزئية الخطية لتحليل الأثر في نماذج الحجيرات، والذي يسمح بالاستفادة من الخواص الحسابية الجذابة لنماذج الحجيرات الخطية. لذلك؛ فإن النموذج الحجيري الموجود في الشكل رقم (٦.٢) يفترض أن يكون نموذجاً خطياً توضح أسهمه اتجاه الانتقال المحكوم بثابت المعدل. ثوابت المعدل تصف جزء المادة في إحدى الحجيرات الذي ينتقل إلى حجيرة أخرى لكل وحدة زمن. فمثلاً،  $K_1$  تساوي  $0.1/\text{min}$  يعني أن 10% من كتلة الـ FDG في البلازما تنتقل إلى النسيج في كل دقيقة.



الشكل رقم (٦.٢) نموذج من ثلاث حجيرات وأربعة معاملات لل FDG.

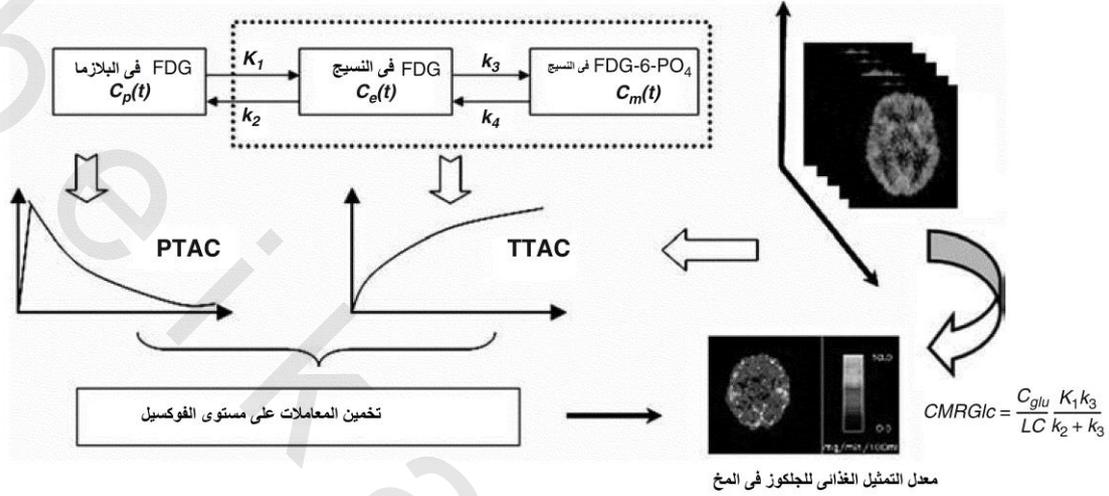


الشكل رقم (٦،٣) مخطط سير لتوقع معدل التمثيل الغذائي للجلوكوز في المخ CMRGlc باستخدام منطقة الاهتمام ROI.

الشكل رقم (٦،٣) يبين مخطط سير لتوقع معدل التمثيل الغذائي للجلوكوز المخي CMRGlc مع الـ FDG والـ PET. إن التغير الزمني للـ FDG في المخ يكون معقوبا بدراسة ديناميكية للـ PET. تقوم بتجميع تتابع من الصور على مدى فترة زمنية سابقة التحديد. يتم تحديد منطقة للاهتمام ROI لتوليد منحنى النشاط الزمني tissue time activity curve, TTAC لمتوسط تركيز النشاط خلال منطقة الاهتمام، والتي تمثل مجموع الـ FDG والـ FDG-6-PO4 في النسيج. يتم قياس عينات من الدم الشرياني للحصول منحنى النشاط الزمني للبلازما على كل الفترة الزمنية، والتي تستخدم كدالة دخل input function, IF للنموذج الحركي. المعاملات  $k_1, k_2, k_3, k_4$  للنموذج الحركي يتم تخمينها من معادلات النموذج على أساس الـ TTAC والـ PTAC المقاسة. بعد ذلك يمكن تخمين الـ CMRGlc كما في الشكل رقم (٦،٣) اعتمادا على ثوابت المعدلات، والتركيز الذاتي للجلوكوز  $C_{glu}$ ، وثابت الكتلة LC الذي يأخذ في الاعتبار الفرق بين الجلوكوز الذاتي والـ FDG.

إذا تم إجراء تخمين المعاملات للـ TTACs المستنتجة من كل فوكسيل في حجم الصورة، بعدها يمكن توليد صور من الـ CMRGlc التي تغطي حجم الصورة الثلاثية الأبعاد كما هو موضح في الشكل رقم (٦،٤) تكون الصور البارامترية صورة حجم ثلاثية الأبعاد تمثل فوكسلاتها معاملات وظيفية كمية. إن هذا يجنبنا الرسم التخطيطي اليدوي المعتمد على المشغل لمنطقة الاهتمام، ويجنبنا أيضا الحاجة للمعرفة المسبقة للتوزيع المساحي للأثر المستخدم

حديثا. تقوم الصور البارامتريية بتجميع المعلومات المفصلة في المسحات الديناميكية، ويمكنها عرض التغيرات الوظيفية مثل التمثيل الغذائي، وتدفق الدم، وارتباط المستقبلات.



الشكل رقم (٦،٤) مخطط سير لتوليد صورة بارامتريية لمعدل التمثيل الغذائي للجلكوز في المخ CMRGlC.

### (٦،١،٣) تخمين معاملات نموذج الحجيرة

إن تخمين المعاملات هو نظام يوفر وسيلة للنمذجة الحسائية للظواهر وتخمين الثوابت التي تظهر في هذه النماذج. (11) هناك العديد من الطرق المتاحة لهذا التخمين للمعاملات. هذه الطرق تم أمثلتها بدلالة الأثر، ونموذج الحجيرة، وتنفيذ التصوير. سيتم استخدام نموذج حجيرة لتدفق الدم في منطقة معينة في المخ rCBF لشرح طريقتين أساسيتين لتخمين المعاملات. على العكس من القياسات غير المباشرة لمعدل التمثيل الغذائي للجلكوز مع ال FDG، فإن النمذجة الحركية لتدفق الدم يقيس ال rCBF المنتقل إلى النسيج مباشرة، كما هو موضح في الشكل رقم (٦،٥)، بالاعتماد على نموذج Kety-Schmidt للحجيرة الواحدة [11-12].

إن النموذج سيعطي المعادلة التفاضلية التالية (المعادلة رقم ٦،١) لتركيز النشاط الإشعاعي:

$$\text{المعادلة رقم (٦،١)} \quad \frac{dC_t(t)}{dt} = rCBF \cdot C_p(t) - \left( \frac{rCBF}{V_d} + \lambda \right) \cdot C_t(t)$$

حيث rCBF هي التدفق الرذاذي الموضعي، و  $C_p(t)$  تمثل تركيز الأثر في الدم الشرياني، و  $V_d$  هي حجم توزيع الماء، و  $\lambda$  هي ثابت معدل الاضمحلال للنشاط الإشعاعي للأثر. يمكن تبسيط المعادلة رقم (٦،١) إلى المعادلة رقم (٦،٢) عن طريق التعويض عن  $rCBF/V_d + \lambda$  بالثابت K كما يلي:

المعادلة رقم (٦.٢)  $\frac{dC_t(t)}{dt} = rCBF \cdot C_p(t) - K \cdot C_t(t)$

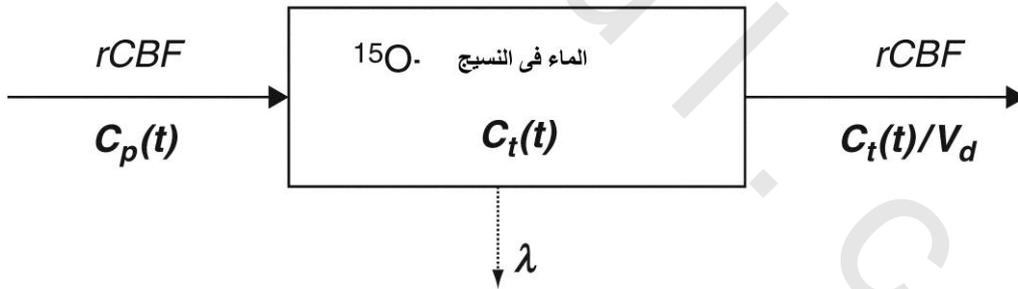
يمكن تحويل المعادلة رقم (٦.٢) إلى المعادلة رقم (٦.٣) عن طريق تحويل لابلاس كما يلي :

المعادلة رقم (٦.٣)  $C_t(s) = \frac{rCBF}{s+K} C_p(s)$

بإجراء تحويل لابلاس العكسي ، يمكن تحويل المعادلة رقم (٦.٣) إلى صورة المعادلة رقم (٦.٤) كما يلي :

المعادلة رقم (٦.٤)  $C_t(t) = rCBF \cdot \int_0^t C_p(\tau) e^{-K(t-\tau)} d\tau = rCBF \cdot C_p(t) \otimes e^{-Kt}$

حيث  $\otimes$  تمثل عملية الضرب الحسابي الالتفافي ، و  $C_t(t)$  هي النشاط النسيجي المقاس ، و  $C_p(t)$  هي تركيز الأثر في البلازما من عينات الدم الشرياني. حتى بالنسبة لهذا النموذج الحجيري البسيط ، فإن حل المعادلة التفاضلية يكون غير خطي : مما يتطلب خواريزم موءمة غير خطية لتقدير كل من  $K$  و  $f$  من البيانات المقاسة. خواريزم المربعات الصغرى least squares للموءمة الذي سيتم شرحه في الجزء التالي سيكون الطريقة التي سنختارها لموءمة المعادلات غير الخطية الناتجة من نماذج الحجيرة.



الشكل رقم (٦.٥) نموذج الحجيرة الواحدة لتدفق الدم المخي الموضعي rCBF150 الماء في النسيج.

### (٦،١،٣،١) موءمة المربعات الصغرى غير الخطية

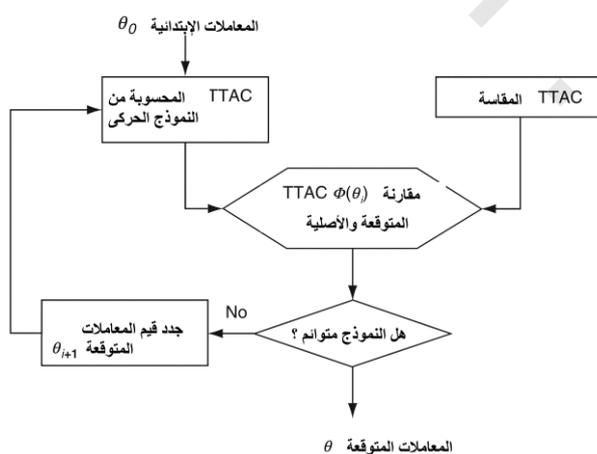
تضم طريقة تحليل المربعات الصغرى NLS للموءمة غير الخطية مجموعة من الخطوات الرقمية التي تحسب التقدير الأمثل لمعاملات البيانات التجريبية. في هذا السياق (13)، تسمى طريقة الـ NLS في العادة طريقة موءمة الـ NLS لأنها تستخدم لموءمة معادلة النموذج تكرارياً على الـ TTAC لمجموعة الـ PTAC المعطاة. كما هو موضح في

الشكل رقم (٦.٦)، فإن الـ NLS تتكون من معاملات ابتدائية وخطوات تكرارية، بحيث يتم تعديل المعاملات التي يتم توقعها للحصول على تقريب أفضل لهذه المعاملات إلى أن يتم تقارب مقنع لهذه الخطوات. في خلال الخطوات التكرارية، فإن المعاملات المعدلة أو المحسنة المستنتجة من خطوة سابقة يتم استخدامها كمجموعة من المعاملات الابتدائية للخطوة التالية. الدالة الهدف أو دالة التكلفة يتم اختيارها لتقييم كيفية موافقة أو تطابق النموذج المخمن أو المتوقع TTAC مع الـ TTAC المقاسة. على العموم، فإن دالة الهدف تقلل الفرق في مجموع مربعات الفروق الموزونة أو غير الموزونة بين الـ TTAC المتوقعة والمقاسة.

افتراض مجموعة من المعاملات الابتدائية  $\theta_0 = [rCBF, K]$ ، فإن الـ TTAC المتوقعة يمكن استنتاجها على حسب المعادلة رقم (٦.٤) وقيمة الـ  $C_p(t)$  المقاسة. مجموع مربعات الفروق بين الـ TTAC المتوقعة والـ TTAC المقاسة تشكل دالة الهدف في المعادلة رقم (٦.٥) كما يلي:

$$\Phi(\theta_i) = \sum_{j=1}^N [C^E(t_j) - C^M(t_j)]^2 \quad \text{المعادلة رقم (٦.٥)}$$

حيث  $\theta_i$  هي المعاملات المتوقعة في التكرار رقم  $i$ ، و  $N$  هي عدد العينات الإطارية،  $C^E(t_j)$  هي النشاط المتوقع لنقطة العينة رقم  $j$  في المعادلة رقم (٦.٤)، و  $C^M(t_j)$  هي النشاط المقاس لنقطة العينة رقم  $j$ . إذا كانت  $\Phi(\theta_i)$  لم تصل إلى أقل قيمة لها، فإن المعاملات  $\theta_i$  يتم ضبطها على  $\theta_{i+1}$  باستخدام تقنيات الأمثلة المتعددة الأبعاد مثل خواريزم Newton-Gauss، أو خواريزم Levenberg-Marquardt (14، 15) بعد ذلك يتم استخدام الـ  $\theta_{i+1}$  الجديدة في الخطوة التكرارية التالية. بمجرد الوصول إلى القيمة الصغرى أو الوصول إلى القيمة المتوقعة بنسبة خطأ أو سماح معينة، فإن كل العملية التكرارية يتم وقفها، والقيمة المتوقعة النهائية تكون هي نتيجة طريقة الـ NLS.



الشكل رقم (٦.٦) مخطط يبين العمليات التكرارية لمواءمة نموذج مع البيانات المقاسة. TTAC هو منحني النشاط الزمني النسيجي tissue

.time activity curve

نتيجة وجود الضوضاء في بيانات الـ PET والـ SPECT، حيث تكون نسبة الإشارة للضوضاء SNR منخفضة بالذات في الإطارات الابتدائية أو الأولية، فإنه يمكن استخدام دالة هدف معدلة كما في المعادلة رقم (٦.٦) باستخدام مسافة المربعات الصغرى الموزونة كما يلي:

$$\Phi_w(\theta_i) = \sum_{j=1}^N w_j [C^E(t_j) - C^M(t_j)]^2 \quad \text{المعادلة رقم (٦.٦)}$$

حيث دالة الوزن،  $W=[w_1, w_2, \dots, w_N]$ ، يمكن استخدامها لتكون متناسبة مع الفترة الزمنية للإطار، حيث تكون الأوزان عالية للإطارات ذات زمن التجميع الأطول، أو تتناسب مع معكوس تباين القياسات. وعلى ذلك، فإنه يتم تسمية هذه الطريقة بطريقة المربعات الصغرى للمواءمة غير الخطية الموزونة WNLS.

إن الطريقتين NLS و WNLS تعتبران الطرق المختارة التي تحقق تخمين المعاملات للـ TTAC بأفضل دقة إحصائية واعتمادية. إن التنفيذ العملي للـ NLS والـ WNLS تعتمد على اختيار القيم الابتدائية. إذا تم اختيار قيم ابتدائية غير مناسبة فإن الطريقة تتقارب ببطء جدا (8)، أو تفشل في الوصول إلى تقارب، أو تقع في قيمة صغرى موضعية. (7) نتيجة التكلفة الحسابية العالية، فإن طريقتي الـ NLS والـ WNLS لا تكونان مناسبين لتوليد الصور البارامترية. وعلى ذلك؛ فإن طرق الـ NLS يتم استخدامها عادة كمقياس أو مرجع ذهبي لتقييم أداء الطرق الأخرى لمواءمة منطقة الاهتمام في الـ TTAC مع نموذج معين.

#### (٦،١،٣،٢) طرق الحالة المستقرة

طرق الحالة المستقرة يطلق عليها أيضا طرق الاتزان إن الحقن الثابت للأثر يؤدي إلى حالة مستقرة يمكن الوصول إليها في صورة تركيز نسيجي ثابت. فمثلا يكون الزمن اللازم للوصول إلى حالة الاستقرار حوالي ١٠ دقائق للـ  $C^{15}O_2$ . عند حالة الاتزان يكون  $dC_t(t)/dt=0$ ، وعلى ذلك يمكن إعادة ترتيب المعادلة رقم (٦.١) لتعطي:

$$C_t(T) = \frac{rCBF \cdot C_p(T)}{\lambda + rCBF/V_d} \quad \text{المعادلة رقم (٦.٧)}$$

حيث T هي الزمن الذي يصل عنده التركيز إلى حالة الاستقرار. إن تقدير الـ rCBF يمكن استنتاجه عن طريق المعادلة رقم (٦.٨) كما يلي:

$$rCBF = \frac{\lambda}{\frac{C_p(T)}{C_t(T)} - 1/V_d} = \frac{\lambda \cdot C_t(T) \cdot V_d}{C_p(T) \cdot V_d - C_t(T)} \quad \text{المعادلة رقم (٦.٨)}$$

حيث الـ  $C_p(T)$  والـ  $C_t(T)$  تكون معلومة من القياسات ، والتباعد في الـ  $rCBF$  يعتمد على قيم  $\lambda$  والـ  $V_d$ . إن العلاقة بين الـ  $rCBF$  وتركيز النسيج  $C_t(T)$  تكون علاقة غير خطية ، بحيث تعتمد درجة غير الخطية على قيمة  $\lambda$ . إن الأثر الذي له نصف عمر قصير (بمعنى قيم عالية لـ  $\lambda$ ) يمكنها أن تحسن من الخطية. إن هذه الحقيقة وطلب أن يكون زمن الوصول إلى الاتزان قصيرا تقيد من استخدامات طرق الحالة المستقرة مع الآثار ذات نصف العمر القصير مثل  $^{15}O$  الذي له نصف عمر مقدارة دقيقتان.

إن طريقة الحالة المستقرة تتطلب مسحة واحدة فقط وعينة دم واحدة تبعا للمعادلة (٦.٨). على الرغم من ذلك فإن تقدير الـ  $rCBF$  يكون حساسا لأخطاء القياس في تركيز الحالة المستقرة في البلازما. إن خطأ مقداره ١٠٪ في الـ  $C_p(T)$  يمكن أن يعطي من ٢٠٪ إلى ٣٠٪ خطأ في الـ  $rCBF$ . (18) لذلك ، فإنه يتم في العادة تجميع القليل من عينات الدم على طول فترة المسح للحصول على قيمة متوسطة لقياس الـ  $C_p(T)$  مما يحسن من دقة التخمين (19 ، 20).

### (٦.٢) طرق التخمين في الصور البارامتريّة

إن الـ  $FDG$  هو الأثر الأكثر استخداما في التصوير نتيجة أنه الأكثر إتاحة (نصف عمر مقداره ١٠٩.٧ دقيقة) وتطبيقاته الواسعة في تقييم التمثيل الغذائي للجلوكوز للأعصاب والتشخيص ، والتدرج ، وعرض العلاج في الأورام. هناك العديد من الافتراضات المعقولة التي تم فرضها للنمذجة الحركية للـ  $FDG$ . فمثلا ، من المفترض أن تكون الحجيرة متجانسة بالنسبة لتدفق الدم ، ومعدل الانتقال ، وكتلة المادة ، وأن تركيز البلازما الشريانية من الـ  $FDG$  يكون مساويا تقريبا لتركيز البلازما الشعيرية.

هذه الافتراضات والمعارف تؤدي إلى نموذج الثلاث حجيرات والأربعة معاملات للـ  $FDG$  الموضح في الشكل رقم (٦.٢). المعادلات التفاضلية لنشاط التركيز في النسيج للـ  $FDG$  والـ  $FDG-6-PO_4$  على التوالي ، تعطي كما يلي :

$$\frac{d}{dt} C_e(t) = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) + k_4 C_m(t) \quad \text{المعادلة رقم (٦.٩)}$$

$$\frac{d}{dt} C_m(t) = k_3 C_e(t) - k_4 C_m(t) \quad \text{المعادلة رقم (٦.١٠)}$$

حيث  $C_p(t)$  تمثل تركيز الـ  $FDG$  كدالة في الزمن في البلازما ، والتي تقاس عن طريق أخذ عينات من الدم الشرياني و  $C_e(t)$  تمثل التركيز الحر للـ  $FDG$  في النسيج ، و  $C_m(t)$  تمثل تركيز الـ  $FDG-6-PO_4$  في النسيج. لأن الـ  $PET$  تقيس النشاط الكلي في الفراغ النسيجي ، فإن الـ  $C_t(t)$  هي مجموع الـ  $C_e(t)$  والـ  $C_m(t)$ . حل المعادلتين رقمي (٦.٩) و (٦.١٠) يمكن أن يؤدي إلى المعادلة التفاضلية للـ  $C_t(t)$  الموضحة في المعادلة رقم (٦.١١) :

$$\text{المعادلة رقم (٦.١١)} \quad \frac{d^2 C_t(t)}{dt} = K_1 \frac{dC_p(t)}{dt} + K_1(k_3 + k_4)C_p(t) - (k_2 + k_3 + k_4) \frac{dC_t(t)}{dt} - k_2 k_4 C_t(t)$$

الحل لل  $C_e(t)$  وال  $C_m(t)$  يمكن استنتاجه كما في المعادلتين (٦.١٢) و (٦.١٣):

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٢)} \quad C_m(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_4 - \alpha_1) \cdot e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_4) \cdot e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t)$$

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٣)} \quad C_m(t) = \frac{K_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}) \otimes C_p(t)$$

حيث  $\otimes$  هي عملية الضرب الالتفافي،  $\alpha_{1,2} = \frac{k_2 + k_3 + k_4 \mp \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}$  بمجرد الحصول ثوابت المعدل من تقدير المعاملات، فإن ال  $CMRGlc$  يمكن حسابه كما تم في المعادلة رقم (٦.١٤) التالية:

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٤)} \quad CMRGlc = \frac{1}{LC} \cdot \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \cdot C_{glu}$$

حيث  $C_{glu}$  يمثل التركيز الذاتي للجلوكوز في البلازما، و  $LC$  تمثل الثابت المجمع الذي يأخذ في الحسبان الفرق في الانتقال والفسفرة بين الجلوكوز والجلوكوز المعاد الأوكسجة  $C_{glu}$  يمكن الحصول عليه من تحليل عينات الدم، ويمكن استخدام قيم ابتدائية لل  $LC$ ، مثلا، 0.52، انظر المرجع (22)Reivich et al.

