



รายงานการวิจัย  
ทุนงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี พ.ศ. ๒๕๖๑  
ประเภท โครงการวิจัยประยุกต์

หัวข้อ

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของภาพถ่ายสเปคสำหรับการประเมินโรคลมชัก  
Integration of mathematical model in SPECT imaging for  
epilepsy evaluation

ทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้ ประเภทเงินอุดหนุนการวิจัยจากรัฐบาล

GB-A\_61\_006\_30\_02

ผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน

หัวหน้าโครงการวิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร.ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี

อาจารย์ผู้วิจัยร่วม

(คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล สลิวังค์

อาจารย์ผู้วิจัยร่วม

(คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี)

# สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement) ที่ระบุการรับทุนอุดหนุนการวิจัย.....	4
บทความที่เผยแพร่ในวารสารวิชาการนานาชาติ	
การนำเสนอผลงานวิชาการระดับนานาชาติ	
การนำเสนอผลงานวิชาการระดับชาติ	
ผลผลิตอื่นๆ.....	5
รางวัลทางวิชาการ	
บุคลากรผู้เข้าร่วมโครงการ	
บัณฑิตศึกษาผู้เข้าร่วมโครงการ	
นิสิตแพทย์ประจำบ้านผู้เข้าร่วมวิจัย	
อาจารย์ผู้เข้าร่วมวิจัย	
บทคัดย่อภาษาไทย.....	7
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	7
บทนำ (Introduction).....	8
วัตถุประสงค์ (Objectives).....	9
วิธีดำเนินการวิจัย (Materials & Methods).....	9
การคำนวณปริมาณการจับของสารเภสัชรังสีในเนื้อเยื่อสมอง	
การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ในผู้ป่วยโรคลมชัก	
การวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์	
ผลการวิจัย (Results).....	13
การวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ Transfer rate constant ( $K_i$ )	
ผลเฉลยเชิงตัวเลขของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในผู้ป่วยโรคลมชัก	
แบบจำลองจลนศาสตร์สำหรับการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ในสมองตามช่วงเวลาของการดูดซึม	
อภิปราย/วิจารณ์ (Discussion).....	21
สรุปและเสนอแนะเกี่ยวกับการวิจัย	
ประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลงานวิจัย	
บรรณานุกรม (Bibliography).....	23
ประวัตินักวิจัยและคณะ.....	24
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน	หัวหน้าโครงการวิจัย
รองศาสตราจารย์ ดร.ศักดิ์กันัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี	อาจารย์ผู้วิจัยร่วม
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล สลึงค์	อาจารย์ผู้วิจัยร่วม
ภาคผนวก (Appendix).....	33

## สารบัญภาพและตาราง (List of Illustrations)

ภาพที่ 1. ตัวอย่างการวาดขอบเขตของสมองในภาพสเปคโตรแกรม Osirix.....	10
ภาพที่ 2. ตัวอย่างการถ่ายภาพสมองผู้ป่วยโรคลมชักด้วยเครื่องสเปคซีที ยี่ห้อ GE รุ่น Discovery 670 ที่สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย.....	10
ภาพที่ 3. แสดงกลไกการเปลี่ยนแปลงของสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ในสมอง.....	11
ภาพที่ 4. แสดงค่า %Uptake ของสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ในเนื้อเยื่อสมองของผู้ป่วยแต่ละราย.....	13
ภาพที่ 5 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยคนที่ 1 .....	18
ภาพที่ 6 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยคนที่ 2 .....	18
ภาพที่ 7 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยคนที่ 3.....	19
ภาพที่ 8 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยคนที่ 4.....	19
ภาพที่ 8 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยคนที่ 5.....	20
ภาพที่ 10 แสดง TAC การดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 15 ราย ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 60 นาที .....	20
ภาพที่ 11 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยโรคลมชักเฉลี่ย ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที.....	21
ภาพที่ 12 กราฟการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ของผู้ป่วยโรคลมชักโดยเฉลี่ย ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 นาที โดยที่เส้นสีน้ำเงินหมายถึงผลรวมของ Ce และ Cm .....	21
ตารางที่ 1. แสดงค่าเริ่มต้นของแบบจำลอง.....	12
ตารางที่ 2. ค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลอง.....	12
ตารางที่ 3. แสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 15 ราย.....	14
ตารางที่ 4 แสดงค่า transfer rate constant ของผู้ป่วยแต่ละรายและค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคลมชัก	15
ตารางที่ 5 แสดงค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ของผู้ป่วยโรคลมชัก 15 ราย.....	16
ตารางที่ 6 แสดงค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยของผู้ป่วยโรคลมชัก.....	21

## กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement) ที่ระบุการรับทุนอุดหนุนการวิจัย

### บทความที่เผยแพร่ในวารสารวิชาการนานาชาติ จำนวน - บทความ

ไม่มี

### บทความที่รอการเผยแพร่ในวารสารวิชาการนานาชาติ จำนวน 1 บทความ

- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Onwana J, Chongpison Y, Rakvongthai Y, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET brain imaging for early stage detection of Parkinson's disease (In preparation to submit in the Journal of Nuclear Medicine)

### การนำเสนอผลงานวิชาการระดับนานาชาติ จำนวน 5 เรื่อง

- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease. The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (JSRT), April 12-15, 2018, Pacifico Yokohama, Japan.
- Yarnvitayalert P, Saleewong T, Khamwan K and Bongsebandhu-phubhakdi S. Kinetic model of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD absorption in brain for epilepsy patients and stability analysis. The 12<sup>th</sup> AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, July 5-9, 2018, Taipei, Taiwan.
- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. The pharmacokinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging for early Parkinson's disease. Connexion Conference & Event Centre (CCEC), 11-14 November 2018, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Chamnan P, Thinka Y, and Khamwan K. Determination of patient doses from  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT imaging in prostate cancer patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital; การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีเทคนิคแห่งประเทศไทย ร่วมกับการประชุมรังสีเทคนิคภาคพื้นเอเชีย ตะวันออกเฉียงใต้ ปี 2562 ณ โรงแรมแอมบาสเตอร์ สุขุมวิท กรุงเทพฯ วันที่ 24-26 เมษายน 2562
- Yarnvitayalert P, Saleewong T, Khamwan K and Bongsebandhu-phubhakdi S. Mathematical model of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD diffusion in brain for epileptic patients. The 2019 International Conference on Engineering, Science, and Industrial Applications (ICESI), 22-24 August 2019, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan.

### การนำเสนอผลงานวิชาการระดับชาติ จำนวน 3 เรื่อง

- Sanguansuttigul P, Saleewong T, Suksai S, Khamwan K, and Bongsebandhu-phubhakdi S, "The kinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET imaging correlated to brain structures: A case study on Parkinson's disease", The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting in Mathematics (AMM 2017), Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, June 2-4, 2017.

- นางสาวณัฐชยา รตะสุขารมย์, นายวสุรัตน์ ขำภาชี, นางสาวเสาวนีย์ จิตรศิลป์ฉายากุล, อาจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน, อาจารย์ ดร.ธีระพล สลิ่งศ์ และ รองศาสตราจารย์ ดร.ศกนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี A Mathematical model of radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) therapy in papillary thyroid carcinoma using SPECT/CT imaging analysis. The 7<sup>th</sup> Undergraduate in Applied Mathematics Conference (UAMC 2018) วันที่ 28 เมษายน 2561 ณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ จังหวัดนครปฐม
- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease. The Thai Medical Physicists Society Annual Meeting, 2019, วันที่ 24-26 มกราคม 2562 ณ โรงแรมพูลแมนพัทยา จังหวัดชลบุรี (Oral presentation)

## ผลผลิตอื่นๆ

### รางวัลทางวิชาการ จำนวน 4 รางวัล

- รางวัลชนะเลิศ โล่รางวัลและทุนการศึกษา จากการนำเสนอแบบบรรยาย ในการประชุม UAMC 2018 “ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์สำหรับสารรังสีไอโอดีน  $^{131}\text{I}$  เพื่อการรักษาเมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิดพาลิลารีด้วยการวิเคราะห์ภาพฉาย SPECT/CT; A Mathematical Model of Radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) Therapy in Papillary Thyroid Carcinoma using SPECT/CT Imaging Analysis” นางสาวณัฐชยา รตะสุขารมย์, นายวสุรัตน์ ขำภาชี, นางสาวเสาวนีย์ จิตรศิลป์ฉายากุล, อาจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน, อาจารย์ ดร.ธีระพล สลิ่งศ์ และ รองศาสตราจารย์ ดร.ศกนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี และ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- รางวัลชนะเลิศ Best presentation สาขา Imaging จากการนำเสนอแบบบรรยาย ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาพันธ์นักฟิสิกส์การแพทย์แห่งภาคพื้นเอเชีย-โอเชียเนีย AOCMP 2018 ครั้งที่ 18 ณ กรุงกัวลาลัมเปอร์ ประเทศมาเลเซีย; Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. The pharmacokinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging for early Parkinson's disease.
- รางวัลชนะเลิศ Excellent Presentation สาขา Nuclear Medicine เรื่อง “Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease” จากการนำเสนอแบบบรรยาย ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมนักฟิสิกส์การแพทย์ไทย วันที่ 24-26 มกราคม 2562 ณ โรงแรมพูลแมนพัทยา จังหวัดชลบุรี; Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease.
- รางวัล International Scholarship การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมรังสีเทคนิคประเทศญี่ปุ่น ครั้งที่ 74 วันที่ 12-15 เมษายน 2561 ณ เมืองโยโกฮาม่า ประเทศญี่ปุ่น; Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease.

## บุคลากรผู้เข้าร่วมโครงการ

### บัณฑิตศึกษาผู้เข้าร่วมโครงการ จำนวน 4 คน

นางสาวปณัฏฐพร สงวนสุทธิกุล	ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ระดับปริญญาเอก ชั้นปีที่ 1
นางสาวจากรวรรณ อ่อนวรรณะ	สาขาวิชาวิศวกรรมชีวเวช คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระดับปริญญาเอก ชั้นปีที่ 2
นางสาววิรัชพัชร บุรีชัชวณศิริ	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระดับปริญญาโท ชั้นปีที่ 2
นางสาวพนิตวีร์ ญาณวิทยาเลิศ	ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ระดับปริญญาโท ชั้นปีที่ 1

### นักศึกษาผู้เข้าร่วมโครงการ จำนวน 5 คน

- น.ส.ญาศุมนกชนธ์ ถิ่นการ
  - น.ส.ปวีณณัฐ ชำนาญ
  - นางสาวณัฐชยา รตะสุขารมย์
  - นายวสุรัตน์ ขำภาษี
  - นางสาวเสาวนีย์ จิตรศิลป์ฉายากุล
- |  |
|--|
| ภาควิชารังสีเทคนิคและฟิสิกส์ทางการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ชั้นปีที่ 4 |
| ภาควิชารังสีเทคนิคและฟิสิกส์ทางการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ชั้นปีที่ 4 |
| ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ชั้นปีที่ 4       |
| ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ชั้นปีที่ 4       |
| ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ชั้นปีที่ 4       |

### แพทย์ประจำบ้านผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 1 คน

นายแพทย์คานัน สุขพระคุณ แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา

### อาจารย์ผู้เข้าร่วมวิจัย 5 คน

รองศาสตราจารย์ ดร.ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี	ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล สลึงค์	ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.โยธิน รักวงษ์ไทย	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อาจารย์ พญ.เมธินี ฉันทาศิตย์	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อาจารย์ ดร.ยุดา จองพิศาล	ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทคัดย่อภาษาไทย

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่เกิดจากความผิดปกติของกระแสไฟฟ้าในสมอง ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหาต่อครอบครัวและสังคมรวมถึงการดำเนินชีวิตประจำวัน เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยมีอาการชัก ร่างกายเกร็ง กระตุกไม่สามารถควบคุมร่างกายได้ภายใต้อำนาจจิตใจได้ ปัจจุบันมีวิธีวินิจฉัยและรักษาโรคลมชักโดยแพทย์จะทำการตรวจภาพสมองด้วยสเปกเพื่อพิจารณาจุดกำเนิดชัก ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการฉีดสารเภสัชรังสี  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เพื่อให้สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมในสมองและสามารถถ่ายภาพสเปกเพื่อพิจารณาจุดกำเนิดชักได้ ในการศึกษาวิจัยนี้จึงได้ทำการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองตามช่วงการดูดซึมของผู้ป่วยโรคลมชัก โดยทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชักจากภาพถ่ายการตรวจภาพสมองด้วยสเปก  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จำนวน 15 ราย จากนั้นทำการปรับค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลองจลนศาสตร์และใช้ระเบียบเชิงตัวเลขในการหาคำตอบของแบบจำลอง เพื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลภาพถ่ายสเปกและพิจารณาค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ ทำให้ได้ค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมของผู้ป่วยโรคลมชัก จากผลการวิจัยพบว่าเนื้อสมองของผู้ป่วยโรคลมชักมีปริมาณการจับสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 38.5884 MBq ทำให้ค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญทำให้ค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยของแบบจำลองจลนศาสตร์การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองตามช่วงเวลาการดูดซึมของผู้ป่วยโรคลมชักดังนี้  $k_{\text{inject}} = 0.089 \pm 0.0555$ ,  $K_1 = 0.25 \pm 0.0732$ ,  $k_2 = 0.24 \pm 0.0229$ ,  $k_3 = 0.53 \pm 0.0254$ ,  $k_4 = 0$  และ  $k_{\text{out}} = 0.00688 \pm 0.0055$  ซึ่งค่าพารามิเตอร์เหล่านี้สามารถอธิบายจลนศาสตร์การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วยโรคลมชักได้ และยังเป็นแนวในการศึกษาพัฒนาเพื่อให้แพทย์สามารถระบุจุดกำเนิดชักได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น

## บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Epilepsy is a neurological disorder caused by electrical abnormalities in brain, causing seizures or unusual behavior. The powerful functional imaging tool as Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) has dramatically changed the approach for epilepsy evaluation. In this study, we developed a kinetic model of  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  absorption in brain, depending on the acquiring time of patients with epilepsy. Fifteen retrospective epilepsy patient data underwent  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  SPECT imaging at Division of Nuclear Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital were collected, then adjusted for kinetic parameters and numerical methods were used to find the solution of the kinetic model to compare data from SPECT imaging, specifications, and relative error to get the appropriate parameters for patients with epilepsy. The epileptic patients had absorption around 27.9084 MBq/ml. From SPECT imaging, the essential parameter of  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  absorption model are  $k_{\text{inject}} = 0.089 \pm 0.0555$ ,  $K_1 = 0.25 \pm 0.0732$ ,  $k_2 = 0.24 \pm 0.0229$ ,  $k_3 = 0.53 \pm 0.0254$ ,  $k_4 = 0$  and  $k_{\text{out}} = 0.00688 \pm 0.0055$ . We have concluded that these parameters could describe the kinetics of  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  absorption in the brains of epileptic patients. It is also a developmental paradigm in which physicians can pinpoint the origin of the seizure more precisely.

## บทนำ (Introduction)

โรคลมชัก (Epilepsy) เป็นโรคทางระบบประสาทที่เกิดจากความผิดปกติของกระแสไฟฟ้าในสมอง ซึ่งทั่วโลกมีจำนวนผู้ป่วยโรคนี้นี้ประมาณ 50 ล้านคน<sup>[1]</sup> โรคลมชักก่อให้เกิดปัญหาต่อครอบครัวและสังคมเป็นจำนวนมาก เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยมีอาการชัก ร่างกายจะกระตุก และแข็งเกร็งไม่สามารถควบคุมได้ภายใต้อำนาจจิตใจ ปัจจุบันมีวิธีป้องกันและรักษาโรคลมชัก โดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยใช้ยากันชัก ทำให้สามารถควบคุมให้อาการชักเกิดขึ้นน้อยลงจนสามารถดำรงชีวิตได้อย่างปกติ ส่วนผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักอาจได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด ซึ่งทีมแพทย์จะทำการรวบรวมข้อมูลจากอาการชักก่อนการผ่าตัดเพื่อค้นหาจุดกำเนิดชักโดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalogram: EEG) และการตรวจภาพสมองด้วยคลื่นสะท้อนแม่เหล็กที่พัฒนาสำหรับโรคลมชักโดยเฉพาะเป็นหลัก ส่วนการตรวจพิเศษชนิดอื่นๆ พิจารณาตามอาการของผู้ป่วยเป็นรายๆ เช่น การตรวจภาษาและความจำ (WADA test) การตรวจการทำงานของสมอง (Functional magnetic resonance imaging : fMRI) การตรวจการทำงานของสมองด้วยเครื่องถ่ายภาพอนุภาคโพสิตรอน (Positron emission tomography: PET) และ การตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีแกมมาหรือสเปก (Single photon emission computed tomography: SPECT)<sup>[2, 3]</sup>

การตรวจภาพสมองด้วย Single photon emission computed tomography หรือ SPECT เป็นการตรวจโดยใช้สารเภสัชรังสี <sup>99m</sup>Tc-ethyl cysteinate dimer: <sup>99m</sup>Tc-ECD<sup>[4]</sup> ซึ่งสารเภสัชรังสีนี้จะถูกดูดซึมเข้าไปในเนื้อสมองสัดส่วนเทียบเท่ากับอัตราการไหลเวียนเลือด ภาพที่ได้จึงแสดงถึงการทำงานของสมอง กล่าวคือ ในบริเวณที่สมองทำงานมากขึ้นผิดปกติซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับอาการชักจะมีอัตราการไหลเวียนเลือดสูงเกิดการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD มากขึ้น ในการตรวจเพื่อค้นหาจุดกำเนิดชักจะทำการตรวจ 3 ภาวะ ได้แก่ การตรวจที่มีการฉีดสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ขณะที่ไม่มีอาการชักอย่างน้อย 48 ชั่วโมง เรียกว่า Interictal บริเวณจุดกำเนิดชักจะมีการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD น้อย ภาพที่ได้เปรียบเสมือนผู้ที่มีภาวะปกติ การตรวจที่มีการฉีดสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ขณะที่มีอาการชักตั้งแต่เริ่มชักจนถึงประมาณ 30 วินาทีหลังจากเริ่มชัก เรียกว่า Ictal บริเวณจุดกำเนิดชักจะมีการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD มากที่สุด ซึ่งจะให้เห็นจุดกำเนิดชักที่ชัดเจน และการตรวจที่มีการฉีดสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD หลังจากมีอาการชักไม่เกิน 10 นาที (Postictal) เป็นช่วงที่บริเวณจุดกำเนิดชักจะมีการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD น้อยลงจากช่วงที่มีอาการชัก แต่ยังคงมากกว่าช่วงที่ไม่มีการชัก<sup>[5, 6]</sup> จึงเป็นช่วงรอยต่อที่จะทำให้เห็นความแตกต่างในการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD แต่ละภาวะ และแสดงให้เห็นจุดกำเนิดชักชัดเจนขึ้น เมื่อนำภาพทั้ง 3 ภาวะมาเปรียบเทียบกัน เพื่อระบุตำแหน่งที่แพทย์จะทำการผ่าตัดได้อย่างชัดเจน นอกจากการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD มีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลาแล้ว ยังมีความแตกต่างกันในเพศ และภาวะของอาการชักซึ่งเกี่ยวข้องกับช่วงเวลาของการดูดซึม สาร <sup>99m</sup>Tc-ECD อีกด้วย<sup>[7]</sup>

ปัจจัยความแตกต่างข้างต้นสามารถนำมาอธิบายความแตกต่างได้โดยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ซึ่งโดยทั่วไปการนำแบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาใช้เพื่ออธิบายสถานการณ์ต่างๆ ในรูปของสมการคณิตศาสตร์นั้น ทำให้สามารถแก้ไขปัญหา หรือคาดคะเนเหตุการณ์ในอนาคตได้ ก่อนหน้านั้นได้มีการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของสารเภสัชรังสี <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose (FDG) สำหรับทารกที่คลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดจนถึง 5 ปี แบบจำลองนี้อธิบายการดูดซึมสาร FDG ในรูปของ  $%IA/g = a \cdot weight^b + c \cdot weight^d$  โดยที่  $%IA/g$  หมายถึง ร้อยละของค่า Activity ของสารเภสัชรังสีต่อกรัม  $a, b, c$  และ  $d$  เป็น



ค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลอง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการดูดซึมสารเภสัชรังสีในแต่ละส่วนของร่างกายที่แตกต่างกันไปตามน้ำหนักตัวของทารกที่คลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดจนถึง 5 ปี<sup>[8]</sup> ดังนั้นมีความเป็นไปได้ในการที่จะสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ซึ่งอธิบายลักษณะการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ในสมองของผู้ป่วยโรคลมชัก โดยจำแนกตามปัจจัยต่างๆ ขึ้นมาใหม่ได้ โดยการสร้างฟังก์ชันประมาณค่าข้อมูล (Curve fitting) จากการวิเคราะห์การดูดซึมสารเภสัชรังสีจากภาพสมองสเปก เพื่ออธิบายการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ในภาวะขณะชักและปรับค่าพารามิเตอร์เพื่อให้แบบจำลองมีความใกล้เคียงกับข้อมูลผู้ป่วยมากที่สุด

ในงานวิจัยนี้ได้เสนอแบบจำลองการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ของผู้ป่วยโรคลมชักในขณะชักซึ่งจะช่วยในการอธิบายกลไกการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ของผู้ป่วยโรคลมชักที่มีความแตกต่างจากปกติอย่างไร ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยโรคลมชักได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นต่อไปในอนาคต

## เนื้อเรื่อง (Main Body)

### วัตถุประสงค์ (Objectives)

1. เพื่อพัฒนาแบบจำลองจลนศาสตร์การดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ในสมองตามช่วงเวลาของการดูดซึม (acquiring time) ของผู้ป่วยโรคลมชัก
2. เพื่อวิเคราะห์การประเมินตำแหน่งและขอบเขตในการผ่าตัดจุดกำเนิดชักจากแบบจำลองการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD
3. เพื่อพยากรณ์ความรุนแรงหรือความถี่ในการชักและความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคลมชักจากแบบจำลองการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD
4. เพื่อศึกษากลไกทางไฟฟ้าหรือทางเคมีที่ผิดปกติก่อให้เกิดอาการชักจากแบบจำลองการดูดซึมสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD

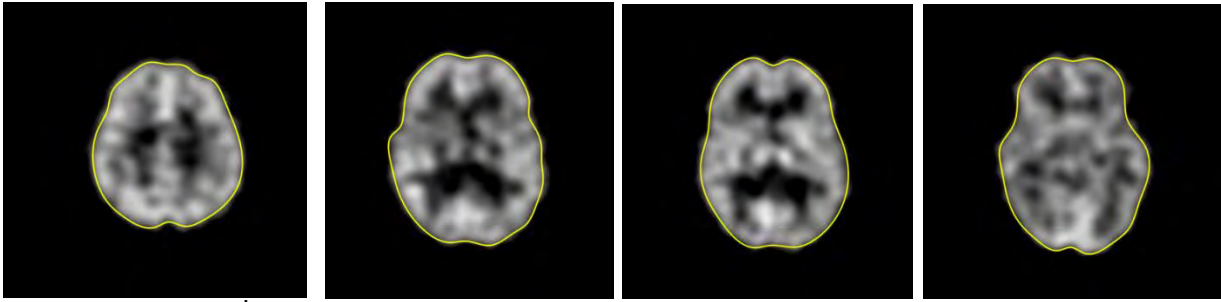
### วิธีดำเนินการวิจัย (Materials & Methods)

#### การคำนวณปริมาณการจับของสารเภสัชรังสีในเนื้อเยื่อสมอง

ในการคำนวณค่าปริมาณรังสีที่จับบริเวณเนื้อเยื่อสมอง จะใช้การวัดค่านับวัดจากภาพถ่ายสเปก โดยใช้โปรแกรมประมวลผล Osirix ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยวาดขอบเขตของภาพสมองแต่ละแผ่นจากล่างขึ้นบนจนครบทั้งหมด โดยที่ชั้นภาพแต่ละสไลด์มีความหนา 8.4 มิลลิเมตร และทำการเปลี่ยนค่านับวัดที่ได้เป็นค่าปริมาณความแรงของสาร <sup>99m</sup>Tc-ECD ดังสมการ

$$Activity (MBq) = \frac{Count}{Sensitivity(\frac{cpm}{\mu Ci})} \cdot 0.037 \quad *cpm - \text{count per minute}$$

โดยที่ 1  $\mu Ci = 0.037$  MBq และค่า Sensitivity ใช้เป็นค่าแก้จากค่านับวัดให้กลายเป็นค่าปริมาณรังสี โดยจะได้จากการทำ Calibration ของเครื่องสเปก (sensitivity = 168.9 cpm/uCi)



รูปที่ 1 ตัวอย่างการวาดขอบเขตของสมองในภาพสเปคโดยโปรแกรม Osirix

เนื่องจากข้อมูลภาพถ่ายสเปคผู้ป่วยโรคลมชัก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่วัดได้นั้น เป็นค่านับวัดที่เก็บจากเครื่องสเปค 2 เครื่อง ที่มีค่า Sensitivity จึงต้องใช้ค่า Sensitivity ของแต่ละเครื่องที่ตรงกับภาพถ่าย เพื่อแปลงค่านับวัดเป็นค่า Activity ของผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างถูกต้อง ซึ่งค่า Sensitivity ของเครื่องสเปคมีค่าดังนี้

เครื่องที่	Sensitivity (cpm/ $\mu$ Ci)
1	168.7
2	168.75

\*cpm – count per minute; 1  $\mu$ Ci = 0.037 MBq

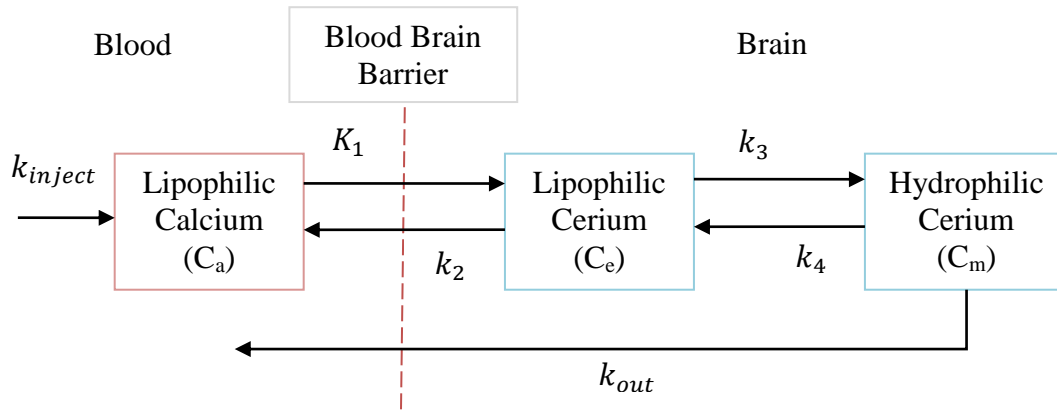


รูปที่ 2 ตัวอย่างการถ่ายภาพสมองผู้ป่วยโรคลมชักด้วยเครื่องสเปคซีที ยี่ห้อ GE รุ่น Discovery 670 ที่สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

### การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ในผู้ป่วยโรคลมชัก

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาแบบจำลองจลนศาสตร์ในแบบ Compartmental model โดยการใช้การประยุกต์แบบจำลองจากงานวิจัยของ Koichi Ishizu และคณะ ซึ่งประกอบด้วย 3-compartment และมีค่าพารามิเตอร์  $k_1-k_4$  และได้ทำการเพิ่มตัวแปร  $k_{\text{inject}}$  เข้ามาเพื่อใช้ในการอธิบายการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วย