### (٦،٢،١) طريقة التخطيط الإشعاعي الآلية

في العادة يكون من المطلوب دراسة ديناميكية لتوليد ال  $TTACs$  التي تسمح بتوقع ثوابت المعدل ( $K_1, k_2, k_3, k_4$ ) وبالتالي التكميم الداخلي لل  $CMRGlc$ . طريقة التخطيط الإشعاعي الآلي (ARG) تتطلب دراسة استاتيكية واحدة (إطار واحد)؛ وبالتالي تقلل التعقيد وبدرجة جوهرية تعقيد الدراسة والتكلفة الحسابية بالمقارنة بطرق ال  $NLS$  وال  $WNLS$ .

بفرض أن  $C_t(t) = C_e(t) + C_m(t)$  فإن المعادلة رقم (٦.١٤) يمكن إعادة كتابتها كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٥)} \quad CMRGlc = \frac{C_{glu}}{LC} \cdot \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \cdot \frac{C_t(t) - C_e(t)}{C_m(t)}$$

بما أن دقة تخمين ال  $CMRGlc$  ليست حساسة للتغير في ثوابت المعدل، فإن قيمهم يمكن اعتبارها ثوابت في المخ. وبالتالي فإن القيمة المتوقعة ل  $CMRGlc$  تقترب من قيمتها الحقيقية عندما تكون ثوابت المعدل ( $K_1, k_2, k_3, k_4$ ) تعتمد على قيمتها الحركية المتوسطة ( $\bar{K}_1, \bar{k}_2, \bar{k}_3, \bar{k}_4$ ) من تجميع قيم التحكم المعروضة. ولذلك، فإن الصيغة

المفروضة لطريقة الـ ARG سيتم عرضها في المعادلة رقم (٦.١٦) باعتبار أن  $C_e(t)$  و  $C_m(t)$  تم التعويض عنهما بالقيمة المتوقعة المستنتجة من تجميع ثوابت المعدل ودالة الدخل المقاسة:

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٦)} \quad \frac{C_{glu}}{LC} \cdot CMRGlc \approx \frac{C_t(t) - \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(\bar{K}_4 - \alpha_1) \cdot e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - \bar{K}_4) \cdot e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_P(t)}{\frac{K_2 + \bar{K}_3}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}) \otimes C_P(t)}, t > T$$

مع المعرفة المبدئية للـ LC فإن القياسات المطلوبة لطرق الـ ARG تكون مسحة واحدة للصورة عند الزمن T بعد الحقن. وعلى ذلك، فإن قيمة تركيز الأثر FDG في البلازما،  $C_p(t)$ ، لا زالت من الواجب تحديدها من بداية زمن الحقن حتى نهاية اكتساب الصورة كما سبق، فإن تركيز الجلوكوز الذاتي يجب قياسه على الأقل مرة واحدة أثناء الدراسة. المعادلة رقم (٦.١٦) تعطي توقعًا جيدًا للـ CMRGlc أثناء أزمته المسح، T، بين ثلاثين دقيقة وساعتين (8، 21) مميزات طرق الـ ARG هي بساطتها (23)، وكفاءتها الحسابية؛ ولذلك؛ فقد أصبحت هي الطريقة التي يتم اختيارها للدراسات العصبية العلاجية حيث تكون الافتراضات محققة بما فيه الكفاية.

على الرغم من ذلك، فإنه في الحالات المرضية مثل الأورام أو السكتات الدماغية، فإن ثوابت المعدل يمكن أن تختلف بدرجة واضحة عن قيمة المتوسط التجميعي المفروضة والمستنتجة من دراسات المخ، والتي تؤدي إلى انحياز في توقعات الـ CMRGlc، فمثلاً، حدث أن تم الحصول على قيم سالبة في حالات المرضى بالسكتة الدماغية. لقد تم فحص واعتبار تعبيرات بديلة لتحسين دقة طرق توقع الـ ARG. أحد هذه الاعتبارات يفترض أن  $C_t(t)$  تتناسب مع الـ CMRGlc لأن المعادلة رقم (٦.١٢) والمعادلة رقم (٦.١٣) قد برهننا أن  $C_e(t)$  و  $C_m(t)$  تعتمدان خطياً على معدل التدفق الداخل  $K_1$ . بالنسبة لتغيرات  $K_1$  و  $K_2$ ، فإن توقعات أفضل للـ CMRGlc يمكن تحقيقها بالمعادلة رقم (٦.١٧) نتيجة التطبيع أو التسوية في  $K_1$  كما يلي (21، 23-25):

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٧)} \quad CMRGlc \approx \frac{C_{glu}}{LC} \cdot \frac{K_1 \bar{K}_3}{k_2 + \bar{k}_3} \cdot \frac{C_t(t)}{\bar{C}_e(t) + \bar{C}_m(t)}$$

إذا تم افتراض أن الـ FDG الحر في النسيج يكون صغيراً بالمقارنة بالنشاط الإشعاعي الكلي في النسيج  $(C_e(t) \ll C_t(t))$ ، فإن المعادلة رقم (٦.١٨) تعطي تبسيطاً آخر للـ CMRGlc عند الأزمنة التالية (T أكبر من ٤٥ دقيقة) كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٦.١٨)} \quad CMRGlc \approx \frac{C_{glu}}{LC} \cdot \frac{C_t(T)}{\int_0^T C_p(t) \cdot dt}$$

## (٦،٢،٢) طريقة قيمة الامتصاص الموحدة

على الرغم من جاذبية طريقة الـ ARG، فإن تتابع من عينات الدم مازالت مطلوبة للحصول على منحني نشاط البلازما مع الزمن. طريقة بديلة ومشهورة؛ لذلك؛ هي طريقة قيمة الامتصاص الموحدة standardized uptake value, SUV، والتي تم تطبيقها بكثرة في التفريق بين الأورام الخبيثة والأورام الحميدة وفي تقييم كفاءة العلاج (27)، وبالذات للـ FDG-PET لكل الجسم.

إذا فرضنا أن تكامل الـ  $C_p(t)$  يتناسب مع جرعة الأثر المحقونة مقسومة على وزن الجسم للشخص الذي يتم مسحة مع افتراض ثابت تناسب  $b$  (بمعنى أن  $\int_0^T C_p \cdot dt = b \frac{Dose}{Weight}$ ) فإن المعادلة رقم (٦.١٨) يمكن إعادة كتابتها كما يلي:

$$MRGlc = \frac{C_{glu}/100}{LC \cdot b/100} \cdot \frac{C_i(T)}{dose/Weight} = \frac{C_{glu}/100}{LC \cdot b/100} \cdot SUV \quad \text{المعادلة رقم (٦.١٩)}$$

حيث الـ  $SUV = C_i(T)/(dose/Weight)$ ، والـ MRGlc هو معدل التمثيل الغذائي للجلوكوز في كل الجسم بدلا من المخ فقط. إذا كانت LC و b كل منهما ثابت، فإن الـ SUV يتناسب مع الـ MRGlc (27) إذا كان  $C_{glu}$  ثابت في المعادلة رقم (٦.١٩) هذه هي الخلفية النظرية لطريقة الـ SUV. لذلك؛ فإن المريض يجب أن يصوم قبل وأثناء مسحات الـ PET للحفاظ على تركيز الجلوكوز في البلازما ثابت إلى حد ما أثناء فترة دراسة الـ PET (28).

هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تؤثر على دقة قيم الـ SUV، مثل حجم المريض، وزمن القياس الموحد، ومستوى الجلوكوز في الدم، وتأثيرات الحجم الكلي. فمثلا، الـ SUV في الورم الرئوي تمت ملاحظة أنه يتغير بمقدار ٤٠٪ من ٥.٥ حتى ٧.٧ بين ٣٠ و ٦٠ دقيقة (29) إن استخدام كتلة الجسم الهزيل، أو مساحة سطح الجسم قد ثبت أنها تعطي توقعات أدق لطريقة الـ SUV بدلا من وزن الجسم المعتاد (30) نتيجة كفاءتها الحسابية (31)، ومناسبتها للعملية العلاجية، فإن طريقة الـ SUV تكون هي الطريقة المختارة لتحقيق القياسات شبه الكمية للـ MRGlc في الدراسات العلاجية الروتينية على الرغم من بعض القصور فيها.

## (٦،٢،٣) طريقة الإسقاط المتكامل

طريقة الإسقاط المتكامل integrated projection, IP تم تطويرها للتعامل مع موضوع التكلفة الحسابية في طرق الـ NLS أو WNLS. طريقة الـ IP تم فرضها لاستنتاج الـ rCBF من الدراسات الديناميكية بدلالة التكامل الزمني لتركيزات النشاط الدموي والنسيجي (32، 33) بالنسبة لنموذج Kety-Schmidt الحنجيري في الشكل رقم (٦.٥)، إذا تم تصحيح قياسات الدم والنسيج للاضمحلال، فإن المعادلة التفاضلية (٦.١) يمكن تحويلها إلى المعادلة رقم (٦.٢٠) التالية:

$$\text{المعادلة رقم (٦.٢٠)} \quad \frac{dC_t^*}{dt} = rBF \cdot C_p^*(t) - \frac{rCBF}{V_d} \cdot C_t^*(t)$$

حيث  $C_p^*(t) = C_p(t) \cdot e^{\lambda t}$  و  $C_t^*(t) = C_t(t) \cdot e^{\lambda t}$  تمثل الاضمحلال في النشاط الإشعاعي المصحح. بتكامل المعادلة رقم (٦.١) والمعادلة رقم (٦.٢٠) على كل فترة المسح من صفر حتى T، فإنه يمكن حل تقديرات كل من rCBF و  $V_d$  كما يلي إذا تم افتراض أن القيم الابتدائية تساوي أصفارا:

$$Fr\widehat{CB} = \frac{\int_0^T C_t^*(\tau) d\tau \cdot [\lambda \int_0^T C_t(\tau) d\tau + C_t(T)] - C_t^*(T) \cdot \int_0^T C_t(\tau) d\tau}{\int_0^T C_p(\tau) d\tau \cdot \int_0^T C_t^*(\tau) d\tau - \int_0^T C_t(\tau) d\tau \cdot \int_0^T C_p^*(\tau) d\tau}$$

المعادلة رقم (٦.٢١)

$$\widehat{V}_d = \frac{\int_0^T C_t^*(\tau) d\tau \cdot [\lambda \int_0^T C_t(\tau) d\tau + C_t(T)] - C_t^*(T) \cdot \int_0^T C_t(\tau) d\tau}{\int_0^T C_t^*(\tau) d\tau \cdot [\lambda \int_0^T C_t(\tau) d\tau + C_t(T)] - C_t^*(T) \cdot \int_0^T C_p(\tau) d\tau}$$

حيث  $r\widehat{CB}$  و  $\widehat{V}_d$  هما تقديرات ال rCBF و  $V_d$  باستخدام طريقة ال IP. إذا تم اختيار زمن التكامل T ليكون طويلا بما فيه الكفاية بحيث أن  $\lambda \int_0^T C_t(\tau) d\tau \ll C_t(T)$ ، فإن معادلات طريقة التكامل الأصلية يمكن تبسيطها أكثر إلى المعادلة التالية:

$$Fr\widehat{CB} = \frac{\lambda \int_0^T C_t^*(\tau) d\tau \cdot \int_0^T C_t(\tau) d\tau - C_t^*(T) \cdot \int_0^T C_t(\tau) d\tau}{\int_0^T C_p(\tau) d\tau \cdot \int_0^T C_t^*(\tau) d\tau - \int_0^T C_t(\tau) d\tau \cdot \int_0^T C_p^*(\tau) d\tau}$$

المعادلة رقم (٦.٢٢)

$$\widehat{V}_d = \frac{\lambda \int_0^T C_t^*(\tau) d\tau - C_t^*(T)}{\lambda \int_0^T C_p^*(\tau) d\tau - C_t^*(T) \cdot \int_0^T C_p(\tau) d\tau / \int_0^T C_t(\tau) d\tau}$$

إن من مميزات الطريقة المتكاملة هي الحساب البسيط لتوقع المعاملات معتمدا على إعادة التشكيل المباشر للتكاملات الزمنية لبيانات الإسقاط. حيث إن إعادة التشكيل هي عملية خطية (34)، فإن التكامل يمكن إجراؤه إما قبل إعادة التشكيل، أو بعدها. إجراء التكامل قبل عملية إعادة التشكيل يتجنب الحاجة إلى إعادة تشكيل البيانات الديناميكية.

#### (٦،٢،٤) طريقة التكامل الموزونة

طريقة التكامل الموزونة weighted integrated method, WIM تعتبر إصدارا أمثل لطريقة ال IP لتقليل تأثير الضوضاء على تقديرات ال rBF وتحسين الدقة الإحصائية والاعتمادية على التقديرات. (35، 36) لقد تم افتراض الطريقة في الأصل عن طريق فرض تكاملات موزونة باستخدام دالتين اختياريتين للوزن وتفاضلهما في طريقة ال IP. (34) بعد ذلك تم امتدادها باستخدام دوال الوزن المستمرة المقسمة إلى قطع بدلا من التفاضل. إن طريقة ال WIM تم امتدادها فيما بعد للـ CMRGlc باستخدام نموذج سوكولوف Sokoloff ذي الحجيرتين والثلاثة معاملات (بفرض أن  $k_4=0$ ). (38)

بالنسبة للنموذج ذي الحجيرتين والأربعة معاملات لل FDG كما في الشكل رقم (٦.٢)، فإن التكامل المزدوج للمعادلة (٦.١١) من صفر حتى الزمن  $t$ ، سيستنتج المعادلة الخطية ل  $C_t(t)$  كما يلي (39):

$$C_t(t) = \int_0^t C_p(\tau) d\tau P_1 + \iint_0^t C_p(\tau) d\tau^2 P_2$$

المعادلة رقم (٦.٢٣)

$$+ \int_0^t C_t(\tau) d\tau P_3 + \iint_0^t C_t(\tau) d\tau^2 P_4$$

حيث  $P_1=K_1$ ، و  $P_2=K_1(k_3+k_4)$ ، و  $P_3=-(k_2+k_3+k_4)$ ، و  $P_4=-k_2k_4$ . بعد ضرب الأربعة دوال الوزنية  $W_1(t)$  و  $W_2(t)$  و  $w_3(t)$  و  $w_4(t)$  بالكميات التكاملية المقابلة في المعادلة رقم (٦.٢٣)، وبعد ذلك يتم التكامل على فترة المسح  $T$ ، فإن المعادلات التزامنية التي يتم الحصول عليها يمكن حلها في صورة مصفوفة كما يلي:

المعادلة رقم (٦.٢٤)

$$A = B\theta_{WIM} + \varepsilon$$

حيث:

$$\theta_{WIM} = \varepsilon, A = \begin{bmatrix} \int_0^T W_1(t) C_t(t) dt \\ \int_0^T W_2(t) C_t(t) dt \\ \int_0^T W_3(t) C_t(t) dt \\ \int_0^T W_4(t) C_t(t) dt \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_1 \\ P_2 \\ P_3 \\ P_4 \end{bmatrix}, \varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \end{bmatrix}$$

$\varepsilon$  تقابل كميات الخطأ، و

$$B = \begin{bmatrix} \int_0^T W_1(t) \int_0^t C_p(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_1(t) \iint_0^t C_p(\tau) d\tau^2 dt, & \int_0^T W_1(t) \int_0^t C_t(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_1(t) \iint_0^t C_t(\tau) d\tau^2 dt \\ \int_0^T W_2(t) \int_0^t C_p(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_2(t) \iint_0^t C_p(\tau) d\tau^2 dt, & \int_0^T W_2(t) \int_0^t C_t(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_2(t) \iint_0^t C_t(\tau) d\tau^2 dt \\ \int_0^T W_3(t) \int_0^t C_p(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_3(t) \iint_0^t C_p(\tau) d\tau^2 dt, & \int_0^T W_3(t) \int_0^t C_t(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_3(t) \iint_0^t C_t(\tau) d\tau^2 dt \\ \int_0^T W_4(t) \int_0^t C_p(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_4(t) \iint_0^t C_p(\tau) d\tau^2 dt, & \int_0^T W_4(t) \int_0^t C_t(\tau) d\tau dt, & \int_0^T W_4(t) \iint_0^t C_t(\tau) d\tau^2 dt \end{bmatrix}$$

هذا التقدير لقيمة ال WIM يمكن استنتاجه عن طريق حل المعادلة رقم (٦.٢٤) كما يلي:

المعادلة رقم (٦.٢٥)

$$\hat{\theta}_{WIM} = B^{-1}A$$

بمجرد الحصول على التوقعات  $\hat{\theta}_{WIM}$ ، فإنه يمكن حساب المعاملات الميكروية (المتناهية الصغر) تبعا للمعادلة التالية:

$$\text{المعادلة رقم (٦.٢٦)} \quad \hat{K}_1 = \hat{P}_1, \hat{K}_2 = -\frac{\hat{P}_2}{\hat{P}_1} - \hat{P}_3, \hat{K}_3 = -\hat{P}_3 - \hat{K}_2 - \hat{K}_4, \hat{K}_4 = -\frac{\hat{P}_4}{\hat{K}_2}$$

من مميزات الـ WIM أن التكلفة الحسابية قد تم تقليلها بدرجة ملحوظة من خلال الحسابات الخطية. بينما قد تم افتراض مدى من الدوال الوزنية الزمنية، فإن اختيار الدالة الوزنية مازال يؤثر على اعتمادية توقع المعاملات. لذلك؛ فإن أمثلة هذه الدوال الوزنية يمكن أن يحافظ على تأثيرات الضوضاء على تقدير المعاملات إلى أقل ما يمكن، ولكنها قد تتطلب زمناً للحساب أعلى إلى حد ما للوصول إلى نفس الهدف في كل بكسل (9، 34).

### (٦،٢،٥) التحليل الطيفي

في النمذجة الحركية، يفترض أن يكون عدد الحجيرات والتوصيلات المقابلة لها معلومة مقدما. على الرغم من ذلك، فإنه في بعض التجارب مثل دراسة دواء جديد أو أثر، فإن المعرفة المسبقة عن سلوك الأثر قد لا تكون متاحة. بالإضافة لذلك، فإن افتراض التوزيع المتجانس للأثر خلال منطقة الاهتمام قد لا يكون دقيقا في بعض المناطق في الورم. طريقة التحليل الطيفي spectral analysis, SA تحدد دالة استجابة النسيج لوحدة الصدمة مع عدم المعرفة لأي افتراضات مبدئية للنموذج الحركي (41، 42).

إن طريقة الـ SA تحل المسألة الخطية عن طريق نمذجة الـ TTAC كتركيبية خطية من تتابع من دوال القاعدة  $C_j(t)$  في المعادلة التالية:

$$\text{المعادلة رقم (٦.٢٧)} \quad C_t(t) = \sum_{j=1}^N \alpha_j C_j(t)$$

حيث  $\alpha_j$  تعتبر معاملاً موجباً. في الحالة المثالية تكون دوال القاعدة دوال أسية يتم ضربها التفاضيا مع الـ PTAC،  $\beta_j$ ،  $C_j(t) = C_p(t) \otimes \exp(-\beta_j t)$  هي معامل تحديد الدوال القاعدية، والتي تحدد مسبقا وتثبت لتغطي مدى طيفياً معقولاً في العادة، يتم اختيار N لتساوي ١٠٠ من أجل توليد عدد كبير من الدوال القاعدية.

إن تطبيق التحليل الطيفي على بيانات الـ PET بدون تعديل الاضمحلال يحقق قيوداً مفيدة على مدى قيم الـ  $\beta_j$ . فمثلا، بالنسبة لدراسة الـ FDG بثابت اضمحلال  $\lambda = 0.000105s^{-1}$ ، ومدى مناسب للـ  $\beta_j$  من  $\lambda$  حتى  $1s^{-1}$ . إن  $1s^{-1}$  تمثل أسرع مركبة طيفية يمكن استخلاصها عمليا (41).