โรคลมชักในการอธิบายอัตราเร็วในการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่ฉีดเข้าสู่เส้นเลือดแล้วดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดในสมองซึ่งเป็นสารประกอบกับแคลเซียมที่ไม่มีขั้ว และได้แบบจำลองดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงกลไกการเปลี่ยนแปลงของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมอง โดยสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เข้าสู่หลอดเลือดในสมองเป็นสารประกอบกับแคลเซียม (lipophilic) ด้วยอัตรา  $k_{inject}$  แล้วไหลเข้าสู่เนื้อเยื่อสมองเป็นสารประกอบกับซีเรียม (lipophilic) ด้วยอัตรา  $K_1$  และไหลย้อนกลับด้วยอัตรา  $k_2$  จากนั้นไหลเข้าสู่เนื้อสมองเป็นสารประกอบกับซีเรียม (hydrophilic) ด้วยอัตรา  $k_3$  และไหลย้อนกลับด้วยอัตรา  $k_4$  และสลายตัวด้วยอัตรา  $k_{out}$

- กำหนดให้
- $Ca$  แทนความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เป็นสารประกอบแคลเซียมที่ไม่มีขั้ว
  - $Ce$  แทนความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เป็นสารประกอบซีเรียมที่ไม่มีขั้ว
  - $Cm$  แทนความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เป็นสารประกอบซีเรียมที่มีขั้ว

จากรูปที่ 3 กลไกการเปลี่ยนแปลงของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองสามารถอธิบายด้วยสมการเชิงอนุพันธ์ตามช่วงเวลาของการเปลี่ยนแปลง ได้ดังนี้

$$\frac{dCa(t)}{dt} = k_{inject}Ca(t) - K_1Ca(t) + k_2Ce(t) \quad (1)$$

$$\frac{dCe(t)}{dt} = K_1Ca(t) - (k_2 + k_3)Ce(t) \quad (2)$$

$$\frac{dCm(t)}{dt} = k_3Ce(t) - (k_4 + k_{out})Cm(t) \quad (3)$$

ดังนั้น ความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จากภาพถ่ายสเปคเป็นผลรวมของความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองนั้นคือ

$$Cb(t) = Ce(t) + Cm(t) \quad (4)$$

จากนั้นทำการวิเคราะห์โดยใช้วิธีการประมาณเส้นกราฟที่เหมาะสมกับข้อมูล (Curve Fitting) เพื่อประมาณค่าพารามิเตอร์ หาผลเฉลยของระบบสมการโดยใช้ระเบียบวิธีเชิงตัวเลขเพื่อประมาณค่าพารามิเตอร์

Transfer rate constant โดยค่าเริ่มต้น Ca(0) มีค่าเท่ากับร้อยละปริมาณของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่สามารถดูดซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อสมองของผู้ป่วย โดยมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องทั้งหมดแสดงดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 แสดงค่าเริ่มต้นของแบบจำลอง

ตัวแปร	คำอธิบาย	หน่วย
Ca	ปริมาณความเข้มข้นเริ่มต้นของสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ประกอบแคลเซียมที่ไม่มีขั้วที่ดูดซึมในเส้นเลือดสมอง	MBq/ml
Ce	ปริมาณความเข้มข้นเริ่มต้นของสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ประกอบซีเรียมที่ไม่มีขั้วที่ดูดซึมในเนื้อสมอง	MBq/ml
Cm	ปริมาณความเข้มข้นเริ่มต้นของสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ประกอบซีเรียมที่มีขั้วที่ดูดซึมในเนื้อสมอง	MBq/ml

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลอง

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	หน่วย
$k_{inject}$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ หลังจากฉีดเข้าสู่หลอดเลือดจับกับแคลเซียม (lipophilic)	ml/min
$K_1$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากหลอดเลือดจับกับแคลเซียม (lipophilic) เข้าสู่สมองจับกับซีเรียม (lipophilic)	ml/g/min
$k_2$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (lipophilic) เข้าสู่หลอดเลือดจับกับแคลเซียม (lipophilic)	ml/min
$k_3$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (lipophilic) เข้าสู่สมองจับกับซีเรียม (hydrophilic)	ml/min
$k_4$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (hydrophilic) เข้าสู่สมองจับกับซีเรียม (lipophilic)	ml/min
$k_{out}$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (Hydrophilic) สลายตัว	ml/min

### การวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์

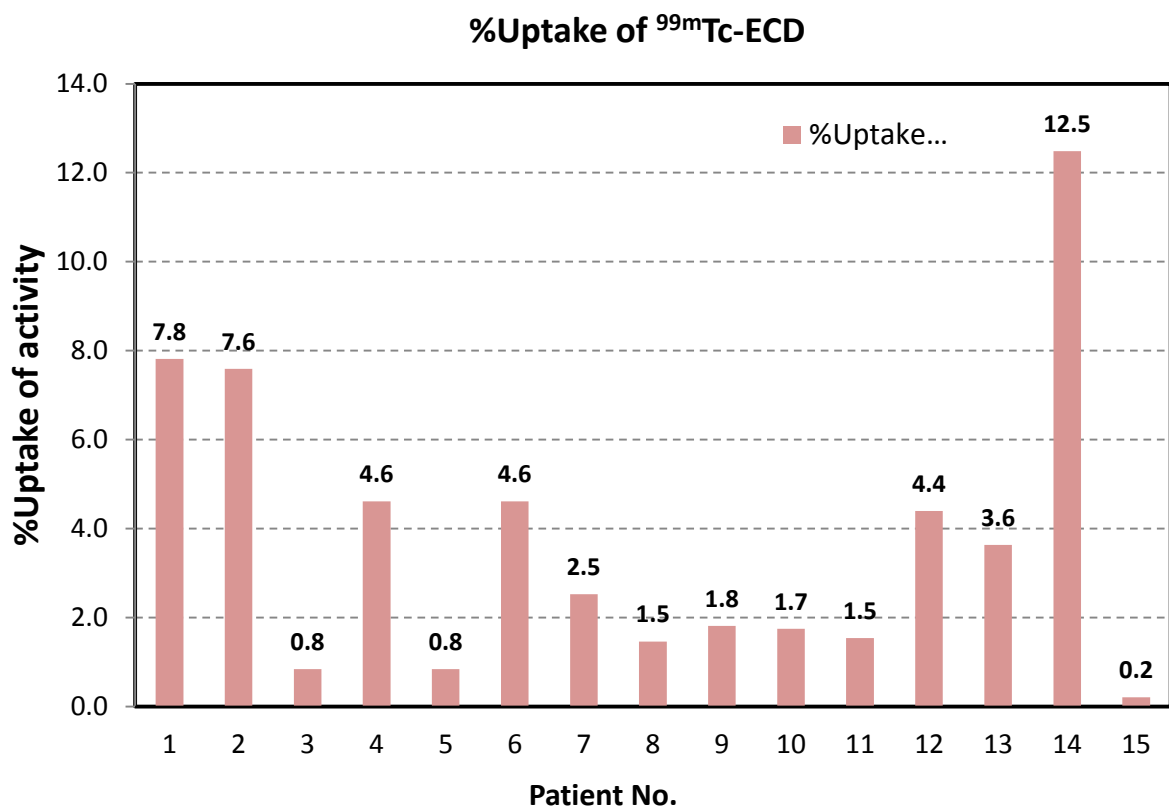
ค่าพารามิเตอร์ข้างต้นสามารถคำนวณได้จากข้อมูลภาพถ่ายสเปคของผู้ป่วยโรคลมชัก โดยใช้ระเบียบวิธีเชิงตัวเลข (Numerical method) ซึ่งจะได้คำตอบออกมาชุดหนึ่ง นำค่าความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จับกับซีเรียม (lipophilic) รวมกับความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จับกับซีเรียม (hydrophilic) ในสมอง ณ เวลาเดียวกันกับภาพถ่ายสเปคเทียบกับปริมาณสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่วัดได้จากภาพสเปคของผู้ป่วยแต่ละราย ถ้าค่ายังไม่สอดคล้องกัน จะทำการปรับพารามิเตอร์จนได้ค่าที่ใกล้เคียง โดยพิจารณาจากค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์

(Relative Error) ของค่าปริมาณรังสีที่วัดได้จากภาพถ่ายสเปกของผู้ป่วยแต่ละรายกับค่าที่ได้จากแบบจำลองที่เวลาเดียวกัน ทั้งนี้ค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์สามารถคำนวณได้โดย

$$\text{ค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์} = \frac{|\text{ข้อมูลภาพถ่ายสเปก} - \text{ผลเฉลยจากแบบจำลอง}(Ce + Cm)\text{ที่เวลาเดียวกัน}|}{\text{ข้อมูลภาพถ่ายสเปก}}$$

จากระบบสมการเชิงอนุพันธ์สามัญนี้สามารถนำมาพยากรณ์พฤติกรรมการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือด ซึ่งจากการวิเคราะห์แบบจำลองพบว่า การปรับ  $K_1$  ให้มากขึ้น ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  สูงขึ้น ในทางกลับกันการปรับ ให้น้อยลง ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ลดลง และทำการปรับค่าพารามิเตอร์อื่นๆ ในลักษณะที่คล้ายกัน การปรับ  $k_3$  ให้มากขึ้น ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  สูงขึ้น การปรับ  $k_3$  ให้น้อยลง ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ลดลง การปรับ  $k_{out}$  ให้มากขึ้น ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ลดลง การปรับ  $k_{out}$  ให้น้อยลง ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  สูงขึ้น ส่วนการปรับ  $k_2$  และ  $k_4$  มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  น้อยมาก

### ผลการวิจัย (Results)



รูปที่ 4. แสดงค่า %Uptake ของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในเนื้อเยื่อสมองของผู้ป่วยแต่ละราย

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 15 ราย

No.	Gender	Age (y)	Acquisition time (min)	Injected activity (MBq)	Activity uptake in brain (MBq)	ผลการวินิจฉัยจุด กำเนิดชัก
1	หญิง	16	87	740	57.8	ขวา
2	หญิง	26	33	740	56.2	ทั่วทั้งสมอง
3	ชาย	35	89	740	6.2	ขวา
4	ชาย	43	69	740	34.1	ขวา
5	ชาย	35	89	740	6.2	ขวา
6	ชาย	43	69	740	34.1	ขวา
7	ชาย	3	72	720	18.7	ขวา
8	ชาย	10	72	720	10.8	ขวา
9	หญิง	14	20	720	13.4	ซ้าย
10	ชาย	15	15	720	12.9	ขวา
11	ชาย	19	13	720	11.4	ซ้าย
12	หญิง	25	96	720	32.5	ซ้าย
13	หญิง	27	47	720	26.9	ซ้าย
14	หญิง	28	43	720	92.4	ขวา
15	หญิง	37	116	720	1.5	ขวา

#### การวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ Transfer rate constant ( $K_i$ )

จากการศึกษาค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องจากงานวิจัยของ Koichi Ishizu และคณะ<sup>[12]</sup> ที่ได้พัฒนาแบบจำลองจลนศาสตร์ของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จากภาพถ่ายสเปกและ  $^{15}\text{O-water}$  จากภาพถ่ายเพ็ทของคนปกติที่ไม่เป็นโรค ค่าพารามิเตอร์เหล่านี้จะถูกส่งเข้าไปในชุดสมการและทำการหาคำตอบโดยใช้ระเบียบวิธีเชิงตัวเลข ซึ่งจะได้คำตอบออกมาชุดหนึ่ง นำค่าความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่จับกับซีเรียม (lipophilic) รวมกับความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จับกับซีเรียม (hydrophilic) ในสมอง ณ เวลาเดียวกับภาพถ่ายสเปกเทียบกับ

ปริมาณสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่วัดได้จากภาพสเปกของผู้ป่วยแต่ละราย จากนั้นถ้ายังไม่สอดคล้องกัน จะทำการปรับพารามิเตอร์จนได้ค่าที่ใกล้เคียง โดยพิจารณาจากค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ (Relative Error) นั่นคือพิจารณาค่าคลาดเคลื่อนของค่า Activity ที่วัดได้จากภาพถ่ายสเปกของผู้ป่วยแต่ละรายกับค่าที่ได้จากแบบจำลองที่เวลาเดียวกัน จากการวิจัยทำให้ทราบว่าค่า  $k_2$  และ  $k_4$  ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของแบบจำลองน้อยมาก จึงได้ค่าพารามิเตอร์และปริมาณสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองแต่ละส่วน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงค่า transfer rate constant ของผู้ป่วยแต่ละรายและค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคลมชัก

No.	$k_{inject}$ (ml/min)	$K_1$ (ml/g/min)	$k_2$ (ml/min)	$k_3$ (ml/min)	$k_4$ (ml/min)	$k_{out}$ (ml/min)
1	0.030	0.30	0.25	0.50	0	0.00990
2	0.100	0.40	0.20	0.55	0	0.00175
3	0.100	0.20	0.25	0.50	0	0.01020
4	0.080	0.40	0.20	0.55	0	0.00144
5	0.030	0.20	0.25	0.50	0	0.00486
6	0.060	0.30	0.25	0.50	0	0.00177
7	0.230	0.20	0.25	0.55	0	0.01260
8	0.170	0.20	0.25	0.55	0	0.01627
9	0.100	0.20	0.25	0.50	0	0.00759
10	0.100	0.20	0.25	0.50	0	0.00786
11	0.060	0.20	0.25	0.55	0	0.00555
12	0.060	0.20	0.20	0.55	0	0.00203
13	0.060	0.30	0.25	0.55	0	0.00224
14	0.130	0.25	0.25	0.55	0	0.00141
15	0.025	0.20	0.20	0.55	0	0.01775
	$0.089 \pm 0.0555$	$0.25 \pm 0.0732$	$0.24 \pm 0.0229$	$0.53 \pm 0.0254$	0	$0.00688 \pm 0.0055$

### ผลเฉลยเชิงตัวเลขของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในผู้ป่วยโรคลมชัก

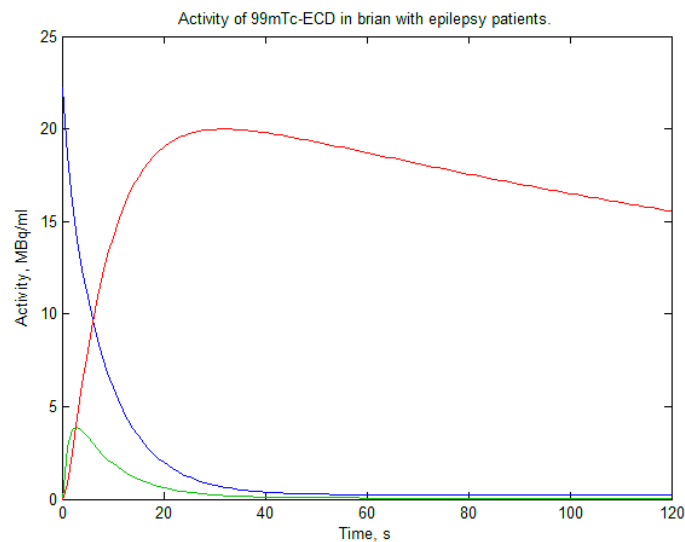
จากระบบสมการเชิงอนุพันธ์ (1) - (3) สามารถหาผลเฉลยเชิงตัวเลขที่สอดคล้องกับค่าพารามิเตอร์ในตารางที่ 4 โดยการหาผลเฉลยเชิงตัวเลข จะใช้ระเบียบวิธีรุงเงอ-คุตตา (Runge Kutta) ในการหาผลเฉลยระบบสมการเชิงอนุพันธ์ ได้ผลเฉลยเชิงตัวเลขของแบบจำลองในสมการที่ (1) - (3) ซึ่งเป็นความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ประกอบแคลเซียมที่ไม่มีชีวิต (Ca) ความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ประกอบซีเรียมที่ไม่มีชีวิต (Ce) และความเข้มข้นของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ประกอบซีเรียมที่มีชีวิต (Ce) ที่เวลา 0 - 7200 วินาที หรือ 0 - 2 ชั่วโมง โดยมีระยะห่างแต่ละช่วงห่างกัน 1 นาที ซึ่งผลเฉลยที่ได้จากแบบจำลองนำมาเปรียบเทียบกับข้อมูลภาพถ่ายสเปค โดยพิจารณาค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ได้ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ของผู้ป่วยโรคลมชัก 15 ราย

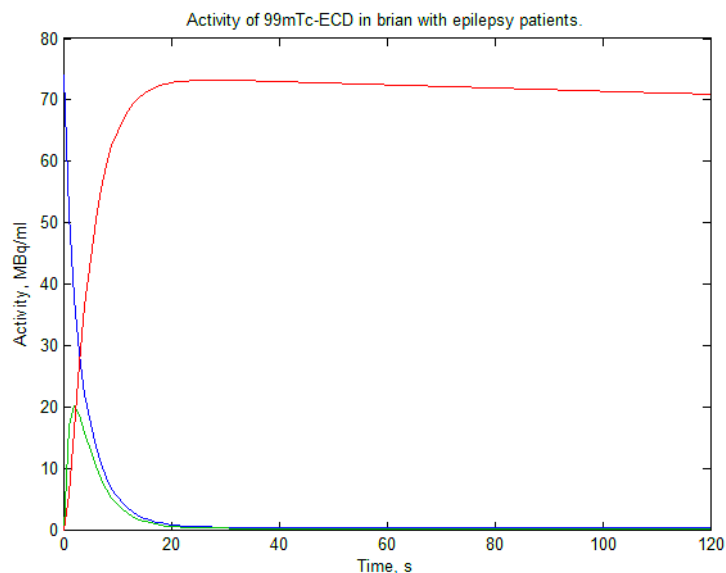
Patient No.	Relative Error
1	0.002066
2	0.002034
3	0.000342
4	0.004864
5	0.000349
6	0.001092
7	0.004500
8	0.003000
9	0.004300
10	0.002000
11	0.008600
12	0.005600
13	0.006600
14	0.001800
15	0.003000



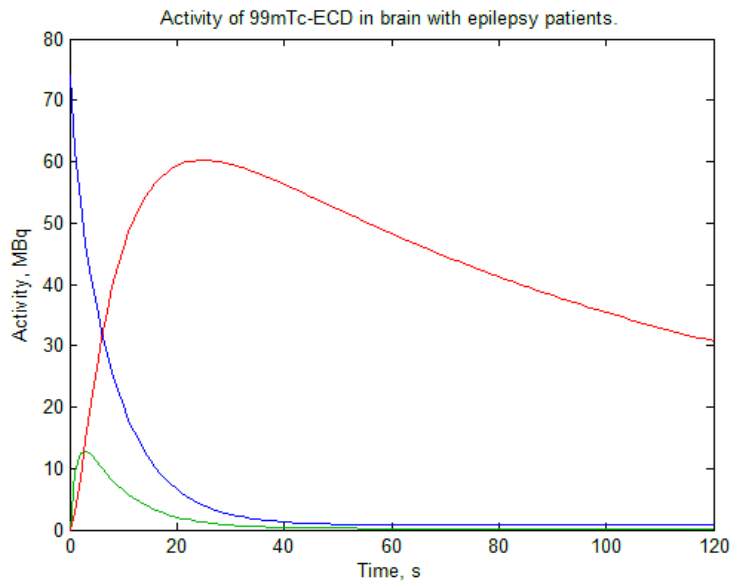
จากการพัฒนาแบบจำลองโดยการเพิ่มพารามิเตอร์  $k_{inject}$  และปรับพารามิเตอร์เพื่อแสดง จลนศาสตร์การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วยโรคลมชัก โดยพิจารณาค่าคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ของผู้ป่วยแต่ละคน และเมื่อนำค่า Transfer rate constant ที่ได้จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มาสร้าง Time activity curve (TAC) เพื่อแสดงจลนศาสตร์ของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วยในช่วงเวลาที่ 0 – 120 วินาที ทำให้สามารถเห็นลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ดังตัวอย่างแสดงในรูปที่ 5-9 ซึ่งแสดงถึง จลนศาสตร์ของผู้ป่วยรายที่ 1-5



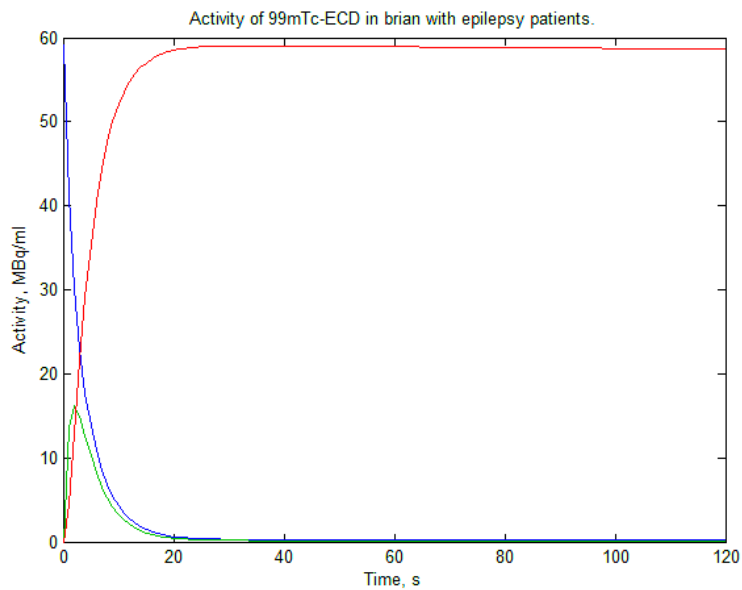
รูปที่ 5 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยคนที่ 1 ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที ที่ได้จากแบบจำลอง โดยที่ เส้นสีน้ำเงินหมายถึง Ca เส้นสีเขียวหมายถึง Ce และเส้นสีแดงหมายถึง Cm (87 min after injection)



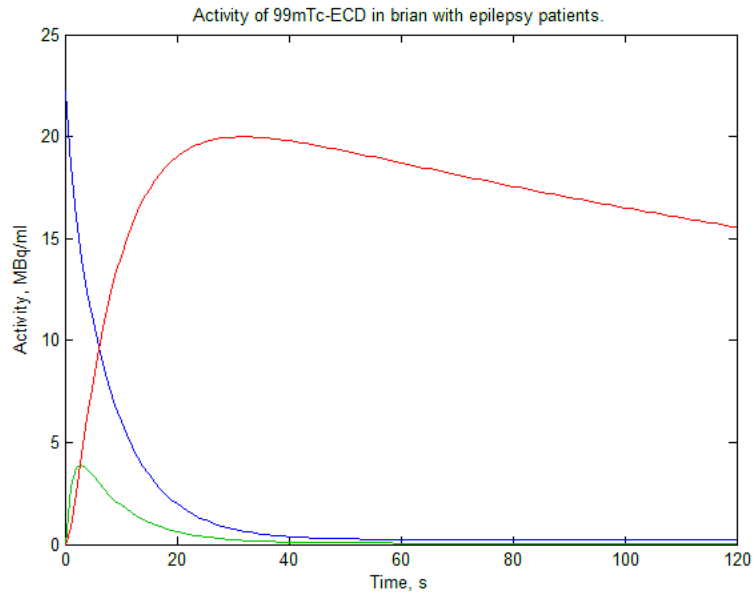
รูปที่ 6 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยคนที่ 2 ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที ที่ได้จากแบบจำลอง โดยที่ เส้นสีน้ำเงินหมายถึง Ca เส้นสีเขียวหมายถึง Ce และเส้นสีแดงหมายถึง Cm (33 min after injection)



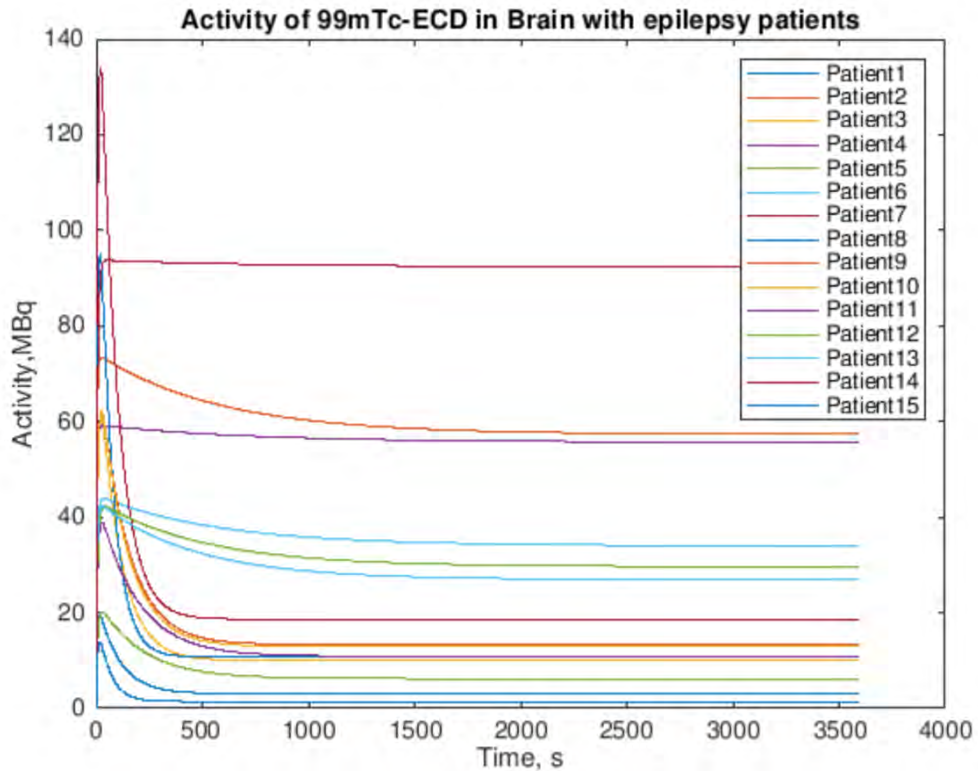
รูปที่ 7 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยคนที่ 3 ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที ที่ได้จากแบบจำลอง โดยที่เส้นสีน้ำเงินหมายถึง Ca เส้นสีเขียวหมายถึง Ce และเส้นสีแดงหมายถึง Cm (89 min after injection)



รูปที่ 8 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยคนที่ 4 ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที ที่ได้จากแบบจำลอง โดยที่เส้นสีน้ำเงินหมายถึง Ca เส้นสีเขียวหมายถึง Ce และเส้นสีแดงหมายถึง Cm (69 min after injection)

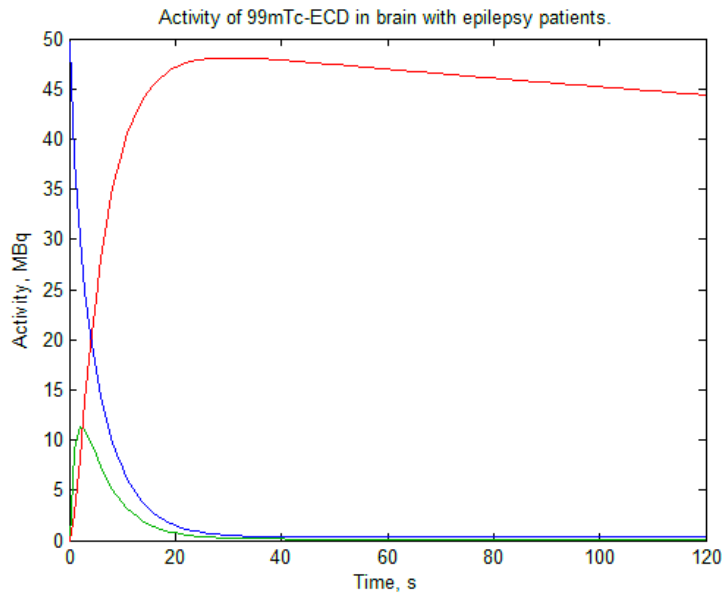


รูปที่ 9 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD ของผู้ป่วยคนที่ 5 ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที ที่ได้จากแบบจำลอง โดยที่เส้นสีน้ำเงินหมายถึง Ca เส้นสีเขียวหมายถึง Ce และเส้นสีแดงหมายถึง Cm (89 min after injection)