معاملات المواءمة  $\alpha_j$  تكون مقيدة بأن تكون موجبة عن طريق استخدام مواءمة المربعات الصغرى الموجبة (15)، مثل أي طريقة بسيطة في مواءمة المنحنيات. إن دالة استجابة الصدمة impulse response function, IRF تعطى بعد ذلك عن طريق تجميع دوال القاعدة كما يلي: (40، 41)

$$\text{المعادلة رقم (٦.٢٨)} \quad h(t) = \sum_{j=1}^N \alpha_j \exp(-\beta_j - \lambda) t$$

خاصية مهمة لهذه العملية هي أن معظم المعاملات  $\alpha_j$  تكون أصفارا، ماعدا اثنين أو ثلاثة من الـ  $\alpha_j$  هي التي لا تساوي أصفارا نتيجة هذه القيود الموضوعية. يمكن بعد ذلك استنتاج المعاملات ذات الاهتمام من معادلة الـ IRF التي تم الحصول عليها من المعادلة رقم (٦.٢٨). ثابت معدل التوليد K1 يمكن تقديره من الـ IRF عند الزمن  $t=0$

$$h(0) = \sum_{j=1}^N \alpha_j \quad \text{ويعطى بالعلاقة} \quad V_d = \int_0^{\infty} h(t) dt = \sum_{j=1}^N \frac{\alpha_j}{\beta_j - \lambda}$$

يمكن تطبيق التحليل الطيفي مباشرة على بيانات الإسقاط بحيث يمكن تقليل أعباء إعادة التشكيل. إن كفاءة التحليل الطيفي تكون مناسبة جدا لاستعمالها في خوارزم تكراري لإعادة تشكيل الصور البارامترية (40، 43)، وسيتم وصف ذلك لاحقا في الجزء (٦.٢.٨).

### (٦،٢،٦) طرق التحليل التصويرية

طرق التحليل التصويرية تقوم بتحويل البيانات لتسمح بتقدير المعاملات ذات الاهتمام من رسم خطي (وبالتالي سميت بالتحليل التصويري) عن طريق تحليل التراجع الخطي. إن الميل والتقاطع في التحليل التصويري يتعلقان بالمعاملات ذات الاهتمام في النمذجة الحركية إن طرق التحليل التصويرية تكون ذات كفاءة حسابية عالية، والتقدير الناتجة منها تكون ذات اعتمادية جيدة على العكس من الطرق الأخرى.

### (٦،٢،٦،١) تحليل باتلاك Patlak التصويري

واحدة من الطرق المعروفة جيدا للتحليل التصويري هي طريقة باتلاك Patlak graphic analysis, PGA. إنها تقدر ثابت معدل الفيض الداخل  $K_i = (K_1 k_3) / (k_2 + k_3)$ ، والتي تعتبر أكثر مناسبة لقياس امتصاص الـ FDG عن الـ SUV. لقد تم افتراض رسم باتلاك في الأصل لنموذج سوكولوف الثنائي والثلاثي الحجيرات مع حجيرة واحدة غير قابلة للعكس للـ FDG-6-PO<sub>4</sub> في النسيج. بالنسبة لنموذج الحجيرة مع  $k_4=0$  في الشكل رقم (٦.٢)، فإن المعادلات التفاضلية لتركيز الكتلة في النسيج تكون مشابهة بدرجة كبيرة للمعادلتين رقمي (٦.٩) و (٦.١٠) فيما عدا الأجزاء المتعلقة بـ  $k_4$  يتم الاستغناء عنها كما يلي:

$$\begin{aligned} \frac{dC_e(t)}{dt} &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) \\ \frac{dC_m(t)}{dt} &= k_3 C_e(t) \end{aligned}$$

إن التركيز الكلي للأثر في النسيج يمكن حله من المعادلة رقم (٦.٢٩) كما يلي:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \cdot C_p(t) + \frac{k_2}{k_2 + k_3} \frac{dC_e(t)}{dt}$$

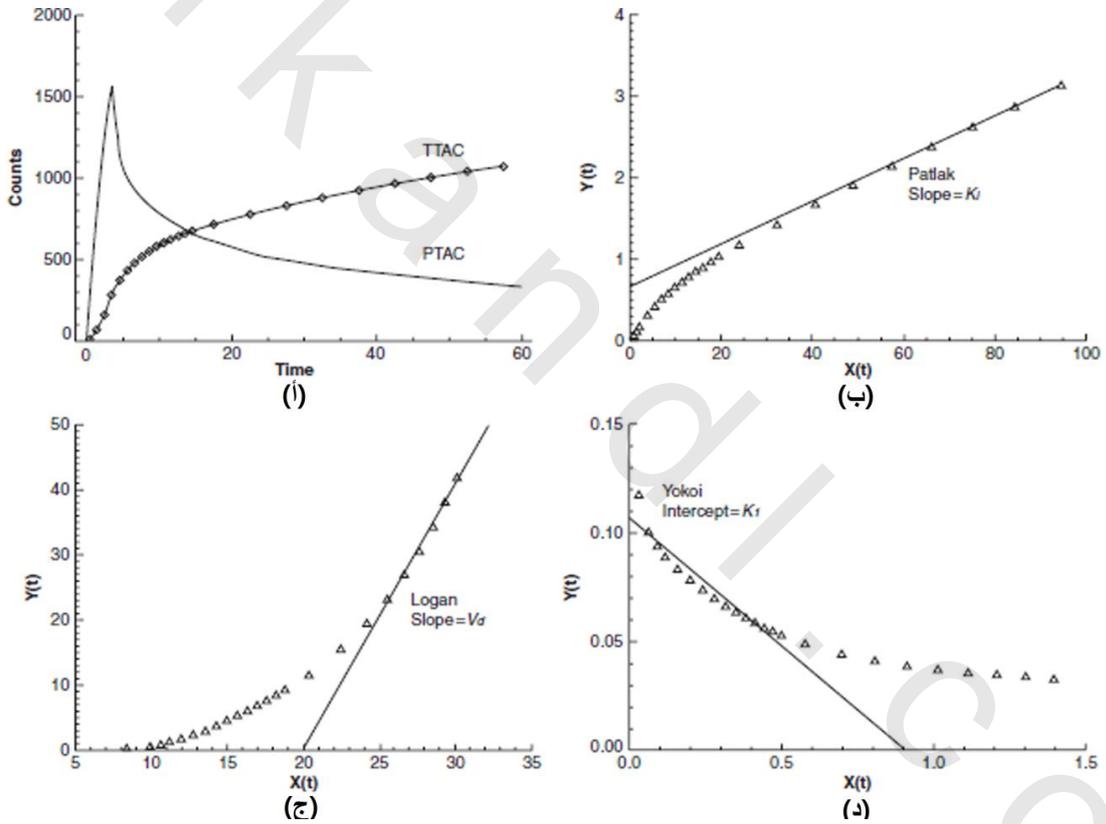
بعد زمن طويل بما فيه الكفاية من إعطاء الأثر ( $t > t^*$ )، من الممكن أن نفترض أنه قد تم الوصول إلى حالة استقرار في التركيزات بين البلازما والنسيج الحر،  $C_e(t)$ . بمعنى آخر، أن  $C_e(t)/C_p(t)$  تؤول إلى ثابت عندما  $t > t^*$ . ولذلك، فإنه بتكامل المعادلة رقم (٦.٣٠) وقسمة المعادلة على تركيز البلازما  $C_p(t)$  تعطي المعادلة التالية:

$$\frac{C_t(t)}{C_p(t)} = \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} \frac{K_1 K_3}{K_2 + K_3} + \frac{C_e(t)}{C_p(t)} \frac{K_2}{K_2 + K_3}$$

المعادلة رقم (٦.٣١)

$$\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} K_i \approx . + , Const, t > t^* \frac{K_2}{K_2 + K_3}$$

حيث  $K_i = (K_1 k_3) / (k_2 + k_3)$ ، و  $Const$  عبارة عن ثابت. ولذلك؛ فإنه برسم  $\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}$  مع  $\frac{C_t(t)}{C_p(t)}$  ستعطي خطا مستقيم ميله هو  $K_i$  ويتقاطع عند  $k_2 Const / (k_2 + k_3)$  كما في الشكل رقم (٦.٧ ب). بما أن  $K_i$  تتعلق مباشرة بال  $CMRGlc$  (المعادلة رقم (٦.١٤))، فإن تقدير ال  $K_i$  فوكسل وراء فوكسل باستخدام ال  $PGA$  يمكن أن يستنتج الصور البارامتريّة لل  $CMRGlc$ . في التطبيقات العلاجية، قيمة ال  $t^*$  تتراوح تقريبا من ١٥ حتى ٦٠ دقيقة بعد إعطاء الأثر لدراسة ال  $(46).FDG$



الشكل رقم (٦.٧) طريقة التحليل التصويري (أ)  $PTAC$  و  $TTAC$  المستخدمة في الإثبات. (ب) رسم باتلاك لنموذج الثلاث حجيرات ثلاثة معاملات. (ج) رسم لوجان لنموذج الثلاث حجيرات والأربعة معاملات. (د) رسم يوكوي لنموذج الحجيرتين والمعاملين.

من مميزات ال  $PGA$  الكفاءة الحسابية، والاعتمادية، والبساطة ال  $PGA$  لا تتطلب بالضرورة بروتوكولات للمسح الديناميكي. فمثلا، ٤ مسحات في خمس دقائق زمن تكون كافية للحصول دقة معقولة للصور البارامتريّة

لل CMRGlc. من عيوب الـ PGA عدم مقدرتها على توقع المعاملات الأحادية المتناهية الصغر. إن افتراض أن  $k_4=0$  يقلل من تقدير قيمة الـ CMRGlc إذا كانت هناك إعادة فسفة dephosphorylation معقولة.

### (٦،٢،٦،٢) تحليل لوجان التصويري

إن تحليل لوجان التصويري Logan graphic analysis, LGA يمتد بالتحليل التصويري إلى الحجيرات القابلة للانعكاس. اعتماداً على المعادلات التفاضلية (٦.٩) و (٦.١٠) فإن التركيز الكلي للأثر في النسيج  $C_t(t)$  يمكن استنتاجه كما يلي:

$$(٦.٣٢) \text{ المعادلة رقم } C_t(t) = \frac{dC_m(t)}{dt} \cdot \frac{1}{K_4} - \frac{dC_t(t)}{dt} \frac{K_3+K_4}{K_2K_4} \cdot C_p(t) - \frac{K_3+K_4}{K_4} \frac{K_1}{K_2}$$

بتكامل المعادلة رقم (٦.٣٢) وقسمة المعادلة على تركيز الأثر في النسيج  $C_t(t)$  تعطي:

$$(٦.٣٣) \text{ المعادلة رقم } \frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{C_t(t)} = \frac{C_m(t)}{C_t(t)} \left( \frac{1}{K_4} - \frac{K_3+K_4}{K_2K_4} - \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_t(t)} \frac{K_3+K_4}{K_4} \frac{K_1}{K_2} \right)$$

إن الافتراض في رسم لوجان هو أنه عندما نصل إلى التوازن، فإن النسبة بين  $C_m(t)$  و  $C_t(t)$  تصبح ثابتة. وعلى ذلك؛ فإذا كانت  $t > t^*$ ، فإن المعادلة رقم (٦.٣٣) يمكن إعادة كتابتها كما يلي:

$$(٦.٣٤) \text{ المعادلة رقم } \frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{C_t(t)} = \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_t(t)} \cdot (V_d + Int),$$

حيث  $V_d$  هي التوزيع الحجمي، والتي تعطى بالعلاقة  $K_1(k_3+k_4)/(k_2k_4)$ ، و  $Int$  عبارة عن ثابت. ولذلك؛ عند رسم  $\frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{C_t(t)}$  مع  $\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_t(t)}$  فإن ميل رسم الـ LGA سيكون هو التوزيع الحجمي كما هو موضح في الشكل رقم (٦.٧). إذا افترضنا أن  $C_m(t)$  أقل كثيراً من  $C_t(t)$  عند حالة الاستقرار، فإن  $Int \approx -(k_3 + k_4)/(k_2k_4)$  ومعدل الفيض الداخلى  $K_1$  يمكن استنتاجه من الميل والتقاطع في رسم لوجان (بمعنى  $K_1 \approx -V_d/Int$ ). في العادة تفترض قيمة  $t^*$  حوالي ٤٠ دقيقة لدراسات الـ FDG.

لقد تم استخدام حجم التوزيع بكثافة لعرض التغيرات المتعلقة بالروابط الليجينة للمستقبلات في دراسات المستقبلات العصبية. بالنسبة للدراسات الأخرى (48)، فإن رسم لوجان لا يزال جذاباً نتيجة كفاءته الحسائية والتقديرية المستقرة للـ  $V_d$ . أحيانا تكون أقل تقديراً نتيجة الافتراضات الموضحة سابقاً. بصرف النظر عن أن  $V_d$  يعتمد على نموذج حجيرة في هذا الجزء، فإن ميزة مهمة في طريقة لوجان، وهي أنها لا تتطلب المعرفة المسبقة لحركية الأثر إن الصور البارامترية المستنتجة بطريقة رسم لوجان تعطي التكميم المباشر بين الموضوعات وداخل الموضوعات.

## Yokoi (٦،٢،٦،٣) رسم يوكوي

لقد تم تقديم طريقة يوكوي لتوقع تدفق الدم المخي لنموذج الحجيرتين والمعاملين (49). يمكن كتابة حركية تدفق الدم المخي كدالة تفاضلية من الدرجة الأولى :

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - k_2 C_t(t) \quad \text{المعادلة رقم (٦.٣٥)}$$

حيث  $C_t(t)$  هي تركيز الأثر في النسيج، و  $C_p(t)$  هي تركيز الأثر في البلازما. بتكامل المعادلة رقم (٦.٣٥) والقسمة على تكامل  $C_p(t)$ ، نحصل على المعادلة التالية :

$$\frac{C_t(t)}{\int_0^t C_p(\tau) d\tau} = K_1 - k_2 \frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{\int_0^t C_p(\tau) d\tau} \quad \text{المعادلة رقم (٦.٣٦)}$$

عند رسم  $\frac{C_t(t)}{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}$  مع  $\frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}$  فإن ميل منحنى يوكوي في هذه الحالة يكون  $-k_2$ ، بينما تقاطع الخط يكون  $K_1$  كما هو موضح في الشكل رقم (٦.٧د). حيث إن  $K_1$  تكون هي المسيطرة في بداية الحركة، عندما تكون  $t < t^*$ ، فإن منحنى يوكوي يعطي توقعاً أدق لقيمة  $K_1$ . من مميزات طريقة رسم يوكوي أنها تعطي حسابات أسرع، والبساطة في استنتاج الصورة البارامتريّة ل  $K_1$ . على الرغم من ذلك فإن نسبة الإشارة للضوضاء SNR المنخفضة عند الإطارات المبكرة في الزمن تعطي تقديرات لا يعتمد عليها باستخدام طريقة رسم يوكوي. ولذلك؛ قد تكون هناك حاجة لتطبيق مرشح منفذ للترددات المنخفضة لتحسين ال SNR قبل تطبيق رسم يوكوي.

## (٦،٢،٧) طريقة المربعات الصغرى الخطية

إن طريقة المربعات الصغرى الخطية تشبه طريقة التكاملات الموزونة، ومعاملاتها المتوقعة من مصفوفات المعادلات الخطية. من مميزات طريقة المربعات الصغرى الخطية والطرق الممتدة منها هي أنها تتجنب الحاجة لتحديد المعاملات الابتدائية التي كانت في طريقة ال NLS وتحديد الأوزان المثلى في طريقة ال WIM.

## (٦،٢،٧،١) المربعات الصغرى الخطية

طريقة المربعات الصغرى الخطية linear least squares, LLS تعتبر حالة خاصة من طريقة المربعات الصغرى غير الخطية الأكثر عمومية. بالنسبة لتقدير المعاملات في نموذج حجيرة عام لل FDG، فإن كل المعلومات الديناميكية المتاحة من قياسات البلازما وبيانات التصوير يتم استخدامها لاستنتاج توقعات يعتمد عليها لل CMRGlc (39، 50). المعادلة التفاضلية (٦.١١) يمكن تقطيعها عن طريق التكامل من الدرجة الثانية لفترات تصويرية  $m$ ، والتي يتراوح زمن المسح الأوسط لها من  $t_1$  حتى  $t_m$ . المعادلات التفاضلية لذلك؛ ستكون كما يلي :

$$C_t(t_1) =$$

$$\int_0^{t_1} C_P(\tau) d\tau P_1 + \iint_0^{t_1} C_P(\tau) d\tau^2 P_2 + \int_0^{t_1} C_t(\tau) d\tau P_3 + \iint_0^{t_1} C_t(\tau) d\tau^2 P_4 + \varepsilon_1$$

$$C_t(t_2) =$$

$$\int_0^{t_2} C_P(\tau) d\tau P_1 + \iint_0^{t_2} C_P(\tau) d\tau^2 P_2 + \int_0^{t_2} C_t(\tau) d\tau P_3 + \iint_0^{t_2} C_t(\tau) d\tau^2 P_4 + \varepsilon_2$$

المعادلة رقم (٦.٣٧)

$$C_t(t_m) =$$

$$\int_0^{t_m} C_P(\tau) d\tau P_1 + \iint_0^{t_m} C_P(\tau) d\tau^2 P_2 + \int_0^{t_m} C_t(\tau) d\tau P_3 + \iint_0^{t_m} C_t(\tau) d\tau^2 P_4 + \varepsilon_m$$

حيث  $P_1 = K_1$  و  $P_2 = K_1(k_3 + k_4)$  و  $P_3 = -(k_2 + k_3 + k_4)$  و  $P_4 = -k_2 k_4$  ،  $\varepsilon = [\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_m]^T$  هي تعبيرات الخطأ في المعادلة. هذه الأخطاء في المعادلة ليست مستقلة ولكنها متعلقة ببعضها نتيجة التكاملات المتضمنة في قياس الـ PTAC والـ TTAC ، على الرغم من أن أخطاء القياس تكون مستقلة. بإعادة ترتيب المعادلة رقم (٦.٣٧) في صورة مصفوفة نحصل على مايلي :

المعادلة رقم (٦.٣٨)

$$y = X\theta_{LLS} + \varepsilon$$

حيث  $y = [C_t(t_1), C_t(t_2), \dots, C_t(t_m)]^T$  و  $\theta_{LLS} = [P_1, P_2, P_3, P_4]^T$  و  $\varepsilon = [\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_m]^T$  ، و

$$X = \begin{bmatrix} \int_0^{t_1} C_P(\tau) d\tau & \iint_0^{t_1} C_P(\tau) d\tau^2 & \int_0^{t_1} C_t(\tau) d\tau & \iint_0^{t_1} C_t(\tau) d\tau^2 \\ \int_0^{t_2} C_P(\tau) d\tau & \iint_0^{t_2} C_P(\tau) d\tau^2 & \int_0^{t_2} C_t(\tau) d\tau & \iint_0^{t_2} C_t(\tau) d\tau^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \int_0^{t_m} C_P(\tau) d\tau & \iint_0^{t_m} C_P(\tau) d\tau^2 & \int_0^{t_m} C_t(\tau) d\tau & \iint_0^{t_m} C_t(\tau) d\tau^2 \end{bmatrix}$$

ولذلك ؛ فإن حل تخمين الـ  $\theta$  بالـ LLS يمكن أن يعطى كما يلي :

المعادلة رقم (٦.٣٩)

$$\hat{\theta}_{LLS} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

بمجرد استنتاج  $\hat{\theta}_{LLS}$  ، فإن المعاملات المتناهية الصغر المتوقعة يمكن الحصول عليها تبعاً للمعادلة (٦.٢٦) ، ويتبعها حساب المعاملات ذات الأهمية ، مثل الـ MRGIC و  $V_d$  . إن طريقة الـ LLS لا تتطلب أى أمثلة أو معاملات مبدئية ، كما أن تعبيرات الخطأ المستقلة إحصائياً تنتج في التوقع المنحاز لطريقة الـ LLS .