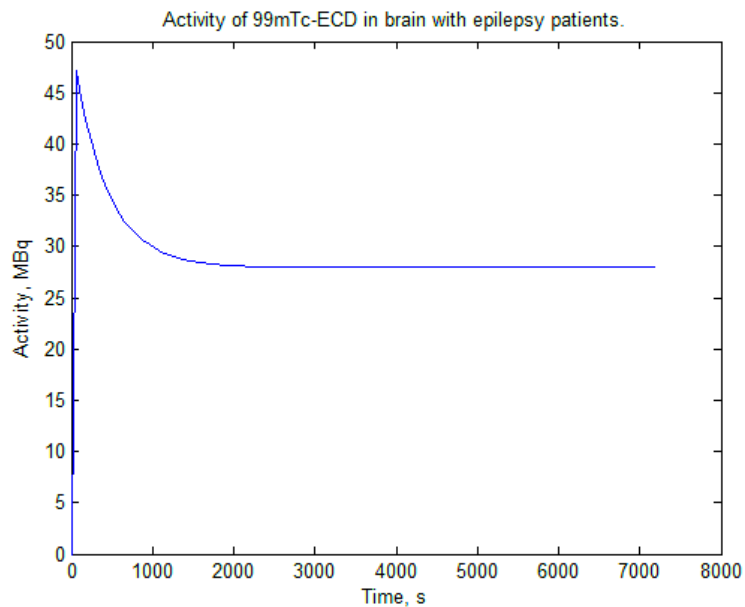


รูปที่ 10 แสดง TAC การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD ของผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 15 ราย ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 60 นาที

จากการพัฒนาแบบจำลองและปรับค่าพารามิเตอร์ จนได้ค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยของผู้ป่วยโรคลมชัก ดังแสดงในตารางที่ 6 ร่วมกับแบบจำลองในสมการที่ (1) – (3) และการหาผลเฉลยเชิงตัวเลข ซึ่งสามารถแสดงจลนศาสตร์การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD ในสมองของผู้ป่วยโรคลมชักในขณะชัก (Ictal) ได้ดังนี้



รูปที่ 11 แสดง TAC ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยโรคลมชักเฉลี่ย ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 วินาที ที่ได้จากแบบจำลอง โดยที่เส้นสีน้ำเงินหมายถึง Ca เส้นสีเขียวหมายถึง Ce และเส้นสีแดงหมายถึง Cm



รูปที่ 12 กราฟการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยโรคลมชักโดยเฉลี่ย ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 120 นาที โดยที่เส้นสีน้ำเงินหมายถึง ผลรวมของ Ce และ Cm

จากการปรับค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ได้ค่าเฉลี่ย transfer rate constant สำหรับผู้ป่วยโรคลมชักดังแสดงในตารางที่ 6 ซึ่งสามารถนำค่าที่ได้ไปปรับใช้การผู้ป่วยโรคลมชักคนอื่นๆได้ เพื่อศึกษาจลนศาสตร์การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยโรคลมชัก

ตารางที่ 6 แสดงค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยของผู้ป่วยโรคลมชัก

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	ค่าที่ได้	หน่วย
$k_{inject}$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ หลังจากฉีดเข้าสู่หลอดเลือดจับกับแคลเซียม (lipophilic)	$0.089 \pm 0.0555$	ml/min
$K_1$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากหลอดเลือดจับกับแคลเซียม (lipophilic) เข้าสู่สมองจับกับซีเรียม (lipophilic)	$0.25 \pm 0.0732$	ml/g/min
$k_2$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (lipophilic) เข้าสู่หลอดเลือดจับกับแคลเซียม (lipophilic)	$0.24 \pm 0.0229$	ml/min
$k_3$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (lipophilic) เข้าสู่สมองจับกับซีเรียม (hydrophilic)	$0.53 \pm 0.0254$	ml/min
$k_4$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (hydrophilic) เข้าสู่สมองจับกับซีเรียม (lipophilic)	0	ml/min
$k_{out}$	ค่าคงที่การเปลี่ยนแปลงของ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ จากสมองจับกับซีเรียม (lipophilic) สลายตัว	$0.00688 \pm 0.0055$	ml/min

### แบบจำลองจลนศาสตร์สำหรับการดูดซึมสาร $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ในสมองตามช่วงเวลาของการดูดซึม (acquiring time) ของผู้ป่วยโรคลมชัก

จากรูปที่ 12 ที่แสดงให้เห็นจลนศาสตร์สำหรับการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองตามช่วงเวลาของการดูดซึม (acquiring time) ของผู้ป่วยโรคลมชัก จะเห็นว่าเมื่อฉีดสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เข้าสู่เส้นเลือดดำ สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จะดูดซึมที่เส้นเลือดในสมองประมาณ 0.2 - 12.5% ของปริมาณ Activity ที่ฉีด โดยดูดซึมอยู่ในรูปของสารประกอบแคลเซียมที่ไม่มีขั้ว (Ca) จากนั้นสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จะดูดซึมเข้าสู่เนื้อสมองอย่างรวดเร็วในช่วง 0 - 5 วินาที สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่เป็นสารประกอบซีเรียมที่ไม่มีขั้ว (Ce) จากนั้นจะดูดซึมลดลง ซึ่งสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จะดูดซึมอยู่ในส่วนนี้น้อยมาก สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ส่วนใหญ่ดูดซึมในรูปของสารประกอบซีเรียมที่มีขั้ว (Cm) และดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในช่วง 0 - 20 วินาที แล้วค่อยลดลงจากการสลายตัวของสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จนเสถียรที่เวลา 1800 วินาที หรือ 30 นาที

### อภิปรายผลการวิจัยและสรุปผลการวิจัย

จากภาพที่ 12 จะเห็นได้ว่าเมื่อสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมเข้าสู่เส้นเลือดเป็นสารประกอบแคลเซียมที่ไม่มีขั้ว (Ca) ในอัตราส่วนตามช่วงอายุหรือประมาณ 3 - 10% ที่เวลาเริ่มต้น สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จะไหลเข้าสู่เนื้อสมองในรูปของสารประกอบที่ไม่มีขั้ว (Ce) โดยใช้เวลาประมาณ 20 วินาที หลังจากนั้นสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในเส้นเลือด

จะลดลงจนเหลือน้อยมาก เมื่อสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมเข้าสู่เนื้อสมองในรูปของสารประกอบที่ไม่มีขั้วจะถูกเปลี่ยนรูปเป็นสารประกอบที่มีขั้ว (Cm) อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมเข้าสู่เนื้อสมองในรูปของสารประกอบที่ไม่มีขั้วลดลงอย่างรวดเร็ว และสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมเข้าสู่เนื้อสมองในรูปของสารประกอบที่มีขั้วเพิ่มขึ้นจนถึงจุดสูงสุดจุดหนึ่ง ณ ที่เวลา 20 วินาที และค่อยๆลดลง จนเข้าสู่ภาวะเสถียรที่เวลา 30 นาที ดังนั้นในทางการแพทย์ เมื่อฉีดสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  เสร็จแพทย์จะทำการบันทึกเวลาที่ฉีด และให้ผู้ป่วยนั่งรออย่างสงบ เพื่อให้สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมคงที่ ประมาณ 30 นาทีขึ้นไป ทำให้ได้ภาพถ่ายที่มีสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมอย่างทั่วถึง ช่วยให้จุดกำเนิดชักได้ชัดเจน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วยคนที่ 3 จากรูปที่ 7 จะเห็นว่า เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาทีการดูดซึมมีการลดลงมากกว่าผู้ป่วยคนอื่นๆ เนื่องจากมีอัตราการสลายตัว  $k_{out}$  มากกว่า ทำให้การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ลดลงอย่างรวดเร็ว

จากการปรับค่าพารามิเตอร์ แสดงให้เห็นถึงจลนศาสตร์ของการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมอง ซึ่งเมื่อปรับแล้วจะเห็นได้ว่าค่า  $k_{inject}$  มีค่าใกล้เคียงกับอัตราการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองของผู้ป่วย นั่นคือมีอัตราการดูดซึมเข้าสู่เส้นเลือด (Ca) เท่ากับอัตราการดูดซึมเข้าสู่สมอง สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จากเส้นเลือดในสมองจะไหลเข้าสู่เนื้อสมองในรูปสารประกอบที่ไม่มีขั้ว (Ce) อย่างรวดเร็วเนื่องจาก  $K_1$  มีค่าค่อนข้างมากและมีอัตราการไหลย้อนกลับ  $k_2$  น้อย การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในเนื้อสมองในรูปสารประกอบที่มีขั้ว (Cm) เป็นไปอย่างรวดเร็วเช่นเดียวกับการดูดซึมเข้าสู่สมอง สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จากเส้นเลือดในสมองจะไหลเข้าสู่เนื้อสมองในรูปสารประกอบที่ไม่มีขั้ว เนื่องจาก  $k_3$  มีค่าค่อนข้างมากและมีอัตราการไหลย้อนกลับ  $k_4$  เป็นศูนย์ แต่สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ที่ดูดซึมในเนื้อสมองจะค่อนข้างลดลงด้วยอัตรา  $k_{out}$  จนสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  มีปริมาณความเข้มข้นคงที่ เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยโรคลมชักกับผู้ที่ไม่เป็นโรคซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์ที่ศึกษาจากแบบจำลองของ Koichi Ishizu และคณะ<sup>[12]</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีความไวของอัตรา  $K_1$  และ  $k_2$  มากกว่าคนปกติที่ไม่เป็นโรคล็กน้อย และเมื่อเปรียบเทียบผลรวมของค่า Activity ในสมองที่เกิดจากสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ประกอบซีเรียมทั้งที่ไม่มีขั้ว (Ce) และมีขั้ว (Cm) รวมกัน พบว่าการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ของผู้ป่วยโรคลมชักเมื่อเวลาสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ดูดซึมสูงสุดที่เวลา 20 วินาที สาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  จะลดลงมากกว่าคนปกติที่ไม่เป็นโรคจากการวิจัยจึงแสดงให้เห็นว่าจลนศาสตร์การดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองมีความแตกต่างจากผู้ที่ไม่เป็นโรค

### ข้อเสนอแนะ

การพัฒนาแบบจำลองการดูดซึมสาร  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  ในสมองตามช่วงเวลาการดูดซึมของผู้ป่วยโรคลมชักจากงานวิจัยนี้ จะเป็นแนวทางการการศึกษาและพัฒนาเพื่อนำไปใช้ในการแพทย์เพื่อให้แพทย์สามารถระบุจุดกำเนิดชักได้แม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามคณะผู้วิจัยจำเป็นต้องเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักเพิ่มขึ้นอีก เพื่อความแม่นยำในการคำนวณ

## บรรณานุกรม (Bibliography)

1. Ngugi, A.K., et al., 2010, "Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach", *Epilepsia*, vol. 51, No.5, pp. 883-890.
2. Gelziniene, G., et al., 2008, "Presurgical evaluation of epilepsy patients", *Medicina (Kaunas)*, vol. 44, No.8, pp. 585-592.
3. Devous, M.D., Sr., 1994, "The role of SPECT brain imaging in epilepsy", *J Nucl Med*, vol. 35, No.7, pp. 1094-1096.
4. Oliveira, A.J., et al., 1999, "Localization of the epileptogenic zone by ictal and interictal SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinyl dimer in patients with medically refractory epilepsy", *Epilepsia*, vol. 40, No.6, pp. 693-702.
5. Duncan, R., et al., 1993, "Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 56, No.2, pp. 141-148.
6. Newton, M.R., et al., 1992, "Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 55, No.10, pp. 891-894.
7. Kuji, I., et al., 1999, "Age-related changes in the cerebral distribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD from infancy to adulthood", *J Nucl Med*, vol. 40, No.11, pp. 1818-1823.
8. Khamwan, K., et al., 2016, "Pharmacokinetic modeling of [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG) for premature infants, and newborns through 5-year-olds", *EJNMMI Res*, vol. 6, No.1, p. 28.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981, "Proposal for revised clinical and electro-encephalographic classification of epileptic seizures", *Epilepsia*, vol.22, pp.489-501.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989, "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes", *Epilepsia*, vol.30, pp.389-99.
11. Hoshi, H., Kuwabara, H., Leger, G., Cumming, P., Guttman, M., and Gjedde, A., 1993, "[18F]fluoro-L-DOPA metabolism in living human brain: A comparison of six analytical methods", *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol.13, pp. 57-69.
12. Ishizu K., Yonekura Y., Magata Y., Okazawa H., Fukuyama H., Tanaka F., Hattori N., Kitano H., Fujita T., Tamaki N., Konishi J., 1996, "Extraction and retention of technetium-99m-ECD in human brain: dynamic SPECT and oxygen-15-water PET studies", *J Nucl Med*, vol.37, pp. 1600-1604.
13. ICRP, 2008, "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals", *ICRP*, vol. 106, pp.105-106.