## المربعات الصغرى الخطية العامة (٦،٢،٧،٢)

إن طريقة المربعات الصغرى الخطية العامة generalized linear least squares, GLLS تم افتراضها للتعامل مع التوقع المنحاز في طريقة ال LLS. تعبيرات الخطأ في المعادلة رقم (٦.٣٧) ليست مستقلة بالنسبة للزمن نتيجة التداخل التكاملية، على الرغم من أن أخطاء القياس تكون مستقلة. فمثلاً، تعبير الخطأ  $\varepsilon_1$  في المعادلة يحتوي خطأ القياس  $E(t_1)$ ، بينما  $\varepsilon_2$  يحتوي أخطاء القياس  $E(t_1)$  و  $E(t_2)$ . عملياً، فإن تعبير الخطأ  $\varepsilon_m$  في المعادلة يمكن أن يحتوي على أخطاء معينة أخرى بالإضافة إلى أخطاء القياس، مثل أخطاء التقريب الناتجة من طريقة التكامل الرقمي (34). بالنظر مرة أخرى للمعادلة (٦.١١)، فإن محول لابلاس يحول المعادلة إلى النطاق الترددي كما يلي:

$$s^2 C_t(s) = sP_1 C_p(s) + P_2 C_p(s) + sP_3 C_i(s) + P_4 C_t(s) \quad \text{المعادلة رقم (٦.٤٠)}$$

حيث  $P_1 = K_1$  و  $P_2 = K_1(k_3 + k_4)$  و  $P_3 = -(k_2 + k_3 + k_4)$  و  $P_4 = -k_2 k_4$ . بإعادة ترتيب المعادلة رقم (٦.٤٠) مع افتراض إضافة ضوضاء قياس بيضاء  $E(s)$  يمكننا أن نكتب ما يلي:

$$C_t(s) = \frac{sP_1 C_p(s) + P_2 C_p(s)}{s^2 - sP_3 - P_4} + E(s) \quad \text{المعادلة رقم (٦.٤١)}$$

المعادلة رقم (٦.٤١) يمكن إعادة ترتيبها كما في المعادلة رقم (٦.٤٢)، والتي توضح التعبير الضوضائي الملون بتعبير المعادلة  $s^2 - sP_3 - P_4$ ، حتى لو كانت ضوضاء القياس  $E(s)$  بيضاء. إن هذا هو السبب في لماذا تكون التوقعات في طريقة ال LLS منحازة.

$$C_t(s)S^2 =$$

$$sP_1 C_p(s) + P_2 C_p(s) + sP_3 C_t(s) + P_4 C_t(s) + E(s)(S^2 - sP_3 - P_4) \quad \text{المعادلة رقم (٦.٤٢)}$$

إن أساس طريقة ال GLLS يكمن في التبييض المبدئي للضوضاء للحصول على توقعات غير منحازة. بقسمة كل من جانبي المعادلة رقم (٦.٤٢) على المرشح التراجعي الآلي  $S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4$  نحصل على ما يلي:

$$\frac{S^2 C_t(s)}{S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4} = \frac{sP_1 C_p(s)}{S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4} + \frac{P_2 C_p(s)}{S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4} + \frac{sP_3 C_t(s)}{S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4} + \frac{P_4 C_t(s)}{S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4} + (s)E \frac{(S^2 - sP_3 - P_4)}{S^2 - s\hat{P}_3 - \hat{P}_4} \quad \text{المعادلة رقم (٦.٤٣)}$$

إذا كانت  $F(s)$  قريبة من التعبير  $s^2 - sP_3 - P_4$  فإن الضوضاء في المعادلة رقم (٦.٤٣) تصبح بيضاء، وتصبح التوقعات غير منحازة. ولذلك؛ يمكن تحويل المعادلة رقم (٦.٤٣) إلى النطاق الزمني عن طريق تحويل لابلاس العكسي كما يلي:

$$C_t(t) \otimes + \hat{P}_4 \psi_2 C_t(t) \otimes + \hat{P}_3 \psi_1 C_t(t) =$$

$$\text{المعادلة رقم (٦.٤٤)} \quad , C_t(t) \otimes + \hat{P}_4 \psi_2 C_t(t) \otimes + \hat{P}_3 \psi_1 C_p(t) \otimes + \hat{P}_2 \psi_2 C_p(t) \otimes \hat{P}_1 \psi_1 \quad (٤٤-٦)$$

حيث  $\psi_1 = \frac{\lambda_2 e^{-\lambda_2 t} - \lambda_1 e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_2 - \lambda_1}$  و  $\psi_2 = \frac{e^{-\lambda_1 t} - \lambda_1 e^{-\lambda_2 t}}{\lambda_2 - \lambda_1}$ . قيم  $\lambda_1$  و  $\lambda_2$  يمكن تحديدها عن طريق  $\hat{P}_3$  و  $\hat{P}_4$  مع  $\lambda_{1,2} = \frac{\hat{P}_3 \pm \sqrt{\hat{P}_3^2 + 4\hat{P}_4}}{2}$ . ولذلك؛ فإن تقديرات طريقة الـ GLLS يمكن حلها في صورة مصفوفة من عدد من القياسات يساوي  $m$  (حيث  $m \geq 4$  لنموذج الأربعة حجيرات) في المعادلة رقم (٦.٤٥):

$$\hat{\theta}_{GLLS} = (Z^T Z)^{-1} Z^T r$$

المعادلة رقم (٦.٤٥)

حيث:

$$\hat{\theta}_{GLLS} = r \begin{bmatrix} \hat{P}_1 \\ \hat{P}_2 \\ \hat{P}_3 \\ \hat{P}_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_t(t_1) + \hat{P}_3 \psi_1 \otimes C_t(t_1) + \hat{P}_4 \psi_2 \otimes C_t(t_1) \\ C_t(t_2) + \hat{P}_3 \psi_1 \otimes C_t(t_2) + \hat{P}_4 \psi_2 \otimes C_t(t_2) \\ \vdots \\ C_t(t_n) + \hat{P}_3 \psi_1 \otimes C_t(t_n) + \hat{P}_4 \psi_2 \otimes C_t(t_n) \end{bmatrix}$$

$$.Z = \begin{bmatrix} \psi_1 \otimes C_p(t_1), \psi_2 \otimes C_p(t_1), \psi_1 \otimes C_t(t_1), \psi_2 \otimes C_t(t_1), \\ \psi_1 \otimes C_p(t_2), \psi_2 \otimes C_p(t_2), \psi_1 \otimes C_t(t_2), \psi_2 \otimes C_t(t_2) \\ \vdots \\ \psi_1 \otimes C_p(t_n), \psi_2 \otimes C_p(t_n), \psi_1 \otimes C_t(t_n), \psi_2 \otimes C_t(t_n) \end{bmatrix}$$

في طريقة مشابهة لطريقة الـ LLS، فإن  $\theta_{GLLS}$  يمكنها أن تستنتج المعاملات المتناهية الصغر بدلالة المعادلة رقم (٦.٢٦). نظرياً، تحتاج المعادلة رقم (٦.٤٥) أن تؤدي تكرارياً حتى يتم تحقيق توقعات غير منحازة أو أن شرط إنهاء الحلقة التكرارية يوقف عملية التكرار. عند التنفيذ (39، 51)، يتم استخدام التوقعات من طريقة الـ LLS كمعاملات في المرشح التراجعي الآلي في أول محاولة. عملياً، فإن اثنتين أو ثلاث محاولات تكون كافية لتحقيق نتائج مرضية في معظم الأحوال، وأي محاولات أخرى تكون غير ضرورية في دراسات الـ PET.

إن طريقة الـ GLLS عبارة عن خواريزم ذي كفاءة حسابية لتوليد الصور البارامترية بدون الحاجة لتحديد معاملات ابتدائية. يمكن تقدير المعاملات المتناهية الصغر في النموذج الحركي باستخدام طريقة الـ GLLS كما يمكن ذلك بالنسبة للمعاملات المتناهية الصغر مثل حجم التوزيع والـ CMRGlc.

## ٦،٢،٧،٣) إصدارات محسنة لطريقة المربعات الصغرى الخطية العامة

لقد تم تطبيق طريقة الـ GLLS بنجاح على بيانات الـ PET في المخ (51)، والقلب (53)، والكبد (54). وعلى الرغم من ذلك، فإنه بصرف النظر عن إمكانية تقدم الـ SPECT محققاً معلومات كمية، فإن المستوى العالي للضوضاء الضمنية في الـ SPECT ما زالت تعطي مواءمات غير ناجحة باستخدام الـ GLLS (55)، وبالذات لتعاملات الفوكسل بعد الفوكسل في الـ TTACs المستخدمة لتوليد الصور البارامتريّة. إن المواءمة غير الناجحة من الممكن أن تعطي تقديرات سالبة للمعاملات، وهذا ليس له معنى فسيولوجياً لقد بذلت الجهود لتحسين اعتمادية الـ GLLS للتحدي في بيانات الـ SPECT.

إحدى الطرق تستخدم التوزيع الحجمي الابتدائي في مواءمة المنحني لتقليل عدد المعاملات المتوقعة. تعتبر الـ  $V_d$  معامل دالة مستقراً نسبياً، وتتأثر في الغالب بالإطارات المتأخرة زمنياً مع نسبة إشارة للضوضاء SNR عالية عن الإطارات المبكرة زمنياً في الـ SPECT. هذه الطريقة تسمى طريقة الـ GLLS بمساعدة الـ  $V_d$ .  
تبعاً للمعادلة (٦،٢٨)، فإن تعريف الـ  $V_d$  يمكن إعادة كتابته كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٦،٤٦)} \quad V_d = \frac{k_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) = -\frac{P_2}{P_4}$$

حيث أن  $V_d$  من المفروض أنها تكون ثابتة في طريقة الـ GLLS بمساعدة  $V_d$ ، فإن المعادلة التفاضلية لـ  $C_t(t)$  يمكن إعادة ترتيبها وكتابتها كما في المعادلة رقم (٦،٤٧)، مع ثلاث معاملات مجهولة لنموذج الثلاث حجيرات والأربعة معاملات:

$$\text{المعادلة رقم (٦،٤٧)} \quad (t)C_t \frac{d^2}{dt^2} = (t)C_t \frac{d}{dt} P_1 + (t)C_t \frac{d}{dt} P_3 + [C_t(t) - V_d C_p(t)] \cdot P_4$$

تقديرات المعاملات في الـ GLLS بمساعدة الـ  $V_d$  يمكن استنتاجها بعد ذلك عن طريق حل معادلة المصفوفة التالية:

$$\text{المعادلة رقم (٦،٤٨)} \quad \theta_{V_d-GLLS} = (Z_{V_d}^T Z_{V_d})^{-1} Z_{V_d}^T \cdot r$$

حيث:

$$\hat{\theta}_{GLLS} = {}_r \begin{bmatrix} \hat{P}_1 \\ \hat{P}_3 \\ \hat{P}_4 \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} C_t(t_1) + \hat{P}_3 \psi_1 \otimes C_t(t_1) + \hat{P}_4 \psi_2 \otimes C_t(t_1) \\ C_t(t_1) + \hat{P}_3 \psi_1 \otimes C_t(t_2) + \hat{P}_4 \psi_2 \otimes C_t(t_2) \\ \vdots \\ C_t(t_1) + \hat{P}_3 \psi_1 \otimes C_t(t_m) + \hat{P}_4 \psi_2 \otimes C_t(t_m) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} \psi_1 \otimes C_p(t_1), \psi_1 \otimes C_t(t_1), \psi_2 \otimes C_t(t_1) - V_d \psi_2 \otimes C_p(t_1), \\ \psi_1 \otimes C_p(t_2), \psi_1 \otimes C_t(t_2), \psi_2 \otimes C_t(t_2) - V_d \psi_2 \otimes C_p(t_2) \\ \vdots \\ \psi_1 \otimes C_p(t_n), \psi_1 \otimes C_t(t_n), \psi_2 \otimes C_t(t_n) - V_d \psi_2 \otimes C_p(t_n) \end{bmatrix} Z_{vd}$$

يمكن الحصول على المعاملات المتناهية الصغر كما يلي :

$$\hat{R}_1 = \hat{R}_2, \hat{P}_1 = \hat{R}_4 - \hat{R}_2 - \hat{P}_3, \hat{R}_3 = -\hat{P}_3 - \frac{\hat{V}_d \cdot \hat{P}_4}{\hat{P}_1}$$

المعادلة رقم (٦.٤٩)  $\hat{R}_4 = \frac{\hat{P}_4}{\hat{R}_2} -$

يمكن الحصول على تحديد مبدئي لل  $V_d$  من طريقة الـ GLLS لنماذج الحجيرات ذات الدرجة المنخفضة. وعلى ذلك، فإنه نتيجة لإمكانية انحياز التقدير من النماذج المختلفة، فإنه يجب البحث عن الـ  $V_d$  الأمثل على مدى معقول من القيم يتم تحديده من تقدير نموذج الحجيرة ذي الدرجة المنخفضة لل  $V_d$ ؛ مما يزيد التكلفة الحسابية بدرجة ملحوظة. لذلك؛ فإن قيم  $V_d$  المستنتجة من رسم لوجان يتم استخدامها مباشرة كقيم ابتدائية للـ GLLS بمساعدة الـ  $V_d$  في الأبحاث الأخيرة. على الرغم من تحسن اعتمادية التقديرات في بيانات الـ SPECT ذات الضوضاء (55)، فإن طريقة الـ GLLS بمساعدة الـ  $V_d$  لا زالت ليست كاملة التحصين ضد تقديرات المعاملات السالبة في المنحنيات كثيفة الضوضاء.

إن طريقة إعادة العينة الإحصائية تحل هذه المشكلة عن طريق استخدام طريقة مونتو كارلو التمهيدية bootstrap Monto Carlo, BMC في خواريزم المواءمة. إن طريقة الـ BMC تعتبر طريقة إحصائية جيدة التأسيس (15)، وقوية بدون افتراضات ضمنية عن مستوى الضوضاء والتوزيع الفرض الوحيد هو أن الترتيب التتابعي لنقط البيانات يكون غير مهم في معالجة البيانات.

بفرض أي منحني يحتوي n من نقاط البيانات، النقاط n تم اختيارها عشوائيا من المنحني الأصلي مع تكرار بعض النقاط والبعض الآخر لم يتم اختياره. النقاط المكررة التي لم يتم اختيارها ستتغير عشوائيا من محاولة لأخرى. لأي واحد من الـ TTAC، يتم توليد عدد من المنحنيات المعاد عينتها ويتبع ذلك مواءمة لكل منحني معاد العينة بطريقة الـ GLLS. المعاملات المتوسطة، المستنتجة من المواءمة الناجحة للمنحنيات المعاد العينة يتم استخدامها كنتائج. تتم الإشارة لهذه العملية بالـ BMC المساعدة بالـ GLLS. لقد وجد أن هذه الطريقة تتغلب على مشكلة عدم نجاح المواءمة في الصور البارامترية المستنتجة بالـ GLLS من دراسات الـ SPECT الديناميكية (58).

بالنسبة للـ GLLS المساعد بالـ BMC، فإن جزء المواءمة يمكن استبداله بالـ GLLS المساعد بالـ  $V_d$ ، والتي تعتبر تكاملا من الطريقتين المحسنتين (GLLS المساعد بالـ BMC- $V_d$ ). هذه الطريقة تحسن اعتمادية تقدير المعاملات في

بيانات الـ SPECT ذات الضوضاء. حيث أن كل منحى BMC مستنتج يتطلب الموازنة باستخدام طريقة الـ GLLS، فإن طريقة الـ GLLS المساعدة بالـ BMC وطريقة الـ GLLS المساعدة بالـ BMC-Vd ستسبب زيادة جوهرية في الأعباء الحسابية فوق طريقة الـ GLLS القياسية.

### (٦،٢،٨) طريقة إعادة تشكيل الصور البارامترية

في العادة فإن البيانات لكل إطار في الدراسة الديناميكية يتم إعادة تشكيلها أولاً، بعد ذلك يتم تقدير المعاملات، بالاعتماد على منطقة الاهتمام أو على الـ TTAC المستنتج من بيانات إعادة التشكيل فوكسل بعد فوكسل. هذه الطريقة تؤدي إلى تقليل نسبة الإشارة للضوضاء SNR لأن الإطارات القصيرة وبالذات المبكرة تحتوي على نسبة عالية جداً من الضوضاء (59). بالإضافة لذلك، فإن متطلبات الكاشفات الدوارة حول المريض مع الـ SPECT يمكن أن تؤدي إلى إسقاطات غير متناسقة وتسبب في انحياز ومشاكل وبالذات للأثار ذات الحركة السريعة (60، 61). إن طريقة إعادة تشكيل الصور البارامترية parametric image reconstruction, PIR يمكنها أن تغلب على هذه المشاكل عن طريق تنفيذ تقدير المعاملات في فراغ إسقاطات البيانات قبل إعادة التشكيل.

تتكون طريقة الـ PIR من خطوتين، واحدة هي التعبير عن النموذج الحركي في مجال الإسقاط، والثانية هي دمج تقدير المعاملات في إعادة التشكيل. كما تم الوصف في الجزء (٦،٢،٥)، فإن النموذج الحركي يمكن التعبير عنه كدالة خطية في المعاملات المجهولة. مثل هذا التوزيع المعتمد على الزمن للأثر يمكن دمجه مباشرة في إعادة التشكيل مع مركبة زمنية.

يمكن تصنيف طرق الـ PIR إلى طرق تكرارية وطرق غير تكرارية. الطرق غير التكرارية تم تنفيذها لحل تحويل رادون Radon المعتمد على الزمن، كمثال، لتقدير المعاملات الأسية باستخدام نظرية الأنظمة الخطية الثابتة زمنياً للنماذج الحركية، ويعقب ذلك تقدير المعاملات باستخدام طرق التقدير الخطية (60، 62). إن الأكثر جاذبية هو دمج النموذج الحركي مع خوارزم تكراري، مثل خوارزم تعظيم تقدير المجموعات الجانبية المرتبة ordered subset expectation maximization, OS-EM (61)، لأن خواص المركبات الزمنية والضوضاء يمكن نمذجتها صراحة وتضمينها في إعادة التشكيل.

إن تقدير المعاملات غير الخطي يحقق تقدماً أكثر دقة للمعاملات لأن التقدير الخطي يعتمد على النمذجة الخطية التي قد تسبب انحيازاً على الرغم من ذلك، فإن أداء التقدير غير الخطي للمعاملات باستخدام طرق إعادة التشكيل التكرارية يكون أكثر تكلفة حسابية. يمكن استخدام طرق التعجيل القياسية لتقليل زمن إعادة التشكيل. وبالتبادل، فإن طرق إعادة التشكيل المتعددة التحديدية يمكن تطبيقها للتغلب على التقارب البطيء لإعادة التشكيل البعدي عند التردد المساحي المنخفض (59).

## (٦،٣) الطرق غير التدخلية

في العادة لكي يتم تقدير المعاملات للصور البارامترية تكون هناك حاجة لعينات من الدم للحصول على تركيز الأثر في الدم أو في البلازما كدالة دخل لعملية التحليل الحركي. إن أخذ العينات من الدم الشرياني يعتبر هو المقياس الذهبي، الذي يحقق القياسات الأكثر دقة. على الرغم من ذلك، فإن أخذ عينات الدم الشرياني يتسبب في عدم راحة للمرضى وتصاحبه بعض الخطورة مثل التخثر الشرياني، والتصلب الشرياني، وفقر الدم الموضعي. إن الطريقة الشريانية الوريدية باستخدام الأطراف المسخنة تتجنب عدم الراحة الناتجة عن خرق الشريان (8، 63)، ولكنها تتطلب تكراراً لأخذ عينات الدم وزمناً طويلاً للتدفئة للحصول على تحويلة شريانية وريدية. بالإضافة لذلك، فإنها تعرض الشخص لإشعاعات إضافية وبعض المخاطر المصاحبة للتعامل مع الدم. هناك عدد من الطرق تم فرضها لتقليل الحاجة إلى عينات الدم.

## (٦،٣،١) دالة الدخل المستمدة من الصورة

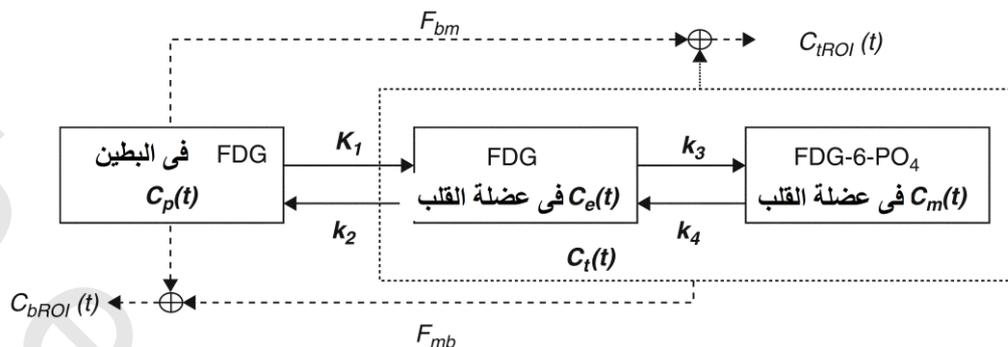
تعتمد طريقة دالة الدخل المستمدة من الصورة ID-IF image derived input function، على أن يكون الهيكل الكبير بما فيه الكفاية لأحد الأوعية الدموية مثل البطين الأيسر أو الأورطي في مجال رؤية التصوير. بعد ذلك يتم رسم منطقة الاهتمام على هيكل الوعاء لاستنتاج تركيز الأثر في الدم إن استخدام التحديد اليدوي لمنطقة الاهتمام خلال البطين الأيسر تعتبر طريقة معروفة جيداً للدراسات القلبية. على الرغم من ذلك، فإن التمدد من الأثر الممتص في الهياكل المجاورة نتيجة التحديدية المساحية المحدودة من الممكن أن تؤدي إلى انحياز كبير في تقدير تركيز النشاط الدموي، وخاصة في الإطارات المتأخرة زمنياً عندما يكون تركيز الدم منخفضاً. ولذلك؛ فإن الوضع الحريص لمنطقة الاهتمام وتصحيح التمدد من الهياكل المجاورة يكون ضرورياً في طريقة الـ ID-IF على صور البطين الأيسر (65، 66).

كما هو موضح في الشكل رقم (٦،٨) فإنه يفرض أن  $C_{bROI}(t)$  هي منحنى النشاط الدموي المقاس مع الزمن blood time activity curve, BTAC لمنطقة اهتمام في البطين الأيسر و  $C_{iROI}(t)$  هي الـ TTAC المقاس من منطقة الاهتمام ROI على العضلة القلبية المجاورة، فإن تأثير الامتداد يمكن وضعه كما في المعادلة التالية (66):

المعادلة رقم (٦،٥٠)

$$C_{bROI}(t) = C_b(t) + F_{mb} \cdot C_i(t)$$

$$C_{iROI}(t) = C_i(t) + F_{bm} \cdot C_b(t)$$



الشكل رقم (٦،٨) نموذج الحجيرة المعدل لل FDG مع تأثير الامتداد في القلب.