## ประวัตินักวิจัยและคณะ

### หัวหน้าโครงการวิจัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน

- ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) ดร.กิติวัฒน์ คำวัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์  
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Kitawat Khamwan, Ph.D., Assistant Professor
- เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3-4802-00262-95-6
- ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ระดับ A-4
- หน่วยงาน ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โทรศัพท์ 0-2256-4418 โทรสาร 0-2256-4418  
e-mail: kitawat.k@chula.ac.th
- ประวัติการศึกษา  
2015 Postdoctoral Fellows (Medical Imaging Physics), Department of Radiology & Radiological Science, School of Medicine, The Johns Hopkins University, Baltimore MD, USA  
2012 Ph.D. (Biomedical Engineering: Medical Imaging), Faculty of Engineering, Chulalongkorn University, Thailand  
2008 M.Sc. (Medical Imaging), Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand  
2003 B.Sc. (Radiological Technology), Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University, Thailand
- สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ  
Radiopharmaceutical kinetic modeling, Imaging dosimetry, Imaging physics
- ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการ  
ทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย  
7.1. ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย: ชื่อแผนงานวิจัย  
ไม่มี  
7.2. หัวหน้าโครงการวิจัย: ชื่อโครงการวิจัย  
- Integration of mathematical model in SPECT imaging for epilepsy (ทุนงบประมาณแผ่นดิน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2560-2563)  
- New method in epileptic foci localization in intractable epilepsy:  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET pharmacokinetic model approach (ทุนพัฒนาอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย 2561-2563)  
- Development of pharmacokinetic model based on single time-point data acquisition approach:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT brain scan (ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)



- Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease
  - Comparison of SSDE between patient body weight and water-equivalent diameter approach in pediatric chest CT scan
- 7.3. ผู้ช่วยโครงการวิจัย: ชื่อโครงการวิจัย
- Machine learning classifiers on optic disc photography for glaucoma detection (ทุนวิจัยดารณีเชกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
  - Dose Reduction in Pediatric Molecular Imaging: DRPMI (NIH funding)
- 7.4. งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว: ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)
- 7.4.1. **Khamwan K**, O'Reilly SE, Plyku D, Goodkind A, Josefsson A, Cao X, Fahey FH, Treves ST, Bolch WE, Sgouros G. Re-evaluation of pediatric  $^{18}\text{F}$ -FDG dosimetry: Cristy-Eckerman versus UF/NCI Hybrid computational phantoms. **Physics in Medicine and Biology** 2018 ;63: 165012
- 7.4.2. Krisanachinda A, Suriyapee S, **Khamwan K**, Sanghangthum T. Education and clinical training of medical physics in Thailand. **MEDICAL PHYSICS INTERNATIONAL Journal**. 2017; 5: 27-29.
- 7.4.3. Fahey FH, Goodkind AB, Plyku D, **Khamwan K**, O'Reilly SE, Cao X, Frey EC, Li Y, Bolch WE, Sgouros G, Treves ST. Dose estimation in pediatric nuclear medicine. **Seminars in Nuclear Medicine** 2017; 47: 118-125.
- 7.4.4. **Khamwan K**, Plyku D, O'Reilly SE, Goodkind A, Cao X, Fahey FH, Treves ST, Bolch WE, Sgouros G. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) for premature infants, and newborns through 5-year-olds. **EJNMMI Research** 2016; 6: pp. 1-11.
- 7.4.5. Nuntue C, Krisanachinda A, **Khamwan K\***. Optimization of a low-dose 320-slice multidetector computed tomography chest protocol using a phantom. **Asian Biomedicine** 2016; 10: pp. 269-276.
- 7.4.6. **Khamwan K**, Krisanachinda A, Pluempitiwiriyawej C. Automated tumour boundary delineation on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET images using active contour coupled with shifted-optimal thresholding method. **Physics in Medicine and Biology** 2012; 57: pp. 5995-6005.
- 7.4.7. **Khamwan K\***, Krisanachinda A, Pasawang P. Determination of patient dose from  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT examination. **Radiation Protection Dosimetry** 2010; 41: pp. 50-55.
- 7.5. งานวิจัยที่กำลังทำ: ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัย ล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด
- 7.5.1. New method in epileptic foci localization in intractable epilepsy:  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET pharmacokinetic model approach  
แหล่งทุน ทุนพัฒนาอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ปี 2561

สถานภาพในการทำวิจัย ร้อยละ 30

7.4.2. Integration of mathematical model in SPECT imaging for epilepsy evaluation

แหล่งทุน      ทุนงบประมาณแผ่นดิน ปี 2560

สถานภาพในการทำวิจัย ร้อยละ 60

## อาจารย์ผู้ร่วมวิจัย รองศาสตราจารย์ ดร.ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) ดร.ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี รองศาสตราจารย์  
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Saknan Bongsebandhu-phubhakdi, Ph.D., Associate Professor
2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3-1014-02236-60-7
3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ระดับ A-3
4. หน่วยงาน ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โทรศัพท์ 0-2256-4267 โทรสาร 0-2252-7854  
e-mail: saknan@live.jp
5. ประวัติการศึกษา  
2544 B.Sc. Engineering (Bioengineering), Honors degree, Faculty of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan  
2546 M.Sc. Engineering (Biological Information), Graduate School Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan  
2550 Ph.D. Medicine (Neuroscience), Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ  
Neurophysiology, Electrophysiology
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการ  
ทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย
  - 7.1. ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย: ชื่อแผนงานวิจัย  
ไม่มี
  - 7.2. หัวหน้าโครงการวิจัย: ชื่อโครงการวิจัย
    - Role of nociceptin in the rat trigeminal system evoked by cortical spreading depression (ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2550-2552)
    - Role of endogenous nociceptin in migraine (ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2551-2553)
    - Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission and synaptic plasticity (ทุนพัฒนาอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย 2552-2554)
    - โครงการศึกษาพยาธิกำเนิดโรคของระบบประสาทกลางโดยวิธีทางไฟฟ้าสรีรวิทยา (ทุนส่งเสริมบัณฑิต มูลนิธิ “อานันท์มหิตล” แผนกแพทยศาสตร์ 2553-2556)
  - 7.3. งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)
    - 7.3.1. Haruyama T, Bongsebandhu-phubhakdi S, Nakamura I, Mottershead D, Keinanen K, Kobatake E, Aizawa M. A biosensing system based on extracellular potential recording of ligand-gated ion channel function overexpressed in insect cells. *Analytical Chemistry*. 2003; 75: 918-921.

- 7.3.2. Bongsebandhu-phubhakdi S, Manabe T. The neuropeptide nociceptin is a synaptically released endogenous inhibitor of hippocampal long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27: 4850-4858.
- 7.3.3. Bongsebandhu-phubhakdi S, Haruyama T, Kobatake E. Electrophysiological methods for drug assessment. *Asian Biomedicine*. 2007; 1: 265-272.
- 7.3.4. Bongsebandhu-phubhakdi S, Phisonkulkasem D, Srikiatkachorn A. Enhancing effect of nociceptin in cortical spreading depression: electrophysiological study in animal model of migraine. *Asian Biomedicine*. 2009; 3: 325-329.
- 7.3.5. Bongsebandhu-phubhakdi S, Phisonkulkasem D, Srikiatkachorn A. Modulation of cortical spreading depression and trigeminal nociception by nociceptin/orphanin FQ. *Journal of Headache and Pain*. 2010; 11 (Supple 1): S10.
- 7.3.6. Maneepak M, Bongsebandhu-phubhakdi S, Le Grand SM, Srikiatkachorn A. Multiple cortical spreading depressions impair hippocampal long-term potentiation. *Journal of Headache and Pain*. 2010; 11 (Supple 1): S38.
- 7.3.7. Bongsebandhu-phubhakdi S, Phisonkulkasem D, Srikiatkachorn A. Nociceptin/Orphanin FQ modulates cortical activity and trigeminal nociception. *Headache*. 2011; 51:1245-1253.
- 7.3.8. Bongsebandhu-phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of Medication Overuse Headache: Implications from Animal Studies. *Current Pain and Headache Reports*. 2011; 16: 110-115.
- 7.3.9. Maneepark M, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-phubhakdi S. Involvement of AMPA receptors in CSD-induced impairment of LTP in the hippocampus. *Headache*. 2012; 52: 1535-1545.
- 7.3.10. Saleewong T, Srikiatkachorn A, Maneepark M, Chonwerayuth A, Bongsebandhu-phubhakdi S. Quantifying altered long-term potentiation in the CA1 hippocampus. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2012; 11: 243-264.
- 7.3.11. Saleewong T, Srikiatkachorn A, Maneepark M, Chonwerayuth A, Bongsebandhu-phubhakdi S. Computational approach to long-term potentiation in hippocampal CA1 area describes the efficacy of stimulation patterns. *Asian Biomedicine*. 2013; 7: 347-356.
- 7.3.12. Junsre U, Bongsebandhu-phubhakdi S. ASICs Alteration by pH Change in Trigeminal Ganglion Neurons. *Journal of Physiology and Biomedical Sciences*. 2014; 27: 20-25.
- 7.3.13. Vibulyaseck S, Bongsebandhu-phubhakdi S, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Potential risk of dihydroergotamine causing medication-overuse headache; preclinical evidence. *Asian Biomedicine*. 2014; 8: 323-331.
- 7.3.14. Hansrivijit P, Vibulyaseck S, Maneepark M, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-phubhakdi S. Cortical spreading depression increases NR2A/NR2B ratio by altering numbers of nr2a and nr2b subunit-containing nmda receptors in the hippocampus. *The Journal of Headache and Pain*. 2014; 15 (Suppl 1): F8.

- 7.3.15. Hansrivijit P, Vibulyaseck S, Maneepark M, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-phubhakdi S. GluN2A/B ratio elevation induced by cortical spreading depression: Electrophysiological and quantitative studies of the hippocampus. *Journal of Physiological sciences*. 2015; 65 (Suppl 2): S3-S10.
- 7.3.16. Saleeon W, Jansri U, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-phubhakdi S. The estrous cycle modulates voltage-gated ion channels in TG neurons. *Journal of Physiological sciences*. 2015; 65 (Suppl 2): S29-S35.
- 7.3.17. Saleeon W, Jansri U, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-phubhakdi S. The estrous cycle modulates voltage-gated ion channels in TG neurons. *Journal of Physiological sciences*. 2015; 65 (Suppl 2): S-A174.
- 7.3.18. Saleeon W, Jansri U, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-phubhakdi S. Estrous cycle induces peripheral sensitization in TG neurons: An animal model of menstrual migraine. *Journal of Medical Association Thailand*. 2016; 99: 206-212.
- 7.3.19. Niyomnaitham D, Vilaisaktipakorn P, Wongjarupong N, Suksiriworaboot T, Bongsebandhu-phubhakdi S. Interactive laboratory classes enhance neurophysiological knowledge in medical students. *Advances in Physiology Education*. 2018; 42: 140-145.
- 7.3.20. Kwankajonwong N, Ongprakobkul C, Qureshi SP, Watanatada P, Thanprasertsuk S, Bongsebandhu-phubhakdi S. Attitude but not self-evaluated knowledge correlates with academic performance in physiology in Thai medical students. *Advances in Physiology Education*. 2019; accepted.
- 7.4. งานวิจัยที่กำลังทำ: ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัย ลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด
- 7.4.1. Branching and adhesion study of neurons on metallic glass  
แหล่งทุน      โครงการวิจัยและนวัตกรรมเชิงยุทธศาสตร์และโครงสร้างพื้นฐาน ปี 2561  
สถานภาพในการทำวิจัย      ร้อยละ 70
- 7.4.2. Genetic variation and mutation of potassium channels in sudden unexplained death cases  
แหล่งทุน      ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
สถานภาพในการทำวิจัย      ร้อยละ 50
- 7.4.3. Identification and correlation between calcitonin gene related peptide expression in glottic cancer  
แหล่งทุน      ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
สถานภาพในการทำวิจัย      ร้อยละ 80
- 7.4.4. Integration of mathematical model in SPECT imaging for epilepsy evaluation  
แหล่งทุน      ทุนงบประมาณแผ่นดิน ปี 2560  
สถานภาพในการทำวิจัย      ร้อยละ 60

## อาจารย์ผู้วิจัยร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล สลึงค์

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) ดร.ธีระพล สลึงค์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์  
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Teerapol Saleewong, Ph.D., Assistant Professor
2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3-5208-00135-22-9
3. ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์
4. หน่วยงาน ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี  
โทรศัพท์ 02-470-8993 โทรสาร 02-428-4025  
e-mail: teerapol.sal@kmutt.ac.th
5. ประวัติการศึกษา  
2543 B.Sc. (Mathematics), Chiang Mai University, Thailand  
2545 M.Sc. (Applied Mathematics), Chiang Mai University, Thailand  
2555 Ph.D. (Biomedical Engineering), Chulalongkorn University, Thailand
6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ  
Computational Modeling in Bioscience, Mathematical Physiology, Mathematical Modeling
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการ  
ทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย
  - 7.1. ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย: ชื่อแผนงานวิจัย  
ไม่มี
  - 7.2. หัวหน้าโครงการวิจัย: ชื่อโครงการวิจัย  
ไม่มี
  - 7.3. งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว: ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)
    - 7.3.1 Publications
      - Pichada Sadeewong, Teerapol Saleewong, Poom Kumam and Yeol Je Cho, "The Modified Viscosity Iteration with m-Generalized Hybrid Mappings and (a,b)-Monotone Mappings for Equilibrium Problems" , Thai Journal of Mathematics, Volume 16, Number 1, 2018: pp.243–265.
      - Sombat, A., Saleewong, T., Kumam, P., "Perspectives and experiments of hybrid particle swarm optimization and genetic algorithms to solve optimization problems", Studies in Computational Intelligence, 760, 2018: pp. 290-297.
      - Apirak Sombat, Teerapol Saleewong, Poom Kumam, Parin Chaipunya, Wiyada Kumam, Anantachai Padcharoen, Yeol Je Cho, Thana Sutthibutpong, "Algorithms for Computing of Optimization Problems with a Common Minimum-Norm Fixed Point with Applications", International Journal of Mathematical, Computational, Physical, Electrical and Computer Engineering, Vol.10 No.12, 2016 pp.673-681.

- Wudthichai Onsod, Teerapol Saleewong, Jamshaid Ahmad, Abdullah Egal Al-mazrooei, Poom Kumam, “Fixed Points of a theta-Contraction on Metric Spaces with a Graph” , Communications in Nonlinear Analysis, Vol.2 2016 . pp. 139-149.
- Saleewong, T., Srikiatkachorn, A., Maneepark, M., Chonwerayuth, A., Bongsebandhu-phubhakdi, S., “Computational approach to long-term potentiation in hippocampal CA1 area describes the efficacy of stimulation patterns”, Asian- Biomedicine, Vol. 7, No. 3, June 2013, pp. 347-356, Impact factor 0.333.
- Saleewong, T., Srikiatkachorn, A., Maneepark, M., Chonwerayuth, A., Bongsebandhu-phubhakdi, S., “Quantifying altered long-term potentiation in the CA1 Hippocampus”, Journal of Integrative Neuroscience, Vol. 11, No. 03, September 2012, pp. 243-264, Impact factor 1.146 (2012).

### 7.3.2 Conferences Proceedings

- Paweena Klinmaleea, Teerapol Saleewong, “The quantification method of Yttrium-90 in SPECT imaging for hepatic tumors”, The 23rd Annual Meeting in Mathematics (AMM 2018), King Mongkut’s University of Technology Thonburi, Bangkok, Thailand, May 3-5, 2018.
- Printaporn Sanguansuttigul, Teerapol Saleewong, Sayaphat Suksai, Kitiwat Khamwan, and Saknan Bongsebandhu-phubhakdi, “The kinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET imaging correlated to brain structures: A case study on Parkinson's disease”, The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting in Mathematics (AMM 2017), Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, June 2-4, 2017.
- Printaporn Sanguansuttigul , Teerapol Saleewong, Sayaphat Suksai, “A method for the quantification of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET imaging for Parkinson's disease correlation to brain structures”, International Congress on Chemical, Biological and Environmental Sciences 2017, May 9-11 2017, Kyoto, Japan.
- Titiworada Nakarawong, Teerapol Saleewong, Sayaphat Suksai, “Numerical Analysis for Mathematical Model of Heart Excitation” The 3rd Innovation and Analytics Conference & Exhibition (IACE) 2016, October 31 – November 1, Kedah, Malaysia, pp. 13-18.
- Teerapol Saleewong, Sayaphat Susai and Chamaiporn Cotnam, “A finite integration method for Boundary Value ODEs” The 2nd International Conference and Summer School Numerical Computations: Theory and Algorithms (NUMTA2016), Pizzo Calabro, Italy, 19-25 June 2016
- Teerapol Saleewong, Sirikan Suwanlertlum, Hataichanok Kruekaew, Dounghanee Arunpermporn, “Optimizing Influenza Vaccine Allocation in Thailand”, The 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Systems, Barcelona, Spain, July 13-14, 2015.
- Chamaiporn Cotnam, Teerapol Saleewong, Sayaphat Suksai, “Finite Integration Method with Basis Function for Differential Equations”, The 20th Annual Meeting in Mathematics (AMM 2015) Silpakorn University, Nakhon Pathom, May 27 - 29, 2015
- Saleewong, T., “A Proposed Mathematical Model for Avian Influenza A, for China”, 10th AIMS International Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Application (AIMS2014), Madrid, Spain, July 6-10, 2014.

- Saleewong, T., Srikiatkachorn, A., Maneepark, M., Chonwerayuth, A., Bongsebandhuphubhakdi, S., “Least squares curve fitting of altered long-term potentiation”, The Asian Mathematical Conference 2013 (AMC2013), Busan, Korea, June 30-July 4, 2013.
- Saleewong, T., Srikiatkachorn, A., Maneepark, M., Chonwerayuth, A., Bongsebandhuphubhakdi, S., “Curve fitting of long-term potentiation in hippocampal CA1 area and the efficacy of stimulation patterns”, The 7th South East Asia Technical University Consortium (SEATUC) Symposium, Institut Teknologi Bandung, Indonesia, March 4-6, 2013.

7.4. งานวิจัยที่กำลังทำ: ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด

ไม่มี



## ภาคผนวก (Appendix)

### บทความที่รอการเผยแพร่ในวารสารวิชาการนานาชาติ

- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Onwana J, Chongpison Y, Rakvongthai Y, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET brain imaging for early stage detection of Parkinson's disease (In preparation to submit in the Journal of Nuclear Medicine)

### บทคัดย่อ การนำเสนอผลงานวิชาการระดับนานาชาติ

- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease. The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (JSRT), April 12-15, 2018, Pacifico Yokohama, Japan.
- Yarnvitayalert P, Saleewong T, Khamwan K and Bongsebandhu-phubhakdi S. Kinetic model of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD absorption in brain for epilepsy patients and stability analysis. The 12<sup>th</sup> AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, July 5-9, 2018, Taipei, Taiwan.
- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. The pharmacokinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging for early Parkinson's disease. Connexion Conference & Event Centre (CCEC), 11-14 November 2018, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Chamnan P, Thinka Y, and Khamwan K. Determination of patient doses from  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT imaging in prostate cancer patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital; การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีเทคนิคแห่งประเทศไทย ร่วมกับการประชุมรังสีเทคนิคภาคพื้นเอเชีย ตะวันออกเฉียงใต้ ปี 2562 ณ โรงแรมแอมบาสเตอร์ สุขุมวิท กรุงเทพฯ วันที่ 24-26 เมษายน 2562
- Yarnvitayalert P, Saleewong T, Khamwan K and Bongsebandhu-phubhakdi S. Mathematical model of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD diffusion in brain for epileptic patients. The 2019 International Conference on Engineering, Science, and Industrial Applications (ICESI), 22-24 August 2019, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan.

### บทคัดย่อ การนำเสนอผลงานวิชาการระดับชาติ

- Sanguansuttigul P, Saleewong T, Suksai S, Khamwan K, and Bongsebandhu-phubhakdi S, "The kinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET imaging correlated to brain structures: A case study on Parkinson's disease", The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting in Mathematics (AMM 2017), Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, June 2-4, 2017.
- นางสาวณัฐชยา รตะสุขารมย์, นายวสุรัตน์ ขำภาชี, นางสาวเสาวนีย์ จิตรศิลป์ฉายากุล, อาจารย์ ดร.กิติวัฒน์ คำวัน, อาจารย์ ดร.ธีระพล สลึงค์ และ รองศาสตราจารย์ ดร.ศักดิ์กัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี A Mathematical model of radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) therapy in papillary thyroid carcinoma using SPECT/CT imaging analysis. The 7<sup>th</sup> Undergraduate in Applied Mathematics Conference (UAMC 2018) วันที่ 28

เมษายน 2561 ณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ จังหวัดนครปฐม

- Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease. The Thai Medical Physicists Society Annual Meeting, 2019, วันที่ 24-26 มกราคม 2562 ณ โรงแรมพูลแมนพัทยา จังหวัดชลบุรี (Oral presentation)

### ภาพการรับรางวัล

- รางวัลชนะเลิศ Best presentation สาขา Imaging จากการนำเสนอแบบบรรยาย เรื่อง “The pharmacokinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging for early Parkinson's disease” ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาพันธ์นักฟิสิกส์การแพทย์แห่งภาคพื้นเอเชีย-โอเชียเนีย (Asia-Oceania Congress of Medical Physics 2018) ครั้งที่ 18 ณ กรุงกัวลาลัมเปอร์ ประเทศมาเลเซีย; Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. The pharmacokinetic model of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging for early Parkinson's disease.



- รางวัลชนะเลิศ Excellent Presentation สาขา Nuclear Medicine เรื่อง “Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson’s disease” จากการนำเสนอแบบบรรยาย ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมนักฟิสิกส์การแพทย์ไทย วันที่ 24-26 มกราคม 2562 ณ โรงแรมพูลแมนพัตยา จังหวัดชลบุรี; Buratachwatanasiri W, Chantadisai M, Khamwan K. Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson’s disease.



- รางวัลชนะเลิศ โล่รางวัลและทุนการศึกษา จากการนำเสนอแบบบรรยาย ในการประชุม UAMC 2018 “ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์สำหรับสารรังสีไอโอดีน  $^{131}\text{I}$  เพื่อการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิดพาลิลารีด้วยการวิเคราะห์ภาพฉาย SPECT/CT; A Mathematical Model of Radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) Therapy in Papillary Thyroid Carcinoma using SPECT/CT Imaging Analysis” นางสาวณัฐชยา รตะสุขารมย์, นายวสุรัตน์ ขำภาชี, นางสาวเสาวนีย์ จิตรศิลป์ฉายากุล, อาจารย์ ดร.กิตติวัฒน์ คำวัน, อาจารย์ ดร.ธีระพล สลึงค์ และ รองศาสตราจารย์ ดร.ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี และ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



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

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

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

**Keywords**—mathematical model,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, SPECT image

### I. INTRODUCTION

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

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

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

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

### II. METHODS

#### A. Data collection

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

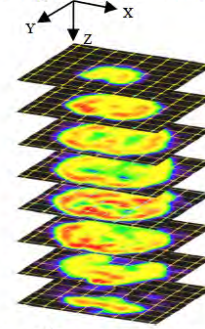


Fig. 1. Example of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT image in axial plane from top to bottom slide.

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

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

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

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

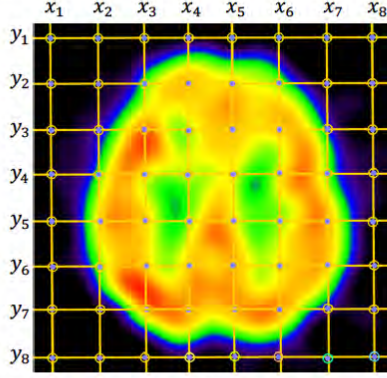


Fig. 2. Example a slide of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT image

### B. Numerical method for $^{99m}\text{Tc}$ -ECD diffusion

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

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

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

where  $\Omega$  is a region of square domain and  $\partial\Omega$  at the SPECT image boundary,  $x$  is position in horizontal from left to right (unit),  $y$  is position in vertical from anterior to posterior (unit),  $D_1$  is rate diffusion of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD in brain (unit<sup>2</sup>/min) and  $D_2$  is rate diffusion of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD in ventricle area (unit<sup>2</sup>/min).

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

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

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

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

### III. RESULT

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

TABLE I. PARAMETER AND RELATIVE ERROR OF DIFFUSION MODEL.

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

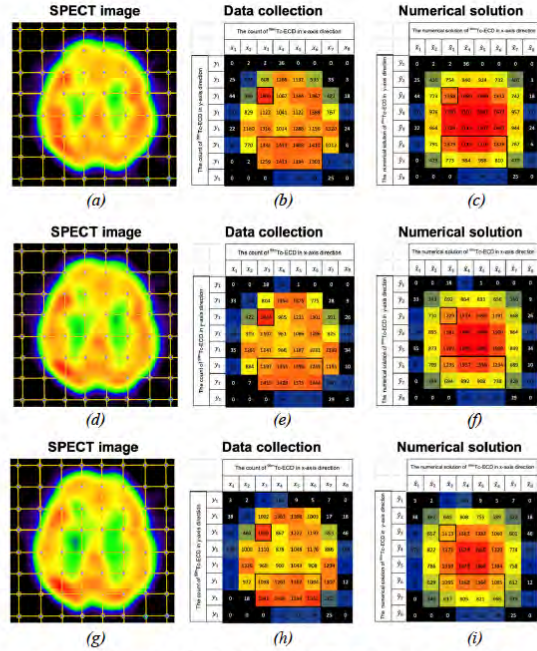


Fig. 3. Result of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT image and the numerical solution. (a) show 1<sup>st</sup> of SPECT image, (b) show the count of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD at grid point from 1<sup>st</sup> of SPECT image and show the interested area to compare with Fig.3 (c) that show

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

#### IV. DISCUSSION

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

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

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

#### V. CONCLUSION

From the result, the numerical solution describes the quantitative of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD diffusion in SPECT image with the rate constant of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD diffusion in brain  $D_1 = 1.10657$  unit<sup>2</sup>/min and the rate constant of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD diffusion in ventricle  $D_2 = 1$  unit<sup>2</sup>/min that has relative error around 26.81%

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

#### ACKNOWLEDGMENT

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

#### REFERENCES

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

## Proceedings:

The Thai Medical Physicists Society Annual Meeting, 24-26 January 2019, Pullman Pattaya Hotel, Chonburi

Article Title: Pharmacokinetic modeling of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease.

Author(s): Wirunpatch Buratachwatanasiri, Maythinee Chantadisai, Kitiwat [Khamwan](#)

## Pharmacokinetic modeling of $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET in human brain for early Parkinson's disease

Wirunpatch Buratachwatanasiri<sup>1,2</sup>, Maythinee Chantadisai<sup>3</sup>, Kitiwat Khamwan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Imaging Program, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

<sup>2</sup>Chulalongkorn University Biomedical Imaging Group, Bangkok, Thailand

<sup>3</sup>Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330, Thailand

**Abstract- Introduction:** Parkinson's disease (PD) symptom usually appear when over half of all dopamine neurons have died. Early detection and treatment approach are; therefore, very important. The  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET scan is extensively examined to differentiate the normal and pathological dopamine metabolism in the human brain.

**Purpose:** To investigate the transfer rate constants of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging based on compartmental model in early Parkinson's disease.

**Methods:** The retrospective data from early PD patients who underwent  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET brain scan at King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) were collected. After  $^{18}\text{F}$ -FDOPA was administered intravenously, PET images were acquired for 90 min using 3D list-mode and reconstructed into 5-min interval for obtaining each time-point image dataset. PET image data were co-registered and normalized with PET brain template on Statistical Parametric Mapping (SPM) software for contouring the boundary and measuring the activity concentration at the striatum, caudate and putamen. Compartmental model was generated using SAAM II simulation software to estimate transfer rate constants in each side of the regions.