حيث  $C_b(t)$  هي الـ BTAC المعدل، و  $C_i(t)$  هي الـ TTAC المعدل لعضلة القلب المجاورة، و  $F_{mb}$  هو الجزء الممتد أو المتسرب من عضلة القلب إلى تجمع الدم في البطين، و  $F_{bm}$  هو الجزء الممتد من تجمع الدم في البطين إلى عضلة القلب. دالة الدخل المتوقعة  $C_p(t)$  يمكن إعادة حلها كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٦.٥١)} \quad C_p(t) = \frac{C_b(t) - F_{mb} \cdot C_i(t)}{1 - F_{mb} F_{bm}}$$

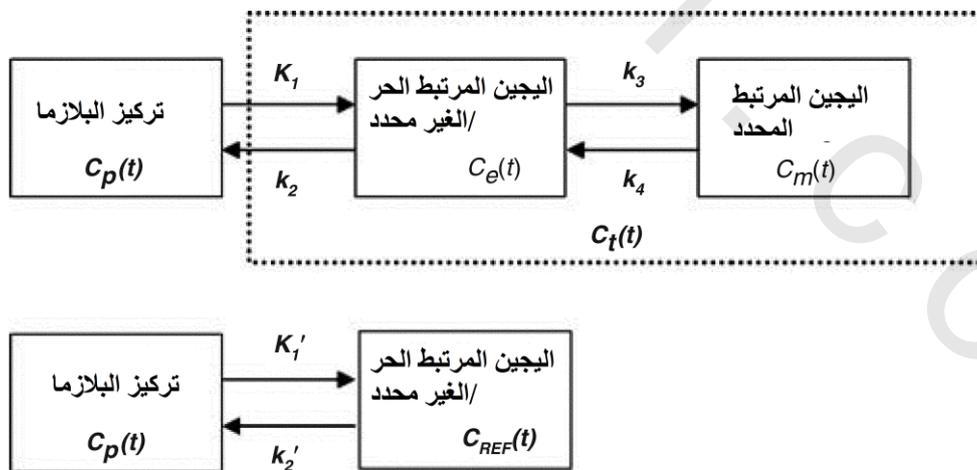
بالتعويض ب  $C_p(t)$  من المعادلة رقم (٦.٥١) في المعادلة رقم (٦.١٢) و المعادلة رقم (٦.١٣) تعطي المعاملات المجهولة لتقدير  $C_i(t)$  التي تتكون من  $F_{mb}$ ,  $F_{bm}$ ,  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ . لذلك؛ فإن التقديرات التدخلية الأصلية للأربعة معاملات المتناهية الصغر تم تحويلهم إلى التقديرات غير التدخلية للأربعة معاملات المتناهية الصغر بالإضافة إلى معاملين للامتداد أو التسرب. هذه المعاملات الستة المجهولة يمكن تقديرها باستخدام طريقة الـ NLS أو أى واحدة من الطرق الأخرى.

عندما يكون القلب خارج نطاق الرؤية للماسح، فإنه يمكن استخدام أحد الأوعية الكبيرة الأخرى لاستنتاج الـ IF من بيانات التصوير، مثل الوريد الجيبي، أو الأورطي القلبي، أو الأورطي البطني (67). إذا كانت التحديدية المساحية وحساسية النظام كافية فإن الشريان السباتي يمكن أن يؤدي إلى استخدام طريقة الـ ID-IF للدراسات المخية (69، 70). تعتمد طريقة الـ ID-FD على الرسم اليدوي لمنطقة الاهتمام على بيانات التصوير المبكرة (71)، عندما يكون النشاط الدموي عند أعلى قيمة له والنشاط النسيجي منخفض، للتخطيط الأمثل لهيكل الأوعية. فمثلا، فإن صور أول ٣٦ ثانية يتم استخدامها لتخطيط الشريان السباتي (71). الرسم اليدوي لمنطقة الاهتمام يكون قليل الكفاءة زمنياً ويكون وصفيًا، والذي يزيد من التغيرات وقد يؤدي إلى انحياز. طريقة التصنيف يمكن أن تتعامل مع

هذه المشكلة وتساعد على التصنيف الآلي لل ID-IF عن طريق تصنيف ال TTAC إلى مجموعات. نتيجة أن المجال الزمني لل BTAC يكون منفصلا تماما من ال TTAC (72)، فإنه من السهل أن نحدد ال ID-FD آلياً باستخدام طريقة التجميع. تتجنب طريقة التخمين المتزامن simultaneous estimation, SIME اختيار منطقة الاهتمام ووضعها عن طريق التخمين المتزامن للمعاملات الحركية لنموذج الحجيرة والمعاملات من ال IF المحدد حسابيا أثناء مواممة ال NLS لل TTACs. للحصول على تخمينات دقيقة، فإنه يكون من المطلوب عدد من ال TTACs (73، 74) المفردة من أنسجة مختلفة لتوفر معلومات كافية لتخمين معاملات ال IF الإضافية.

### (٦،٣،٢) نموذج النسيج المرجعي

جهد الارتباط BP, binding potential، الذي يعكس كثافات الناقلات أو المستقبلات في أي منطقة اهتمام في المخ، قد تم استخدامه بكثافة لتقييم التغيرات في كثافة المستقبلات والارتباط. قد تم أيضا استخدام حجم التوزيع لتخمين ارتباط المستقبلات (48). إن نموذج النسيج المرجعي، والذي تم افتراضه في الأصل لدراسة المستقبلات العصبية، يفترض وجود منطقة نسيجية بها تركيز مهمل من مواضع ارتباط معينة (75). كما هو موضح في الشكل رقم (٦،٩) فإن  $K_1$ ،  $k_2$ ، و  $K_1'$ ، و  $k_2'$  تصف تبادل الأثر بين البلازما وحجيرات الليجين الحرة (ليست بالضرورة مرتبطة) في منطقة الاهتمام والمنطقة المرجع على التوالي، و  $k_3$ ، و  $k_4$  تمثل تبادل الأثر بين الحجيرة الحرة وحجيرة الليجين المرتبطة بالضرورة (76).  $C_{REF}(t)$  هي تركيز الأثر النسيجي في النسيج الخالي من المستقبلات، و  $C_i(t)$  هي تركيز الأثر النسيجي المقاس في المنطقة الملية بالمستقبلات.



الشكل رقم (٦،٩) نموذج الثلاث حجيرات ونموذج الحجيرتين كنماذج مرجعية في دراسة المستقبلات العصبية.

تفترض طريقة نموذج النسيج المرجعي المبسط simplified reference tissue model, SRTM أن حجم التوزيع غير المحدد الارتباط يكون هو نفسه في نموذج المرجع والنموذج الغني بالمستقبلات (بمعنى،  $K_1/k_2=K_1'/k_2'$ ). يمكن وصف حركية المنطقة الغنية بالمستقبلات كدالة في المنطقة المرجعية بدون الاحتياج إلى عينات دم كما في المعادلة التالية:

$$C_t(t) = e^{-\left[\frac{K_2}{(1+BP)+\lambda}\right]t} C_{REF}(t) \otimes \left[ K_2 - \frac{R_1 \cdot K_2}{1+BP} \right] \cdot C_{REF}(t) + R_1 \quad \text{المعادلة رقم (٦.٥٢)}$$

حيث RI هي معدل التسليم أو التوليد النسبي  $RI=K_1/K_1'$ ، و BP هو احتمال الارتباط للمنطقة الغنية بالمستقبلات، و  $BP=k_3/k_4$  و  $R_1$  و  $k_2$  مجهولة (المعادلة رقم (٦.٥٢) يمكن تخمينها عن طريق موازنة المعادلة رقم (٦.٥٢) مع بيانات الـ  $C_{REF}(t)$  و الـ  $C_t(t)$  المقاسة. لقد تم تطبيق طريقة الـ LLS لتوليد صور بارامتريّة فوكسل بعد فوكسل عن طريق استخدام مجموعة من المعاملات القاعدية في طريقة الـ SRTM (76). إذا كان معدل التفريغ للمنطقة المرجع،  $k_2'$ ، ثابتا خلال مناطق المخ، فإن نموذج النسيج المرجعي المبسط SRTM2 من خطوتين يمكنه أن يحسن جودة الصور الوظيفية للمستقبلات العصبية باستخدام القيمة العامة لـ  $k_2'$ ، والتي تحسن الاعتمادية للمعاملات المتوقعة (78).

إن طريقة نموذج النسيج المرجعي يمكن تطبيقها أيضا باستخدام التحليل التصويري. إن الرسم الجيني غير التدخلي يمكنه أن يتوقع نسبة حجم التوزيع distribution volume ratio, DVR، والتي هي النسبة بين  $V_d$  في المنطقة الغنية بالمستقبلات إلى  $V_d$  في المنطقة الخالية من المستقبلات. فمثلا، المعادلة رقم (٦.٥٣) تعطي معادلة رسم لوجان Logan لمنطقة المرجع الخالية من المستقبلات كما في الشكل رقم (٦.٩):

$$\frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_{REF}(t)} = \frac{1}{K_2'} \cdot \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_{REF}(t)} V_d' \quad \text{المعادلة رقم (٦.٥٣)}$$

حيث  $V_d'=K_1'/k_2'$ . محل التكامل على  $C_p(t)$  والتعويض عنه في المعادلة رقم (٦.٣٤) يعطي المعادلة التالية:

$$\begin{aligned} \frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{C_t(t)} &= \frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_t(t)} \cdot \frac{V_d}{V_d'} + \frac{C_{REF}(t)}{C_t(t)} \cdot \frac{V_d}{K_2' V_d'} + Int \\ &= \frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_t(t)} DVR + (Int') \\ DVR &= \frac{V_d}{K_2' V_d'} \cdot \frac{C_{REF}(t)}{C_t(t)} \cdot \frac{V_d}{V_d'} + Int' \end{aligned} \quad \text{المعادلة رقم (٦.٥٤)}$$

حيث

إذا أصبحت  $\frac{C_{REF}(t)}{C_t(t)}$  ثابتة بعد زمن  $t > t^*$ ، فإن رسم  $\frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_t(t)}$  مع  $\frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{C_t(t)}$  يصبح خطي ويكون ميل رسم لوجان يساوي DVR. يتم استخدام الـ DVR بكثرة في دراسات المستقبلات العصبية لتقييم ارتباط المستقبلات مع الأثر الذي توجد من أجله منطقة النسيج المرجعي.

يتطلب رسم لوجان غير التدخلية  $C_{REF}(t)/C_t(t)$  أن تكون ثابتة أثناء فترة المسح، والتي تعتمد على خواص الليجين الإشعاعي. تستطيع طريقة نموذج النسيج المرجعي المتعدد الخطية، multilinear reference tissue model، MRTM أن تخمن إمكانات الارتباط بدون مثل هذه الافتراضات. طريقة الـ MRTM تفترض الـ  $K_1/k_2 = K_1'/k_2'$  كما في طريقة الـ SRTM. نفس درجة الارتباط غير المحددة في النسيج المرجع وفي المنطقة الغنية بالمستقبلات تؤدي إلى  $V_d/V_d' = 1 + k_3/k_4$ . بالتعويض عن  $DVR = 1 + BP$  في المعادلة رقم (٦.٥٤) تعطي ما يلي:

$$\begin{aligned} \frac{\int_0^t C_t(\tau) d\tau}{C_t(t)} &= \frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_t(t)} (1 + BP) + \frac{1+BP}{K_2'} \cdot \frac{C_{REF}(t)}{C_t(t)} + Int \\ \text{المعادلة رقم (٦.٥٥)} &= a \cdot \frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_t(t)} + \frac{C_{REF}(t)}{C_t(t)} b + c. \end{aligned}$$

المعادلة رقم (٦.٥٥) هي معادلة متعددة الخطية مع معاملات التراجع الخطي a و b و c، والتي يمكن تقديرها عن طريق التحليل التراجعي المتعدد (79، 80). بمجرد الحصول على معاملات الفوكسل بعد الفوكسل، فإن الصور البارامترية للارتباطات الممكنة يمكن حسابها من العلاقة  $BP = a - 1$ . كما هو الحال في طريقة الـ SRTM2، فإن عدد المعاملات المطلوب تخمينها يمكن أن يقل من ثلاثة إلى اثنين في طريقة الـ MRTM (MRTM2) ذات المعاملين المعدلة عن طريق الـ  $k_2'$  الثابتة (81). إن استخدام الـ  $k_2'$  يقلل التغييرية بدرجة ملحوظة لإمكانية الارتباط بعامل مقدارة اثنين أو ثلاثة على طريقة الـ MRTM أو طريقة الـ SRTM.

### (٦،٣،٣) دالة الدخل المعتمدة على التجمع وطرق النمذجة التابعة

إن طريقة استنتاج الصورة ونموذج النسيج المرجعي كل منهما يعتمد على المسح الديناميكي لتحقيق معلومات كافية عن توقعات المعاملات غير التدخلية. على الرغم من ذلك، فإن فترة المسح الطويلة للدراسات الديناميكية تكون غير عملية في الممارسات الإكلينيكية التي تكون مشغولة دائما. فمثلا، قد تتطلب دراسة الـ FDG العصبي الديناميكية حوالي ٦٠ دقيقة على الأقل للمسح بالمقارنة ب ٥ حتى ١٠ دقائق للدراسات الاستاتيكية. إذا كان من الممكن فرض شكل الـ IF على أنه متشابه خلال الشخص، فإنه يمكن استنتاج IF واحد من منحنى الدخل الشرياني القياسي المعتمد على التجمع.

إن الـ IF القياسي SIF، standard IF يمكن استنتاجه عن طريق حساب المنحنى المتوسط الحقيقي للدم الشرياني لعدد من الأشخاص. لتجنب تأثير ضوضاء الـ Ifs على توليد صور الـ CMRGlc [82]، فإنه يمكن استنتاج منحنى

ناعم عن طريق تطبيع IF المنفردة على القيمة المحقنة 370MBq/kg القياسية ثم موازنة المنحنى عن طريق الاستيفاء الخطي. عينتان من الدم فقط مأخوذتان عند ١٠ دقائق و ٤٥ دقيقة بعد الحقن تكونان مطلوبتين لمعايرة SIF في طريقة دالة الدخل المعتمدة على التجمع. لقد تم أيضا استخدام عينات الدم الوريدي الشرياني لمعايرة SIF. يتم إعطاء SIF عن طريق بروتوكول حقن لمدة ثلاث دقائق باستخدام طريقة الوريد الشرياني في المعادلة رقم (٦.٥٦):

$$C_p(t) = \begin{cases} 0.009094 + 7.8720.t - 0.5666.t^2, & 0 \leq t < 3.5 \text{ min} \\ 5.646.e^{-1.5680(t-3.5)} + 6.581.e^{-0.1438(t-3.5)} \\ + 7.848.e^{-0.0109(t-3.5)}, & t \geq 3.5 \text{ min} \end{cases}$$

المعادلة رقم (٦.٥٦)

لقد تم توضيح أن المعادلة رقم (٦.٥٦) المعايرة بعينتين من الدم الوريدي الشرياني قد حققت قيماً عالية التعلق لل CMRGlc بالمقارنة بعينات الدم المتكررة (83). يمكن تقليل عدد عينات الدم مرة أخرى إلى عينة واحدة عند ٤٠ دقيقة بعد الحقن مع فقد قليل في الدقة. أكثر من ذلك، فإنه قد تم بحث SIF بدون أى عينات للدم، اعتماداً فقط على تطبيع SIF عن طريق الجرعة المحقونة وكتلة الدم في المعادلة التالية:

$$SIF(t) = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{BM_i}{ID_i} C_p(t)_i}{N}$$

المعادلة رقم (٦.٥٧)

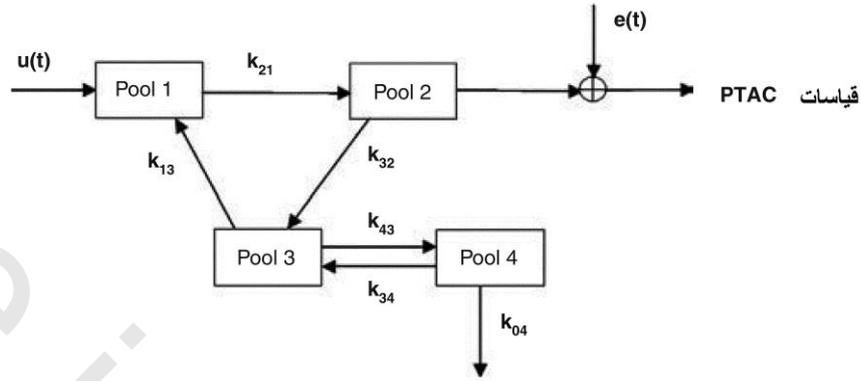
حيث N هي العدد الكلي للأشخاص، و BM هي كتلة الجسم، و ID هي الجرعة المحقونة. ولذلك؛ فإن IF المنفردة يمكن تخمينها من المعادلة التالية:

$$C_p(t) = \frac{ID}{BM} SIF(t)$$

المعادلة رقم (٦.٥٨)

باستخدام مساحة سطح الجسم بدلا من BM يمكن أن يحقق تقديرا أفضل لل IF (85). لقد تم بحث طرقا أخرى لتطبيع SIF من أجل الحصول على تخمين أفضل، مثل استخدام التوزيع الأولى لحجم الأثر خلال التقليل الإحصائي الفرقى خلال IF المنفردة وال IF المستنتجة القياسية (86). على الرغم من ذلك، فإن طريقة دالة الدخل المعتمدة على التجمع والمعايرة بدون أى عينات دم يمكن أن تعاني من أكثر من ١٠٪ انحياز في قيمة CMRGlc المتولدة نتيجة العوامل المتعددة التي يمكن أن تؤثر على IF المنفرد.

بدلا من ذلك، فإن PTAC يمكن توقعها عن طريق نموذج حسابي يحافظ على شكل Ifs المنفردة بينما يقلل تأثير الضوضاء العشوائية في عينة الدم على تخمين المعاملات الحركي. يتم استخدام نموذج الحجيرات الأربع لتجمع الدم لوصف توزيع الأثر على الزمن في النظام الدوري كما هو موضح في الشكل رقم (٦.١٠) (87).



الشكل رقم (٦،١٠) نموذج الحجيرات الأربعة لتجمع الدم لوصف توزيع الأثر في النظام الدوري.

حجيرة التجمع ١ تحتوي على الأثر في الأوردة حيث تم وضعه، والحجرات القلبية اليمنى، وجزء من النظام الرئوي. الحجيرة الثانية وهي التجمع ٢ تشمل الشرايين، حيث تم أخذ عينات الدم، ويشمل ذلك الأوردة الشريانية. أنسجة الأوعية والفراغ الخلالي تصنع معظم حجيرة التجمع ٣، بينما تصف الحجيرة الرابعة الفراغ الخلوي للأثر. دخل النموذج،  $u(t)$ ، هو جرعة الـ FDG المحقونة والتي تمثل دالة الصدمة للنموذج. لقد تم وصف الضوضاء العشوائية، بما في ذلك أخطاء القياس، بالـ  $e(t)$ . دالة استجابة خرج النموذج هي قياسات الـ PTAC،  $C_p(t)$ . لقد حققت البيانات الإكلينيكية أن النموذج في المعادلة رقم (٦،٥٩) هي الأكثر مناسبة لنموذج الـ PTAC، المتكون من ثلاث دوال أسية مع زوج من القيم المميزة المتكررة (٧٣-٨٧).

$$C_p(t) = e^{\lambda_3 t} \cdot A_3 \cdot e^{\lambda_1 t} + A_2 \cdot e^{\lambda_2 t} + (A_1 t - A_2 - A_3). \quad (٦،٥٩)$$

المعاملات  $A_1$  و  $A_2$  و  $A_3$  يمكن تقديرها عن طريق مواعمة المنحني. إن المنحني المستنتج عن طريق نموذج الـ PTAC يحسن نسبة الإشارة إلى الضوضاء SNR بكفاءة ولقد اتضح أنه يسهل توليد الصور الوظيفية، في كل من المحاكاة عن طريق الحاسب وفي الدراسات الإكلينيكية. فمثلاً، قد تم تطبيق نموذج الـ PTAC لدراسة تأثير جدول عينات دالة الدخل ولنمذجة الـ SIF، الذي يسهل المعايرة بعدد عينات الدم المختارة (٨٣).

فوق ذلك، فإنه بالاعتماد على نموذج الـ PTAC في المعادلة رقم (٦،٥٩)، فإنه يمكن تخمين الـ PTAC أيضاً بطريقة غير تدخلية باستخدام طريقة الـ SIME من البيانات الديناميكية من المرضى المنفردين (٧٣، ٧٤)، كما تم شرحه في الجزء (٦،٣،١) حيث إنه يتم استخدام العديد من الـ TTAC في عملية التخمين، فإنه يتم تطبيق طريقة النمذجة

المتتالية في الشكل رقم (٦.١١) للتخمين المتزامن لمعاملات واحد PTAC وعدد من الحركيات. إن النمذجة المتتالية تحول التخمين الغير تدخلية إلى حلول لمجموعة من الأنظمة مع دخل واحد والعديد من الخرج للعديد من الTTAs، كما أن نجاح طريقة الSIME يعتمد على الاختيار المناسب لمنطقة الاهتمام لكل TTAC على حدة.

#### (٦،٤) التطبيقات الإكلينيكية للصور البارامترية

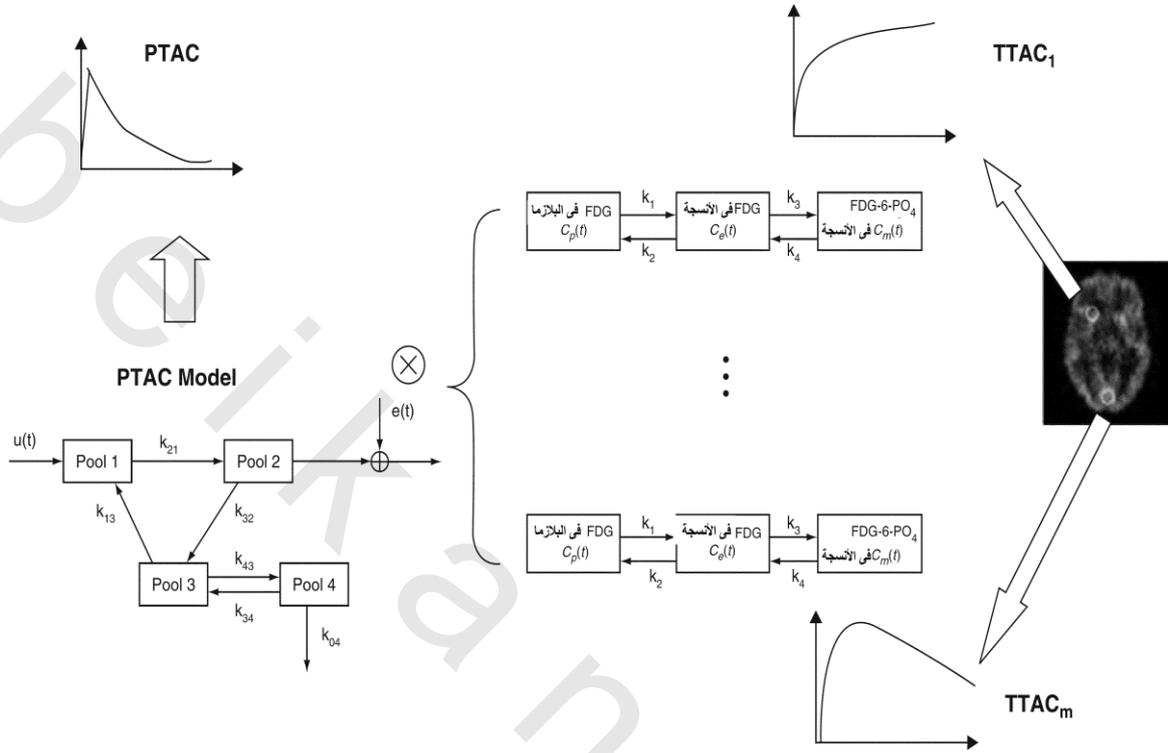
##### (٦،٤،١) الصور البارامترية لتدفق الدم

النظام الدوري يكون ضرورياً للحفاظ على الوظائف الفسيولوجية في الجسم الحي التدفق الدموي في النظام الدوري يوصل المواد الغذائية، ويتخلص من الفضلات ليدعم عملية التمثيل الغذائي في الأنسجة معدل التدفق الدموي يعتمد على المقاومة الوعائية والتغير في الوظائف المحلية، وأي شيء غير طبيعي يكون متعلقاً بأي إعاقة. إن قياس التدفق الدموي أصبح روتيناً علاجياً لتقييم التغيرات في وظائف الأنسجة.

يمكن إجراء دراسات على الانتشار أو الرذاذ لتقييم الrCBF في المخ وفي التدفق الدموي في عضلة القلب myocardial blood flow, MBF باستخدام رذاذ من الآثار مثل ال15O-water، وال13N-ammonia للPET، وال201Tl، وال99mTc-sestamibi للSPECT. الصور البارامترية للrCBF تم استخدامها في العديد من المجالات (90)، مثلاً، تشخيص الإعاقات العصبية (91)، وتحديد بؤرة الصرع، وتقييم التعافي من السكتة (92)، وبحث التخصص الوظيفي المعرفي أو السلوكي (93).

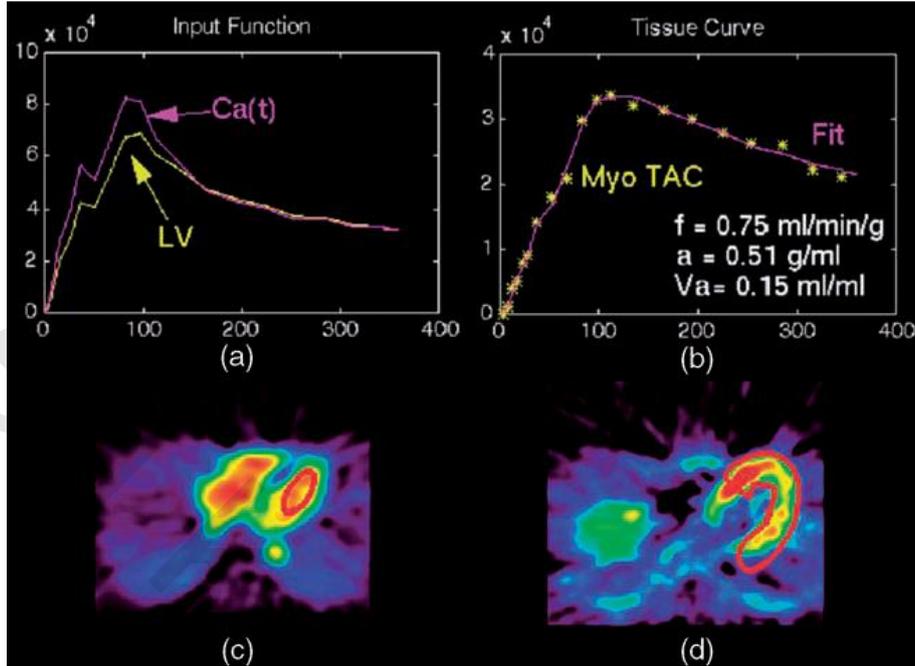
ال15O-water يعرف بأنه الأثر المثالي لقياس تدفق الدم لأنه ينتشر بحرية خلال أغشية الخلية. عندما يكون القلب في مجال الرؤية، فإن دالة الدخل يمكن استنتاجها بطريقة غير تدخلية باستخدام طريقة الID-IF. منطقة الاهتمام في البطين الأيسر left ventricle, LV يتم تحديدها في غرفة البطين الأيسر في المراحل الأولى من صور المسح. على العكس من ذلك، فإن منطقة الاهتمام لنسيج عضلة القلب يتم وضعها في خلال جدار عضلة القلب في الصور المتأخرة كما هو موضح في الشكل رقم (٦.١٢) [94].

بمجرد توليد الجزء المتسرب من خلال تحليل منحنيات الأنشطة الزمنية المستنتجة من مناطق الاهتمام، فإن دالة الدخل يمكن استنتاجها تبعاً للمعادلة رقم (٦.٥١) طريقة التخطيط الإشعاعي الآلية لل15O-water تستخدم بعد ذلك لتوليد الصور البارامترية للrCBF باستخدام صور الIF المستنتجة كما في الشكل رقم (٦.١٣).



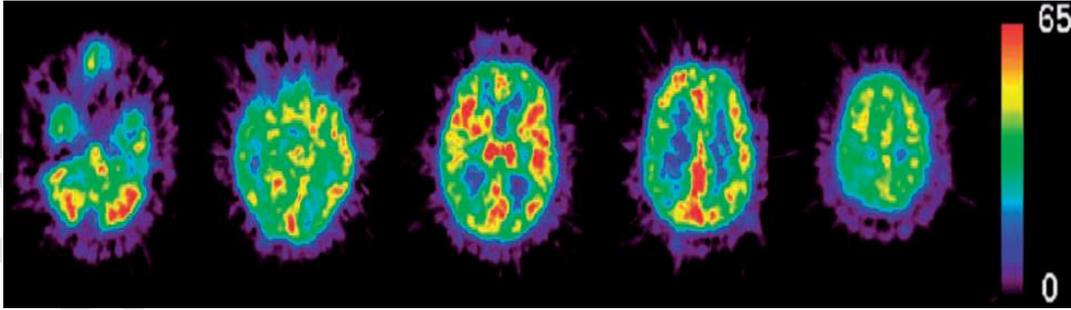
الشكل رقم (٦،١١) مخطط سير للنمذجة المتتالية لطريقة التخمين المتزامن حيث  $\otimes$  هي عملية الضرب الالتفافي.

تستخدم قياسات MBF في القلب لتقييم أمراض الشريان التاجي والقصور الوظيفي للبطين الأيسر. نتيجة تشريح القلب وحركته (95، 96)، فإن تصحيح التسرب بين عضلة القلب والبطين الأيسر يكون ضرورياً إن اكتساب الصور التي تمرر عن طريق المخطط الكهربائي للقلب تكون قادرة على تقليل الخطأ- (97) الموجب في دراسات الرذاذ عن طريق التخلص من التأثيرات المربكة لحركة القلب. لقد تم استخدام التكميم الآلي لاستنتاج جزء الطرد ejection fraction, EF (98) وحركة وتجانسة عضلة القلب المحلية من الدراسات البوابية كما هو موضح في الشكل رقم (٦،١٤)، حيث كلها تشارك بمعلومات قيمة لتشخيص المريض (9).

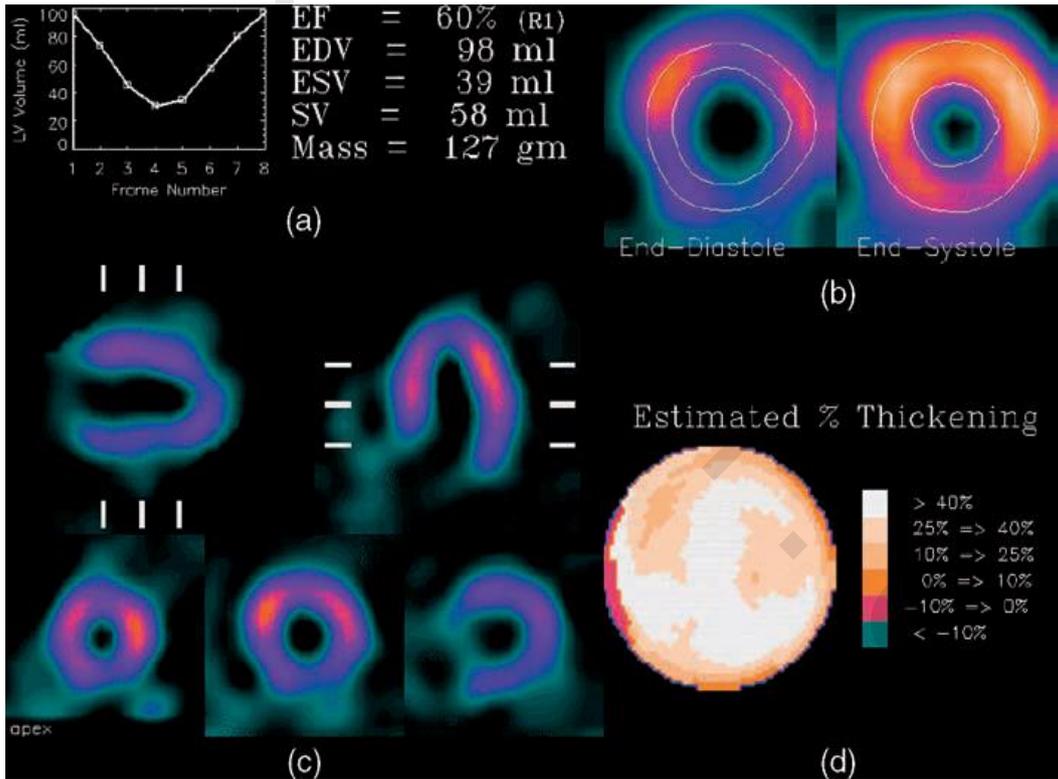


الشكل رقم (٦،١٢) دالة الدخل المستنتجة من صورة للقلب في دراسة ال  $^{15}\text{O}$ -water. الخطوط الحمراء على (c) و (d) تبين حدود منطقة الاهتمام لمناطق الاهتمام لـ ROIs لغرفة البطين الأيسر (c) وللمنطقة المجاورة من عضلة القلب (d). ال LV هو منحنى النشاط الزمني للبطين الأيسر (a) ، وال MyoTAC هو المنحنى لنسيج العضلة القلبية (b) ، و Ca(t) هي دالة الدخل المتوقعة (a).

على الرغم من أن صور الرذاذ يتم فهمها في العادة بصرياً وكمياً ، فإن الصور الكمية الفوكسل بعد فوكسل يمكنها أن تحقق نتائج أكثر دقة وأكثر موضوعية. الشكل رقم (٦،١٥) يبين صوراً بارامترية من دراسة  $^{201}\text{Tl}$  في مريض. لقد تم تطبيق رسم يوكوي لتقييم ال TTAS عن طريق الفوكسيل وراء فوكسل من إعادة التشكيل الديناميكية للبيانات التي تمت معالجتها عن طريق مرشح منفذ للترددات المنخفضة لتقليل الضوضاء. مع تطبيق نموذج الحجيرتين ونموذج المعاملين للتدفق الدموي ، فإنه يمكن الحصول على التوزيع الحجمي تبعاً للمعادلة  $V_a = K_1/k_2$ . إن الصور البارامترية الكمية لا تستطيع فقط تحديد الفروق الموضعية ولكنها تستطيع أيضاً تقييم التغيرات العامة التي لا تظهر على الصور غير الكمية. إن القيم الظاهرية العالية لـ  $K_1$  مع الحائط السميك كما في الشكل رقم (٦،١٥) تبين التلوث من مساحة الكبد المجاور بدلاً من زيادة التدفق الدموي في هذه المنطقة من عضلة القلب نتيجة التحديدية المساحية المحدودة أو القاصرة مسيياً تسريب من الكبد العالي في التدفق الدموي. وعلى العكس ، فإن  $V_a$  للعضلة القلبية تكون أقل تأثراً عن طريق الكبد نتيجة القيمة المنخفضة لـ  $V_a$  في الكبد بالمقارنة لها في العضلة القلبية (9).

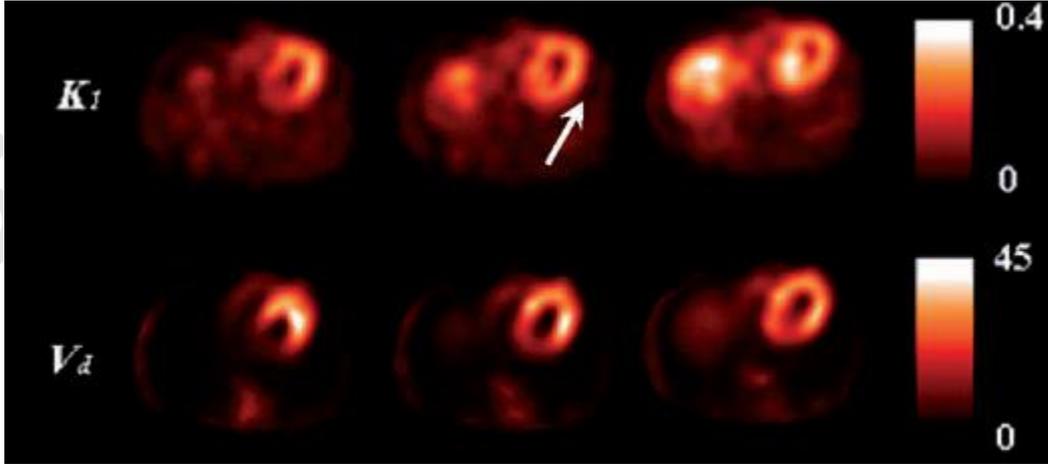


الشكل رقم (٦،١٣) صور ال rCBF باستخدام دالة الدخل المستنتجة بالصورة من دراسات ال 150-water.



الشكل رقم (٦،١٤). عرض ال SPECT من خلال بوابة باستخدام المعاملات المكممة الآلية (b). منحنى الزمن الحجمي للبطين الأيسر على مدى دورة قلبية (a)، التغيرات المتوقعة في سمك العضلة (d). لمزيد من المعلومات عن

هذا الشكل عليكم زيارة الموقع المصاحب. <http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>.



الشكل رقم (٦،١٥) الصور البارامترية ل KI (a) و Vd (b) باستخدام رسم يوكوى مع 201TI. للحصول على معلومات أكثر.

عليك زيارة الموقع المصاحب <http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>

### (٦،٤،٢) الصور البارامترية لاستهلاك الأوكسجين

استهلاك الأوكسجين يعتبر مقياسا آخر لوظائف المخ؛ لأن التمثيل الغذائي المخي يعتمد على انتقال الجلوكوز والأوكسجين. زيادة التمثيل الغذائي في المخ يتطلب استهلاك أكثر للأوكسجين، والذي قد ينتج عنه زيادة في rCBF. على الرغم من ذلك، فإنه نتيجة لهذه الأسباب الطبيعية لماذا قد لا يزيد rCBF، لأن المصدر الإضافي للأوكسجين قد يعتمد على زيادة الإمداد من الهيموجلوبين للأنسجة المحيطة. وهذا هو السبب في لماذا يزداد معدل التمثيل الغذائي المخي الموضوعي لاستهلاك الأوكسجين (rCMRO<sub>2</sub>) محققا مقياسا أكثر دقة للتمثيل الغذائي عن rCBF. يتعلق rCMRO<sub>2</sub> بتدفق الدم المخي الموضوعي (rCBF)، ونسبة استخلاص الأوكسجين المخي الموضوعي (rCOEF)، وتركيز الأوكسجين الشرياني (CaO<sub>2</sub>) (99) كما يلي:

$$\text{rCMRO}_2 = \text{rCBF} \cdot \text{rCOEF} \cdot \text{CaO}_2 \quad \text{المعادلة رقم (٦،٦٠)}$$

على العموم، هناك دراسات على الأثر المزدوج لاستنتاج rCMRO<sub>2</sub> باستخدام طرق حالة الاستقرار. هناك خطوتين يتم اتباعهما في عملية استنتاج rCMRO<sub>2</sub>. يتم استخدام <sup>15</sup>O-water عن طريق الحقن الثابت حتى الوصول إلى حالة الاستقرار (100)، ويتبع ذلك توليد صور rCBF باستخدام طريقة حالة الاستقرار. تشمل الخطوة الثانية على قياس rCOEF من خلال تنفس <sup>15</sup>O<sub>2</sub> مرة ثانية باستخدام طريقة حالة الاستقرار. قيمة CaO<sub>2</sub> في المعادلة رقم (٦،٦٠) يتم قياسها من عينات الدم الشرياني.

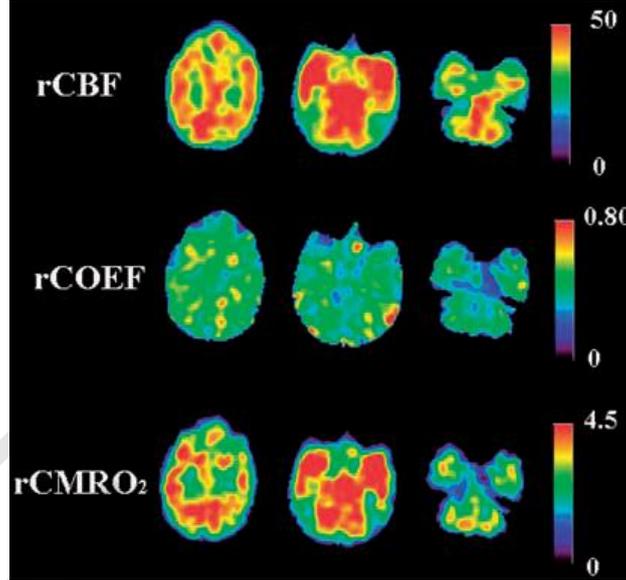
لقد تم مؤخراً اكتشاف أن طريقة الخطوتين تبالغ في قيمة الـ rCOEF لأنها تهمل النشاط الوعائي للـ  $^{15}\text{O}$  (101). لقد تم اقتراح طريقة تصحيح باستخدام حجم الدم المخي الموضوعي (rCBV) لأخذ نشاط الـ  $^{15}\text{O}$  في الحسيان عند تقدير الـ rCOEF. في العادة يتم قياس الـ rCBV عن طريق تنفس الـ  $^{15}\text{O}$  (102). ولذلك؛ فإن طريقة الخطوتين تم امتدادها إلى دراسة ثلاث خطوات متتالية مع الـ rCBF من الـ  $^{15}\text{O}$ -water، و الـ rCOEF من الـ  $^{15}\text{O}_2$  و الـ rCBV من حقن الـ  $^{15}\text{O}$ .

تتطلب طريقة الثلاث خطوات فترة زمنية مطولة لاكتساب البيانات. إن المستوى العالي نسبياً للإشعاع يكون مطلوباً أيضاً أن يصل إلى حالة الاستقرار لكل عملية مسح. ولذلك؛ فقد تم تطوير طريقة بديلة نستعاض بها عن طريقة الحالة المستقرة بطريقة المخطط الإشعاعي الآلي، ولقد ثبت أن التحسين قد أدى إلى تبسيط وأمثلة استنتاج الـ rCMRO<sub>2</sub> (103) أخيراً تم اقتراح طريقة المخطط الإشعاعي الآلي ذات الخطوتين للتوليد السريع للصور البارامترية للـ rCMRO<sub>2</sub> باستخدام خطوات جدول البحث مع دراسة مزدوجة المسح بالـ  $^{15}\text{O}_2$  والـ  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ . الشكل رقم (٦،١٦) يبين مثالا على الصور البارامترية للـ rCBF والـ rCOEF والـ rCMRO<sub>2</sub> على التوالي.

الـ  $^{11}\text{C}$ -acetate، الذي يمكن به دراسة دورة نشاط حامض الـ tricarboxylic (99)، تم استخدامه بكثرة كقياس غير مباشر موضعي لمعدل التمثيل الغذائي لاستهلاك الأكسجين في العضلة القلبية (104، 105). على الرغم من ذلك، فإن عدم وجود نموذج مناسب يصف بدقة الحركية المركبة للنسيج مع الـ  $^{11}\text{C}$ -acetate والعلاقة المفقودة مع الـ rMMRO<sub>2</sub> تحت بعض الظروف المعينة قد منعت التكميم المطلق للـ rMMRO<sub>2</sub> باستخدام الـ  $^{11}\text{C}$ -acetate. يمكن الحصول على التكميم الدقيق المباشر للـ rMMRO<sub>2</sub> مع تنفس الـ  $^{15}\text{O}_2$  (107، 108). يمكن استخدام طريقة الخطوات الثلاث لاستنتاج تدفق الدم الموضوعي في عضلة القلب الـ rMOEF (109، 110)، وحجم الدم الموضوعي في عضلة القلب الـ rMBV من الدراسة التتابعية للاستنشاق (109، 111) المستمر للـ  $^{15}\text{O}$  والـ  $^{15}\text{O}_2$  وتعاطي الـ  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  مع تصحيح للتسرب.

### (٦،٤،٣) الصور البارامترية لتمثيل الجلوكوز

العمليات الفسيولوجية في الأجسام الحية تتطلب طاقة، وهذه الطاقة تتولد من خلال التمثيل الغذائي. يعتبر التمثيل الغذائي أشهر تمثيل غذائي وفي وجود الأكسجين يحدث من خلال الأكسدة الفسفورية في أغلب الخلايا الحية. نقص الأكسجين، الذي يمكن أن يحدث في الأورام، قد يحمل تمثيل الجلوكوز للانتقال من الأكسدة الفسفورية إلى التحلل البسيط للجلوكوز كوسيلة لتوليد الطاقة (112). لذلك؛ فإن قياس تمثيل الجلوكوز يكون مهماً لتقييم التمثيل الغذائي في النسيج المتعلق بتحرير الطاقة، وبالذات في دراسة الأورام في معظم الأنسجة.



الشكل رقم (٦،١٦) مثال على الصور البارامترية للـ rCBF ، والـ rCOEF والـ rCMRO2. للحصول على معلومات أكثر عليك زيارة الموقع

المصاحب <http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>

الـ (FDG) 2-[18F] fluorodeoxyglucose، والذي يكافئ الجلوكوز ويمر بامتصاص مشابه للجلوكوز، هو الأثر الأكثر استخداماً في الـ PET. الـ FDG يتم حمله عن طريق ناقلات الجلوكوز إلى النسيج، حيث يتم فسفرته ليعطي الـ FDG-6-PO<sub>4</sub>. لأن الـ FDG-6-PO<sub>4</sub> لا يمكن تمثيله أكثر من ذلك وتحدث إعادة للفسفرة فقط ببطء، ويصبح الـ FDG-6-PO<sub>4</sub> منحصراً في النسيج ويتراكم بمعدل يتناسب مع تمثيل الجلوكوز. إن الاستهلاك المتزايد للجلوكوز في الخلايا السرطانية يؤدي إلى الامتصاص العالي للـ FDG، والذي يمكن رؤيته بدراسات الـ PET. هذه الخاصية فعلت الـ FDG-PET لتكتسب قبولاً موسعاً في اكتشاف الأورام، وتقييم الاستجابة للعلاج لمرضي السرطان.

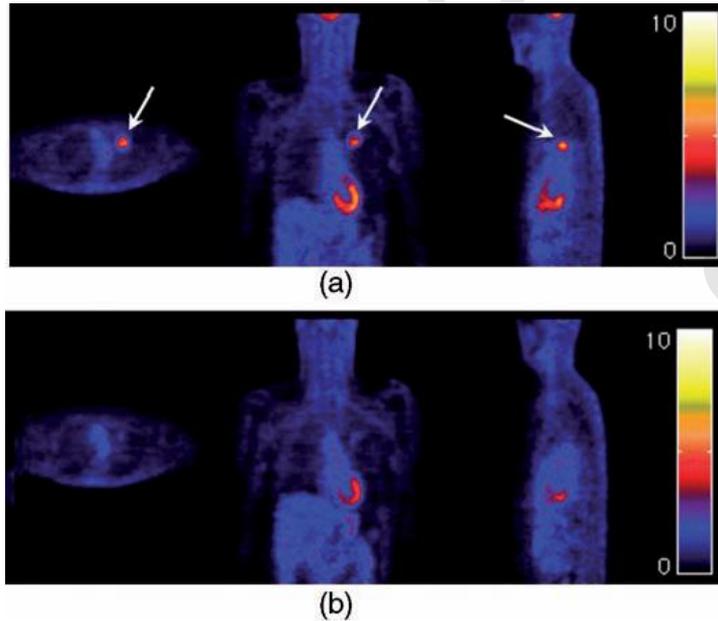
تحليل بيانات الـ FDG-PET يتكون من التفسير التصويري، والتقييم شبه الكمي. إن التفسير التصويري يعتمد على معرفة الطبيب وتحديد على أساس منطقة الورم، وحدوده، والتضاد مع الخلفية. هذه الطريقة تعتبر طريقة وصفية للتقييم الكمي للصور. إن طريقة الـ SUV (113) تعتبر طريقة شبه كمية، بفرض امتصاص الورم، مطبوعاً مع الجرعة المحقونة وقياس توزيع الحجم الكلي، تكون متعلقة مع معدل تمثيل الجلوكوز.

إن طريقة الـ SUV (114) لا تتطلب اكتساباً مطولاً للبيانات وعينات من الدم. فمثلاً،  $SUV > 5.0$  يكون مصحوباً بإنذار سيء لسرطان الرئة. لقد اتضح أن الـ SUV يوفر إشارة أو نذير مستقل لسرطان مبدئي غير صغير لسرطان خلايا الرئة NSCLC عندما  $SUV > 7$  لتغذي عوامل أخرى لاختيار العلاج المناسب، بينما  $SUV = 7$  تكون نقطة فاصلة لإنذار سرطان خلايا الرئة الصغيرة SCLC. على الرغم من أن الـ SUV يعتمد على حجم المريض، وزمن

الامتصاص (115)، وتركيز الجلوكوز في البلازما، فإن طريقة SUV تم استخدامها بكثرة كمقياس لامتصاص الـ FDG لتقييم الفروق بين المسحات (112).

الشكل رقم (٦،١٧) يبين صوراً لمراحل وتقييم الاستجابة للعلاج الإشعاعي لأحد المرضى. لقد تم استنتاج الصور البارامترية عن طريق قسمة صور الـ FDG المقابلة على النسبة بين الجرعة المحقونة ووزن الجسم. وزن جسم المريض كان ٧٧ كيلوجراماً. بالنسبة للدراسة الأولى (a)، تم حقن 378 MBq من الـ FDG على العكس من 491 MBq من الـ FDG في الدراسة الثانية. البؤرة الغير عادية قريباً من النصف المركزي مع القيمة العظمى للـ SUV فوق ٥ (السهم في الشكل رقم ٦،١٧) تكون مفهومة وواضحة. لقد تم تشخيص هذا الجرح على أنه مرحلة IIIA NSCLC. لذلك؛ تم اختيار العلاج الإشعاعي لمعالجة الورم. بعد ٣ أشهر، أوضحت الدراسة الثانية (b) تحلل كامل تقريباً للبؤرة الغير عادية مما يوضح استجابة ملموسة للعلاج.

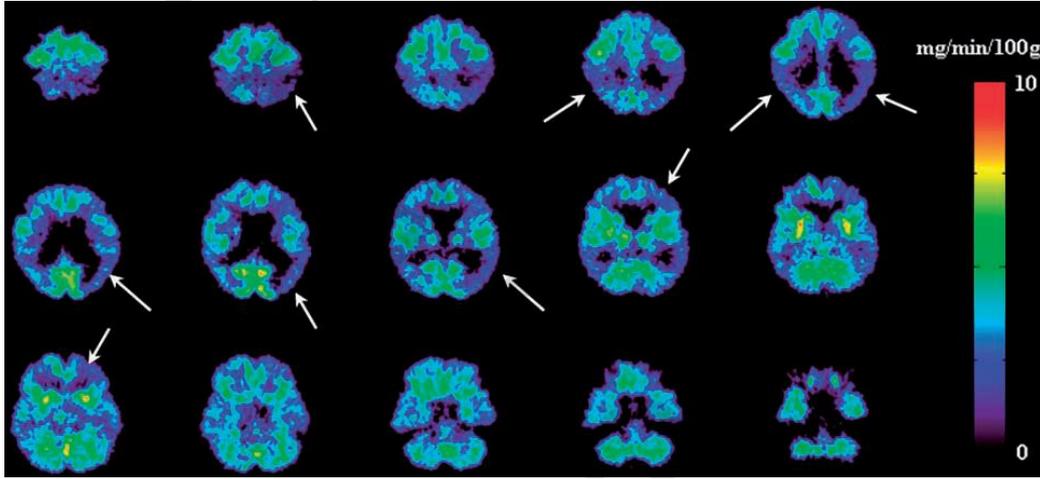
بما أن المناطق القشرية للمخ يكون بها تمثيل غذائي عالي للجلوكوز، فإن طريقة SUV تكون أقل قابلية للتطبيق على المخ. في العادة يتم استخدام دراسة حركية لقياس معدل التمثيل الغذائي للجلوكوز بدلاً من ذلك. يمكن تطبيق رسم باتلاك Patlak على أساس بكسل بعد بكسل (116)، مولداً صوراً بارامترية للـ  $K_i$ ، والتي تحسن تباين الصورة وتعطي نظرة مباشرة لاستهلاك الجلوكوز. إذا تم افتراض ثوابت حركية معتمدة على التجمع لكل مناطق المخ، فإنه يمكن استخدام دراسة استاتيكية مع طريقة المخطط الإشعاعي الآلي لتخمين الـ CMRGlc (انظر الجزء ٦،٢،١)، لتجنب اكتساب الصورة المطول.



الشكل رقم (٦،١٧) صور SUV للـ FDG-PET لكل الجسم . (a) المراحل الأولى في الـ NSCLC. (b) الاستجابة للعلاج. للحصول على معلومات أكثر عليك زيارة الموقع المصاحب <http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>.

القيم الكمية لل CMRGlc تعتمد أساساً على المساحة تحت منحنى دالة الدخل عند استخدام المخطط الإشعاعي الآلي. لذلك ؛ فإن دالة الدخل المعتمدة على التجمع يمكنها أن تقلل العدد المطلوب من عينات الدم أكثر من ذلك إلى اثنين فقط بدون التأثير على دقة الـ CMRGlc الشكل رقم (٦،١٨) يوضح صوراً للـ CMRGlc المستنتجة بطريقة المخطط الإشعاعي الآلي للدراسات العصبية للـ FDG-PET.

عدد من المناطق القشرية مثل الفصوص الجدارية والمجموعة القشرية في مؤخرة الرأس تم ملاحظتها مع نقص التمثيل الغذائي (المنطقة الزرقاء في الشكل رقم ٦،١٨)، بمعنى CMRGlc متناقص. التغير في القيم الكمية والخواص الشكلية للصور تتطابق مع مرض الزهايمر.



الشكل رقم (٦،١٨) صور بارامتريّة للـ rCMRGlc لدراسة عصبية باستخدام الـ FDG-PET. تم استنتاج دالة الدخل عن طريق الـ IF المعتمد على التجمع مع نقطتين للمعايرة. للحصول على معلومات أكثر عليك زيارة الموقع المصاحب

<http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>

#### (٦،٤،٤) الصور البارامتريّة لارتباط المستقبلات العصبية

إن الـ FDG ليس أثراً محدد للورم، والحالات الباثولوجية الأخرى مثل الالتهاب والعدوى قد يكون عالي الامتصاص الذي قد ينتج عنه خطأ موجب في تشخيص السرطان الآثار المحددة للمستقبلات توفر تصويراً كفاً لارتباط المستقبلات، مثلاً، لفحص الإعاقات العصبية. البحث المستمر في تطوير الآثار المحددة للمستقبلات لديها وعد عظيم للتقدم المستقبلي والتطبيق في التصوير الوظيفي.

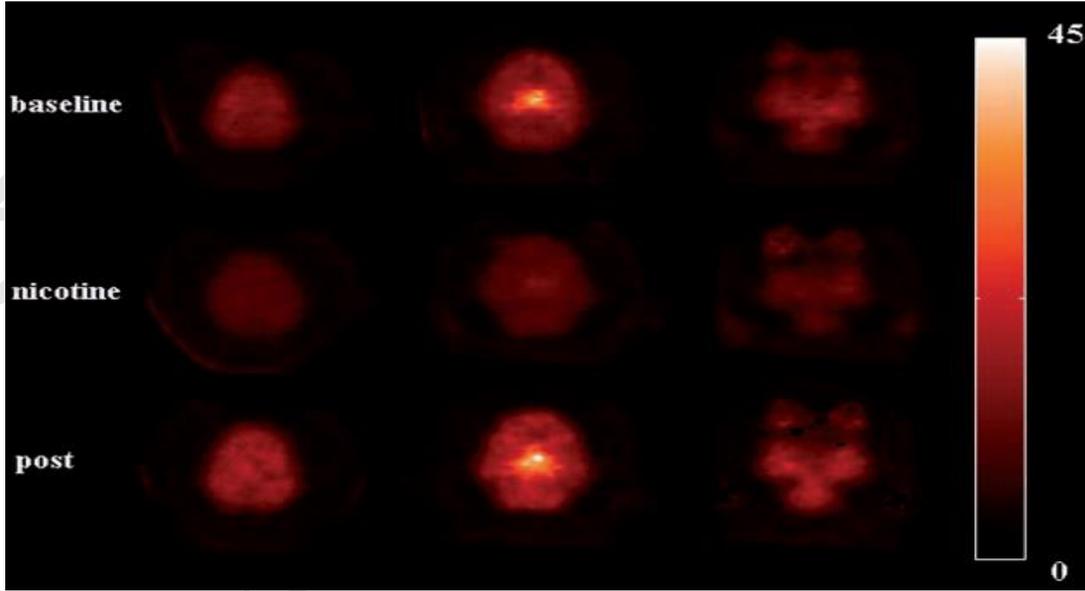
إن المستقبلات لها دور بارز في المخ. تصوير التوزيع، والكثافة، ونشاط المستقبلات يحقق فهماً لتشكيل الشبكات الوظيفية في المخ، والتي لا يمكن أن تتحقق عن طريق التصوير الهيكلي أو تصوير التدفق الدموي، والتمثيل الغذائي للأوكسجين والجلوكوز. لقد تم استخدام دراسات المستقبلات العصبية بكثرة لتقييم تأثيرات الأدوية

الجديدة على البشر من خلال مستقبلات محددة الهدف مثل ناقلات الدوبامين، ومستقبلات السيروتونين، والمستقبلات المسكارينية، والمستقبلات النكروتونية. الصور البارامترية للآثار المحددة الهدف تحسن من التشخيص المبكر وتقييم التقدم المرضى (119، 120). فمثلاً، الـ  $^{11}\text{C-PIB}$  والذي يكون مستهدفاً عند الترسيب النشوي، يبدي وعداً عظيماً في التشخيص الفرقي المبكر لمرض الزهايمر وفي كفاءة العلاج المستهدف للترسيب (121).

تستخدم الطرق التخطيطية عادة في توليد الصور البارامترية لدراسات المستقبلات المحددة نتيجة كفاءتها الحسابية وتحسينها النسبي للضوضاء. فمثلاً، في دراسة على البابون مع مستقبلات النيكوتين العصبي الأستيليكولين nAChRs، والمستخدمة في الإعاقات العصبية، فقد تم تطبيق طريقة لوجان لمعالجة بيانات الـ SPECT المعادة التشكيل. إن الأثر  $5\text{-}[^{123}\text{I}]\text{-iodo-A-85380}$  عبارة عن أثر محدد للـ nAChRs. الصور البارامترية المقابلة للـ  $V_d$  موضحة في الشكل رقم (٦،١٩). صور الخط القاعدي (السهم العلوي) توضح قيم عليا للـ  $V_d$  في المهاد المخية، والتي وجد أنها تكون غنية بمستقبلات الـ nAChRs. بعد حقن جرعة مزمنة من النيكوتين بأسبوعين، لم يلاحظ امتصاص في المهاد المخية (السهم الأوسط) نتيجة أن التركيز الأكبر للنيكوتين المحقون يمنع ارتباط الأثر. لقد لوحظت زيادة كبيرة في  $V_d$  في المهاد المخية (السهم الأسفل) بعد انتهاء حقن النيكوتين كنتيجة للتنظيم العالي للـ nAChRs الناتج من التعرض للنيكوتين.

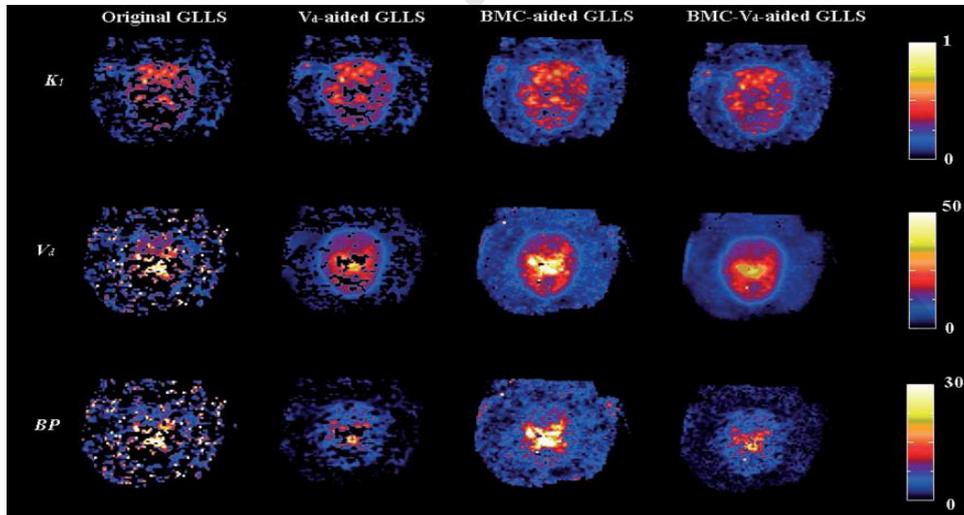
بالإضافة للطرق التخطيطية، فقد تم تطبيق عدد من الطرق الأخرى على دراسات المستقبلات العصبية، بما في ذلك طريقة الـ LLS. فمثلاً، طريقة الـ GLLS وطرق الـ GLLS المحسنة لنموذج الحجيرات الثلاث والأربعة معاملات يمكنها أن تولد تزامنياً صوراً بارامترية للمعاملات المتعددة من بيانات الـ nAChRs. الشكل رقم (٦،٢٠) يوضح الصور البارامترية للـ  $K_1$  و  $V_d$  و BP.

في الشكل رقم (٦،٢٠)، الفوكسل التي ليس لها توقع معدل فسيولوجي ثابت (ثابت معدل سالب أو أكبر من الواحد)، تم وضعها تساوي صفراً. الـ GLLS الأصلية تعاني من عدد كبير من المواءمة غير الناجحة نتيجة المستوى العالي من الضوضاء في الـ SPECT (العمود الأول). المعرفة المقدمة للـ  $V_d$  تحسن في الحقيقة من الاعتمادية للصور البارامترية مع الصور الأقل نعومة للـ  $V_d$  والـ BP (العمود الثاني). على الرغم من ذلك، فإن جزءاً معقولاً من الفوكسلات لازال لا يمكن مواءمته بنجاح إن إعادة العينة التمهيدية تحفز الـ GLLS المساعد بالـ BMC للتخلص من المواءمات غير الناجحة حتى في بيانات الـ SPECT مع الضوضاء (العمود الثالث) إن حدود الـ GLLS المساعد بالـ BMC هو المغالاة في تقدير الـ  $V_d$  والـ BP نتيجة أن إعادة العينة للـ BMC تفضل المنحنيات التمهيدية مع الـ  $V_d$  الأعلى. إن طريقة الـ  $V_d\text{-BMC}$  تحسن اعتمادية الـ GLLS للـ SPECT، كما هو موضح في العمود الرابع للـ  $K_1$  و  $V_d$  و BP.



الشكل رقم (٦،١٩) الصور البارامترية للـ  $V_d$  لحالة الخط القاعدي، وغرس النيكوتين ، وبعد حقن النيكوتين على التوالي. الصور الوسطى في كل صف تبين الوضع الطبيعي ، والانسداد ، وزيادة تنظيم للـ nAChRs على التوالي. للحصول على معلومات أكثر

عليك زيارة الموقع المصاحب <http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>



الشكل رقم (٦،٢٠) الصور البارامترية لمعدل التدفق الداخلى ،  $K_1$  ، والتوزيع الحجمى :  $V_d = K_1/k_2(1+k_3/k_4)$  ، واحتمال الترابط  $BP = K_1k_3/k_2k_4$ . قيم الفوكسيل والتي ليس لها توقعات معدل ثابت. (معدل ثابت سالب أو أكبر من الواحد) تم وضعها تساوى صفراً.

للحصول على معلومات أكثر عليك زيارة الموقع المصاحب <http://books.elsevier.com/companions/9780123735836>.

## (٦،٥) الملخص

الصور البارامترية المستنتجة من دراسات الأثر تمكن من التخمين الكمي للعمليات الفسيولوجية والكيميائية الحيوية في الأجسام الحية. إن التصوير الوظيفي لا يحقق فقط معلومات فريدة تتعلق بالعمليات الفسيولوجية داخل الجسم ولكنها تكون أيضا قادرة على استنتاج معاملات كمية وظيفية يمكن استخدامها في تشخيص الإعاقات، وتقييم العلاج، وأيضا تقييم أداء الأدوية الجديدة. إن عملية تخمين المعاملات تشتمل في العادة على نموذج حركي يلخص العملية الفسيولوجية المعقدة ويصف توزيع الأثر في النسيج.

لقد تم شرح بعض الطرق الرئيسية للتصوير البارامترية في هذا الفصل مع نماذج حركية للأثر للتدفق الدموي، والتمثيل الغذائي للجلوكوز، ودراسات المستقبلات العصبية. يمكن اختيار الطرق المناسبة لتخمين المعاملات تبعا للأثر، والنموذج الحركي، وفترة المسح. الطرق الغير تدخلية، التي تتجنب أخذ العينات المستمر والتدخل للدم، تم أيضا تغطيتها. لقد تم تقديم أمثلة على الصور البارامترية للتدفق الدموي، واستهلاك الأوكسجين، والتمثيل الغذائي للجلوكوز، ودراسات ارتباط المستقبلات العصبية لكل من التطبيقات العلاجية والبحثية.

مع تطوير أى واحد من الآثار التي تهدف إلى مستقبلات محددة، فإن الطرق المتاحة لتخمين هذه المعاملات ستحتاج إلى التحقق من صحتها للعمليات الفسيولوجية الجديدة. سيتم تطوير طرق مبتكرة للتعامل مع حركية الآثار الجديدة ولتحقيق صور بارامترية أكثر اعتمادية لهذه الآثار المطورة، ومازالت العمليات الفسيولوجية المركبة تضع تحديا لطرق التصوير البارامترية.

## (٦،٦) تمارين

- ١ - اذكر الفرق بين التصوير الهيكلي والتصوير الوظيفي.
- ٢ - لماذا يكون من المفروض أن الـ SUV يتناسب مع معدل التمثيل الغذائي للجلوكوز؟ ما هي الشروط الضرورية في هذه الحالة ؟
- ٣ - اذكر معادلة رسم لوجان Logan لنموذج من حجيرتين ومعاملين. لاحظ أن:  $Vd=K_1/k_2$ .
- ٤ - اذكر لماذا تستطيع طريقة الـ GLLS أن تحقق تخميناً غير منحاز بالمقارنة بطريقة الـ LLS.
- ٥ - اذكر أو عدد طرق دوال الدخل الرئيسية غير التدخلية وقارن بين مزاياها وحدودها.

## (٦،٧) المراجع

1. T. Beyer et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med.* 41:1369–1379, 2000.
2. J. S. Karp et al. Benefit of time-of-flight information for whole-body FDG PET. *J. Nucl. Med.* 47(suppl):529, 2006.
3. P. Almeida et al. Absolute quantitation of iodine-123 epidepride kinetics using single-photon emission tomography: Comparison with carbon-11 epidepride and positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* 26:1580–1588, 1999.
4. D. H. S. Silverman. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J. Nucl. Med.* 45:597–607, 2004.
5. J. J. Pekar. A brief introduction to functional MRI. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 35:24–26, 2006.
6. C. Burger and A. Buck. Requirements and implementation of a flexible kinetic modeling tool. *J. Nucl. Med.* 38:1818–1823, 1997.
7. S.-C. Huang and M. E. Phelps. Principles of tracer kinetic modeling in positron emission tomography and autoradiography. In *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. 287–346. Raven Press, 1986.
8. S.-C. Huang et al. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am. J. Physiol.* 238:E69–E82, 1980.
9. S. Eberl. Quantitative Physiological Parameter Estimation from Dynamic Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Sydney, Australia: University of New South Wales, 2000.
10. Z. Zhang. Parameter estimation techniques: A tutorial with application to conic fitting. *Image and Vision Computing Journal*. 15:59–76, 1997.
11. S. S. Kety. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.* 3:1–41, 1951.
12. S. S. Kety. Measurement of local blood flow by the exchange of an inert, divisible substance. *Methods Med. Res.* 8:228–236, 1960.
13. M. L. Johnson and L. M. Faunt. Parameter estimation by least-squares methods. *Methods Enzymol.* 210:1–37, 1992.
14. R. Fletcher. *Practical Methods of Optimization*. John Wiley & Sons, 1981.
15. W. H. Press et al. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. 2nd ed. Cambridge University Press, 1992.
16. R. E. Carson. Parameter estimation in positron emission tomography. In *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. Raven Press. 347–390, 1986.
17. M. Ichise, J. H. Meyer, and Y. Yonekura. An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J. Nucl. Med.* 42:755–763, 2001.
18. A. A. Lammertsma et al. Accuracy of the oxygen-15 steady-state technique for measuring rCBF and rCMRO<sub>2</sub>. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1(suppl):S3–S4, 1981.
19. E. Meyer and Y. L. Yamamoto. The requirement for constant arterial radioactivity in the C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> steady-state blood flow model. *J. Nucl. Med.* 25:455–460, 1984.
20. J. A. Correia et al. Analysis of some errors in the measurement of oxygen extraction and oxygen consumption by the equilibrium inhalation method. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5:591–599, 1985.
21. K. Wienhard. Measurement of glucose consumption using [18F]fluorodeoxyglucose. *Methods*. 27:218–225, 2002.
22. M. Reivich et al. Glucose metabolic rate kinetic model parameter determination in humans: The lumped constants and rate constants for [18F]fluorodeoxyglucose and [11C]deoxyglucose. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5:179–192, 1985.
23. G. D. Hutchins et al. Alternative approach to single-scan estimation of cerebral glucose metabolic rate using glucose analogs with particular application to ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 4:35–40, 1984.
24. R. A. Brooks. Alternative formula for glucose utilization using labeled deoxyglucose. *J. Nucl. Med.* 23:583–539, 1982.
25. C. M. Clark, E. W. Grochowski, and W. Ammann. A method for comparing different procedures of estimating regional glucose metabolism using fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J. Nucl. Med.* 33:157–160, 1992.

26. C. G. Rhodes et al. In vivo disturbance of the oxidativemetabolism of glucose in human cerebral gliomas. *Ann.Neurol.* 14:614–626, 1983.
27. S.-C. Huang. Anatomy of SUV. *Nucl. Med. Biol.* 27:643–646, 2000.
28. P. Lindholm et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer—A PET study. *J. Nucl. Med.* 34:1–6, 1993.
29. J. W. Keyes Jr. SUV: Standard uptake or silly useless value. *J. Nucl. Med.* 36:1836–1839, 1995.
30. K. R. Zasadny and R. L. Wahl. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[Fluorine-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with body weight and a method for correction. *Radiology.* 189:847–850, 1993.
31. C. K. Kim et al. Standardized uptake values of FDG: Body surface area correction is preferable to body weight correction. *J. Nucl. Med.* 35:164–167, 1994.
32. S.-C. Huang, R. E. Carson, and M. E. Phelps. Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: a general input technique. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2:99–108, 1982.
33. S.-C. Huang et al. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and 15O-water. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3:141–153, 1983.
34. D. Feng et al. Techniques for functional imaging. In C. T. Leondes and D. Feng (Eds.). *Medical Imaging Systems Techniques and Applications.* Gordon and Breach Science Publishers. 85–145, 1997.
35. N. M. Alpert et al. Strategy for the measurement of regional cerebral blood flow using short-lived tracers and emission tomography. *J. Nucl. Med.* 4:28–34, 1984.
36. R. E. Carson, S.-C. Huang, and M. V. Green. Weighted integration method for local cerebral blood flow measurements with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6:245–258, 1986.
37. T. Yokoi et al. A new approach of weighted integration technique based on accumulated image using dynamic PET and H<sub>2</sub><sup>15</sup>O. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11:492–501, 1991.
38. H. Iida et al. Effect of real-time weighted integration system for rapid calculation of functional images in clinical positron emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 14:116–121, 1995.
39. D. Feng et al. An evaluation of the algorithms for determining local cerebral metabolic rates of glucose using positron emission tomography dynamic data. *IEEE Trans. Med. Imaging* 14:697–710, 1995.
40. S. R. Meikle et al. Pharmacokinetic assessment of novel anti-cancer drugs using spectral analysis and positron emission tomography: a feasibility study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 42:183–193, 1998.
41. V. J. Cunningham and T. Jones. Spectral analysis of dynamic PET studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 13:15–23, 1993.
42. F. Turkheimer et al. The use of spectral analysis to determine regional cerebral glucose utilization with positron emission tomography and [18F]fluorodeoxyglucose: Theory, implementation, and optimization procedures. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 14:406–422, 1994.
43. J. Matthews et al. The direct calculation of parametric images from dynamic PET data using maximum likelihood iterative reconstruction. *Physics Med. Biol.* 42:1155–1173, 1997.
44. C. S. Patlak, R. G. Blasberg, and J. D. Fenstermacher. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3:1–7, 1983.
45. C. S. Patlak and R. G. Blasberg. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data: Generalizations. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5:584–590, 1985.
46. K. Wienhard et al. Estimation of local cerebral glucose utilization by positron emission tomography of [18F]2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: A critical appraisal of optimization procedures. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5:115–125, 1985.
47. J. Logan et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:740–747, 1990.
48. J. Logan et al. Effects of blood flow on [11C]raclopride binding in the brain: model simulations and kinetic analysis of PET data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 14:995–1010, 1994.
49. T. Yokoi et al. A new graphic plot analysis for cerebral blood flow and partition coefficient with iodine-123-iodoamphetamine and dynamic SPECT validation studies using oxygen-15-water and PET. *J. Nucl. Med.* 34:498–505, 1993.
50. W. D. Heiss et al. *Atlas of Positron Emission Tomography of the Brain.* Springer-Verlag, 1985.
51. D. Feng et al. An unbiased parametric imaging algorithm for nonuniformly sampled biomedical system parameter estimation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 15:512–518, 1996.

52. D. Feng, Z. Wang, and S.-C. Huang. A study on statistically reliable and computationally efficient algorithms for generating local cerebral blood flow parametric images with positron emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 12:182–188, 1993.
53. K. Chen et al. Generalized linear least-squares method for fast generation of myocardial blood flow parametric images with N-13 ammonia PET. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 17:236–243, 1998.
54. H.-C. Choi et al. Fast parametric imaging algorithm for dual-input biomedical system parameter estimation. *Comput. Methods Programs Biomed.* 81:49–55, 2006.
55. L. Wen et al. Improved generalized linear least squares algorithms for generation of parametric images from dynamic SPECT. *J. Nucl. Med.* 47(suppl):61, 2006.
56. H.-C. Choi et al. Methods for improving reliability of GLLS for parametric image generation. Presented at 6<sup>th</sup> IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems, Reims, France, 2006.
57. L. Wen et al. Effect of reconstruction and filtering on kinetic parameter estimation bias and reliability for dynamic SPECT: A simulation study. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 52:69–78, 2005.
58. L. Wen, S. Eberl, and D. Feng. Enhanced parameter estimation with GLLS and the Bootstrap Monte Carlo method for dynamic SPECT. Presented at 28<sup>th</sup> IEEE EMBS Annual International Conference, 2006.
59. M. E. Kamasak et al. Direct reconstruction of kinetic parameters images from dynamic PET data. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24:636–650, 2005.
60. R. H. Huesman et al. Kinetic parameter estimation from SPECT cone-beam projection measurements. *Physics Med. Biol.* 43:973–982, 1998.
61. D. J. Kadmas and G. T. Gullberg. A maximum a posteriori algorithm for the reconstruction of dynamic SPECT data. Presented at IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1998.
62. G. T. Gullberg et al. Dynamic cardiac single-photon emission computed tomography. In *Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*. Mosby-Year Book Inc. 137–187, 1998.
63. M. E. Phelps et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-Xuoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann. Neurol.* 6:371–388, 1979.
64. S. S. Gambhir et al. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and Xuorine-18 deoxyglucose. *J. Nucl. Med.* 30:359–366, 1989.
65. H. Iida et al. Use of the left ventricular time-activity curves as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 33:1669–1677, 1992.
66. K.-P. Lin et al. Correction of spillover radioactivities for estimation of the blood time-activity curve from the image LV chamber in cardiac dynamic FDG PET studies. *Physics Med. Biol.* 40:629–642, 1995.
67. L. D. Wahl, M. C. Asselin, and C. Nahmias. Regions of interest in the venous sinuses as input functions for quantitative PET. *J. Nucl. Med.* 40:1666–1675, 1999.
68. T. Ohtake et al. Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs. *J. Nucl. Med.* 32:1432–1438, 1991.
69. G. Germano et al. Use of the abdominal aorta for arterial input function determination in hepatic and renal PET studies. *J. Nucl. Med.* 33:613–620, 1992.
70. V. Dhawan et al. Quantitative brain FDG/PET studies using dynamic aortic imaging. *Physics Med. Biol.* 39:1475–1487, 1994.
71. K. Chen et al. Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-Xuoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 18:716–723, 1998.
72. M. Liptrot et al. Cluster analysis in kinetic modelling of the brain: a noninvasive alternative to arterial sampling. *Neuroimage.* 21:483–493, 2004.
73. D. Feng et al. A technique for extracting physiological parameters and the required input function simultaneously from PET image measurements: Theory and simulation study. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 1:243–254, 1997.
74. K. P. Wong et al. Simultaneous estimation of physiological parameters and the input function—In vivo PET data. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 5:67–76, 2001.
75. J. Logan et al. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16:834–840, 1996.
76. R. N. Gunn et al. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 6:279–287, 1997.

77. A. A. Lammertsma and S. P. Hume. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4:153–158, 1996.
78. Y. Wu and R. E. Carson. Noise reduction in the simplified reference tissue model for neuroreceptor functional imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22:1440–1452, 2002.
79. J. Logan. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl. Med. Biol.* 27:661–670, 2000.
80. M. Ichise et al. Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J. Nucl. Med.* 37:513–520, 1996.
81. M. Ichise et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: Application to [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23:1096–1112, 2003.
82. S. Takikawa et al. Noninvasive quantitative X-ray deoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve. *Radiology.* 188:131–136, 1993.
83. S. Eberl et al. Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies. *Eur. J. Nucl. Med.* 24:299–304, 1997.
84. K. Wakita et al. Simplification for measuring input function of FDG PET: investigation of 1-point blood sampling method. *J. Nucl. Med.* 41:1484–1490, 2000.
85. T. Tsuchida et al. Noninvasive measurement of cerebral metabolic rate of glucose using standardized input function. *J. Nucl. Med.* 40:1441–1445, 1999.
86. T. Shiozaki et al. Noninvasive estimation of FDG input function for quantification of cerebral metabolic rate of glucose: optimization and multicenter evaluation. *J. Nucl. Med.* 41:1612–1618, 2000.
87. D. Feng, S.-C. Huang, and X. Wang. Models for computer simulation studies of input functions for tracer kinetic modeling with positron emission tomography. *Int. J. Biomed. Comput.* 32:95–110, 1993.
88. D. Feng. Information technology applications in biomedical functional imaging. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 3:221–230, 1999.
89. D. Feng, X. Wang, and H. Yan. A computer simulation study on the input function sampling schedules in tracer kinetic modeling with positron emission tomography (PET). *Comput. Methods Programs Biomed.* 45:175–186, 1994.
90. K. Hirao et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage.* 28:1014–1021, 2005.
91. R. C. Knowlton et al. Ictal SPECT analysis in epilepsy—Subtraction and statistical parametric mapping techniques. *Neurology.* 63:10–15, 2004.
92. J. M. Mountz, H. G. Liu, and G. Deutsch. Neuroimaging in cerebrovascular disorders: measurement of cerebral physiology after stroke and assessment of stroke recovery. *Semin. Nucl. Med.* 33:56–76, 2003.
93. N. Shuke et al. Demonstration of positional posterior circulation cerebral ischemia on cerebral blood flow SPECT. *Clin. Nucl. Med.* 26:559–560, 2001.
94. H. Iida et al. Noninvasive quantification of cerebral blood flow using oxygen-15-water and a dual-PET system. *J. Nucl. Med.* 38:1789–1798, 1998.
95. D. A. Sivaratnam, R. O. Bonow, and V. Kalish. Assessment of myocardial viability in dysfunctional myocardium. In P. J. Ell and S. S. Gambhir (Eds.). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Vol. 2. 3rd ed. Churchill Livingstone. 1159–1170, 2004.
96. R. H. J. A. Slart et al. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 22: 2006.
97. J. Nuyts et al. Three-dimensional correction for spillover and recovery of myocardial PET images. *J. Nucl. Med.* 37:767–774, 1996.
98. M. R. Mansoor and G. V. Heller. Gated SPECT imaging. *Semin. Nucl. Med.* 24:271–278, 1999.
99. N. Hattori et al. Accuracy of a method using short inhalation of <sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> for measuring cerebral oxygen extraction fraction with PET in healthy humans. *J. Nucl. Med.* 45:765–770, 2004.
100. R. S. Frackowiak et al. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using <sup>15</sup>O and positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomog.* 4:727–736, 1980.
101. A. A. Lammertsma and T. Jones. Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain: 1. Description of the method. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3:416–424, 1983.

102. W. R. Martin, W. J. Powers, and M. E. Raichle. Cerebral blood volume measured with inhaled C15O and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 7:421–426, 1987.
103. M. A. Mintun et al. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 25:177–187, 1984.
104. H. Iida, T. Jones, and S. Miura. Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 34:1333–1340, 1993.
105. M. Shidahara et al. Evaluation of a commercial PET tomography-based system for the quantitative assessment of rCBF, rOEF and rCMRO<sub>2</sub> by using sequential administration of 15O-labeled compounds. *Ann. Nucl. Med.* 16:317–327, 2002.
106. N. Kudomi et al. Rapid quantitative measurement of CMRO<sub>2</sub> and CBF by dual administration of 15O-labeled oxygen and water during a single PET scan—A validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 25:1209–1224, 2005.
107. M. Brown et al. Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate. *Circulation* 76:687–696, 1987.
108. J. J. Armbrecht et al. Regional myocardial oxygen consumption determined noninvasively in humans with [1-11C]acetate and dynamic positron tomography. *Circulation.* 80:864–872, 1989.
109. H. Ukkonen et al. Use of [11C]acetate and [15O]O<sub>2</sub> PET for the assessment of myocardial oxygen utilization in patients with chronic myocardial infarction. *Eur. J. Nucl. Med.* 28:334–339, 2001.
110. P. G. Camici et al. Positron emission tomography. In P. J. Ell and S. S. Gambhir (Eds.), *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. Churchill Livingstone. 2:1075–1091, 2004.
111. H. Iida et al. Noninvasive quantification of regional myocardial metabolic rate of oxygen by use of 15O<sub>2</sub> inhalation and positron emission tomography: Theory, error analysis, and application in humans. *Circulation.* 94:792–807, 1996.
112. G. J. Kelloff, J. M. Hoffman, and B. Johnson. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin. Cancer Res.* 11:2785–2808, 2005.
113. J. Guo et al. In vitro proton magnetic resonance spectroscopic lactate and choline measurements, 18F-FDG uptake, and prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *J. Nucl. Med.* 45:1334–1339, 2004.
114. J. F. Vansteenkiste et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on 18F-FDG PET scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *J. Clin. Oncol.* 17:3201–3206, 1999.
115. I. Brink et al. Small cell lung cancer (SCLC): Glucose metabolism and prognostic significance. *J. Nucl. Med.* 47(suppl):163–164, 2006.
116. C. J. Hoekstra et al. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: An overview of different analytical methods. *Eur. J. Nucl. Med.* 27:731–743, 2000.
117. J. Passchier et al. On the quantification of [18F]MPPF binding to 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the human brain. *J. Nucl. Med.* 42:1025–1031, 2001.
118. W. D. Heiss and K. Herholz. Brain receptor imaging. *J. Nucl. Med.* 47:302–312, 2006.
119. A. van Waard. Measuring receptor occupancy with PET. *Current Pharm. Des.* 6:1593–1610, 2000.
120. C.-M. Lee and L. Farde. Using positron emission tomography to facilitate CNS drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 27:310–315, 2006.
121. C. C. Rowe et al. Visual analysis of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 47(suppl):75, 2006.