**Results:** A 3-compartment with 3-transfer rate constant model is sufficient to describe the biokinetic of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA and its metabolites. The FDOPA transport constant across the blood brain barrier ( $K_1$ ) and decarboxylation ( $k_3$ ) rate constants at the abnormal side of striatum and putamen were significantly lower than the normal side, whereas there was no significantly different in any transfer rate constants of caudate.

**Conclusions:** The biokinetic data obtained in this study will be used as an initial reference report in Thai PD patients. Both  $K_1$  and  $k_3$  could be the potential parameter to differentiate between PD and normal patients.

**Keyword-** PET/CT,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, Parkinson's disease, pharmacokinetic model, statistical parametric mapping

### I. INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a type of dementia caused by the deterioration of neurons in substantia nigra. When over half of dopaminergic neurons is lost, it induces PD symptom like resting tremor, bradykinesia, and rigidity. In the early phase of disease, clinical criteria alone may not sufficient to distinguish between Parkinson's disease and others such as parkinsonism-related disorders or be influenced and complicated by

symptomatic medication. By considering these factors, in vivo markers of dopaminergic degeneration are important for the early diagnosis and monitoring of disease progression. The  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (L-3,4-dihydroxy-6- $^{18}\text{F}$  fluorophenylalanine) has been widely used with PET brain study to assess presynaptic nigrostriatal dopaminergic function [1]. PD PET diagnosis has been mostly interpreting the images by qualitative examination of the relative radioactivity distribution in the brain tissue. In normal subject, the uptake will clearly present symmetry between the left and right striatum which consist of caudate and putamen. For early PD patients, the uptake will be first presented by the asymmetry in one side of putamen tail, then loss the uptake in another and continue to caudate at the late of stage [2]. However, FDOPA PET brain should yield quantitative parameters such as the transfer rate constant represented the biokinetic that correlate with independent disease severity measurement and discriminate reliably between patient and normal subjects for highest clinical useful.

The kinetic model of FDOPA was first proposed by Haug *et al* to study FDOPA decarboxylase activity and its metabolites, the [ $^{18}\text{F}$ ]6-fluoro-3-O-methyl-L-Dopa (OMFD) in humans [3]. Their study was based on the normal subjects only. Later on, Wahl & Nahmias independently measured the kinetics of OMFD in the blood and striatum, and used this knowledge to simplify the kinetic model of FDOPA by eliminating the fourth transfer rate constant and the number of compartments [4]. However, only two PD patients were investigated.

The objective of this study was, therefore, to investigate the transfer rate constants of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in PET brain imaging based on compartmental model in early Parkinson's disease.

### II. MATERIALS AND METHODS

#### A. Patient data collection

To arrive at a pharmacokinetic FDOPA model applicable to PD patients, we started with a published FDOPA kinetic model applicable to normal subjects [4]. Using the patient data set, the model was adjusted and used to fit with the measured data set. This study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Five retrospective patient data who underwent PET  $^{18}\text{F}$ -FDOPA brain scan at Division of Nuclear Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) and diagnosed as early Parkinson's disease with Hoehn and Yahr stage I or II [5] were collected. According to the clinical protocol at KCMH, patients were intravenously injected  $^{18}\text{F}$ -FDOPA 5.55 MBq/kg. List-mode PET data was acquired immediately after injection for 90 min, then followed by 30 min static images using the Biograph16 PET/CT system (Siemens Medical Solutions). A series of PET images were reconstructed with 5-min interval from 0 to 85-min time point. Decay correction, attenuation correction, and scatter correction was then applied for all reconstructed PET images.

### B. Image segmentation using SPM

To generate the activity maps, the 5-minute interval list-mode PET images from 5 to 85-minute time point were used. In order to keep the consistency and reliability of ROI contouring, all subsequent image manipulation and data analysis were performed on the Statistical Parametric Mapping (SPM) software version 12 which is operated based on the Matlab software version R2018a. The image volumes of transverse slices were made compatible with SPM by separation of image headers. The images were then co-registered and spatially normalized in SPM with the PET template (Figure 1A) using International Consortium for Brain Mapping (ICBM) space template affine regularization and a further 16 nonlinear iteration algorithms. The normalization also included images smoothed using 8 mm full-width at half maximum (FWHM) Gaussian filter. The initial image parameters were  $168 \times 168 \times 109$ , resulting the 16-bit final image format with a size of  $181 \times 217 \times 181$ , and a voxel size of  $1 \times 1 \times 1$  mm as shown in Figure 1B.

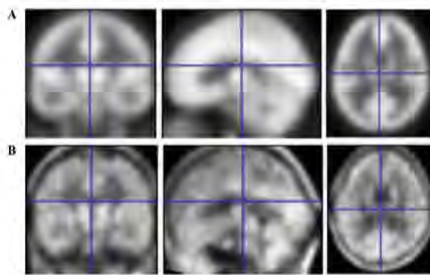


Figure 1. (A) The PET template used in the SPM software, and (B) The normalized patient image.

The normalized images were then segmented into striatum, caudate and putamen which are generic ROIs derived from the

Automated Anatomical Labeling (AAL) map as shown in Figure 2.

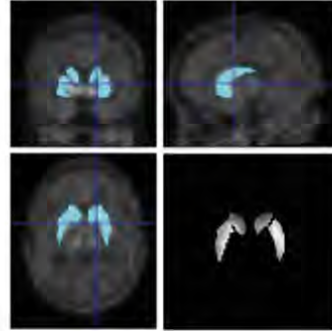


Figure 2. Segmentation of the striatum, caudate, and putamen regions in coronal, sagittal, and transverse planes. (Right lower) The final result image of these region segmentations using the SPM.

### C. FDOPA pharmacokinetic modeling for PD patients

The whole-region activity (Bq) of striatum, caudate and putamen of each side in every time points were determined using ImageJ program. As the analysis of normal and PD was performed within the same patient, we considered that one side of patient's striatum, caudate or putamen that had lower uptake was PD side and the other was normal side. The activity of each side was calculated into percent injected activity as a function of time after injection. As a result, the FDOPA pharmacokinetic model was created using the SAAM II simulation program based on three-compartmental model to estimate transfer rate constants according to Wahl & Nahmias's model as shown in Figure 3 [4]. The differential equations in each compartment can be described as followings:

$$\frac{dC_{\text{plasma}}(t)}{dt} = -K_1 C_{\text{plasma}}(t) + k_2 C_{\text{Tissue}}(t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_{\text{Tissue}}(t)}{dt} = K_1 C_{\text{plasma}}(t) - k_2 C_{\text{Tissue}}(t) - k_3 C_{\text{Tissue}}(t) \quad (2)$$

$$\frac{dC_{\text{FDA}}(t)}{dt} = k_3 C_{\text{Tissue}}(t) \quad (3)$$

where  $C_{\text{plasma}}$ ,  $C_{\text{Tissue}}$ , and  $C_{\text{FDA}}$  represent plasma FDOPA, tissue FDOPA, and FDA and its metabolites compartment respectively.  $K_1$  and  $k_2$  represent the forward and reverse transport constants of plasma FDOPA across the blood brain barrier to the tissue FDOPA compartment,  $k_3$  represents the FDOPA decarboxylation rate constant from the tissue



FDOPA compartment to the combined compartment of FDA and its metabolites.



Figure 3. Compartmental model for describing the kinetics of FDOPA for PD patients.

For the model fitting, these initial fits were performed using brain FDOPA exchange values obtained from Wahl and Nahmias. We adjusted the transfer rate constant parameters between the compartment gradually to fit the model to patient data. The fraction of blood volume, representing the blood physically contained in an organ or tissue relative to the total-body blood volume, was also gradually adjusted in order to obtain the best fit of the brain compartment model. The SAAMII software will then generate time-integrated activity curve of the model fitted to the patient data based on a nonlinear least squares regression algorithm.

The transfer rate constants ( $K_1$ ,  $k_2$  and  $k_3$ ) in each patient were determined accordingly and compared between normal and PD side of striatum, caudate and putamen using the student t-test.

### III. RESULTS

Figure 4A depicts the striatal time-activity curves obtained in both PD and normal side after FDOPA injection. Both curves increased at the initial of the model until reached the maximum uptake activity at 15-minute time point then slightly decreased accordingly with good model fitting between patient data and simulated data. The PD striatum had lower uptake than the normal side. Likewise, the tendency of the biokinetic of putamen time-activity curves (Figure 4C) has clearer difference of the curve fitting model between PD and normal side of putamen. However, the caudate time-activity curves nearly superimposed to each other due to both side of caudate haven't been damaged by the disease yet as in Figure 4B.

Table 1 depicts the transfer rate constants for normal and PD side of striatum. We found that there were significant differences between PD and normal side in  $K_1$  and  $k_3$  with p-value 0.016 and 0.007 respectively. Table 2 depicts the results in caudate region. For the PD side,  $K_1$  was  $0.0094 \text{ ml min}^{-1} \text{ g}^{-1}$ ;  $k_2$  was  $0.0237 \text{ min}^{-1}$ ; and  $k_3$  was  $0.0203 \text{ min}^{-1}$  while the normal side of the caudate,  $K_1$  was  $0.0091 \text{ ml min}^{-1} \text{ g}^{-1}$ ;  $k_2$  was  $0.0228 \text{ min}^{-1}$ ; and  $k_3$  was  $0.0215 \text{ min}^{-1}$ . There were no significant differences between PD and normal side in caudate. The results of transfer rate constants in putamen is shown as in

Table 3. In the PD side,  $K_1$  was  $0.0116 \text{ ml min}^{-1} \text{ g}^{-1}$ ;  $k_2$  was  $0.0268 \text{ min}^{-1}$ ; and  $k_3$  was  $0.0112 \text{ min}^{-1}$  while the normal side of the putamen,  $K_1$  was  $0.0131 \text{ ml min}^{-1} \text{ g}^{-1}$ ;  $k_2$  was  $0.0254 \text{ min}^{-1}$ ; and  $k_3$  was  $0.0176 \text{ min}^{-1}$ . We have found that there were significant differences between PD and normal side in  $K_1$  and  $k_3$  of the putamen with p-value 0.022 and 0.001 respectively.

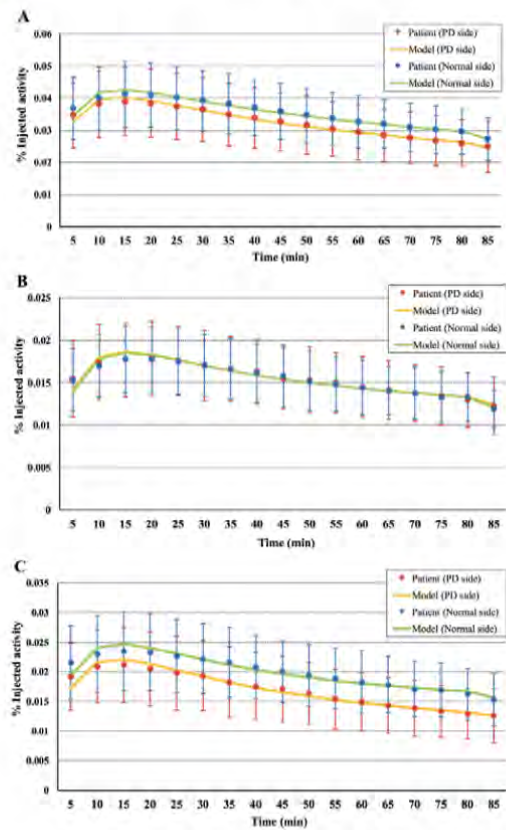


Figure 4. The time-activity curves in the striatum (A), caudate (B) and putamen (C). Blue and red round markers represent the patient data obtained from normal and PD side respectively. Green and yellow lines represent the model fitted from normal and PD side respectively.

### IV. DISCUSSION

This study has tried to investigate the transfer rate constant of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET brain scan for PD patients in order to classify the difference between the normal and PD patients based on quantitative analysis. Our compartmental model has

modified in accordance with Wahl and Nahmias's study. They measured the transfer rates of OMFD across the BBB in a number of individuals, and used these experimentally measured values to determine the kinetics of FDOPA in the same individuals. Therefore, they simplified the model into two-compartment with three-transfer rate constants that could be adequate to simulate the time-activity curve of FDOPA in the striatum. They also found the difference of  $k_3$  between normal subject and PD patients [4]. Their study did not mention about the disease's severity, but the transfer rate constants between normal subjects and PD patients were compared instead of the comparison between side of striatum as ours study. In the present study, we specifically investigated in early PD patients to relatively compare both side of striatum including caudate and putamen. Our findings showed that both of  $K_1$  and  $k_3$  in PD side of striatum and putamen had significantly decreased than the normal side without any significant differences in caudate. These results were comparable to Wahl and Nahmias study and the progression of the disease.

Table 1 Transfer rates of striatum.

	PD striatum			Normal striatum		
	$K_1$ (mL/min/g)	$k_2$ (/min)	$k_3$ (/min)	$K_1$ (mL/min/g)	$k_2$ (/min)	$k_3$ (/min)
Patient 1	0.0221	0.0155	0.0064	0.0242	0.0159	0.0111
Patient 2	0.0254	0.0203	0.0165	0.0268	0.0125	0.0210
Patient 3	0.0357	0.0163	0.0079	0.0363	0.0168	0.0088
Patient 4	0.0170	0.0287	0.0105	0.0192	0.0283	0.0159
Patient 5	0.0154	0.0171	0.0146	0.0160	0.0154	0.0195
Mean	0.0231 (0.0081)	0.0196 (0.0054)	0.0112 (0.0043)	0.0245 (0.0078)	0.0178 (0.0061)	0.0152 (0.0053)

Table 2 Transfer rates of caudate.

	PD striatum			Normal striatum		
	$K_1$ (mL/min/g)	$k_2$ (/min)	$k_3$ (/min)	$K_1$ (mL/min/g)	$k_2$ (/min)	$k_3$ (/min)
Patient 1	0.00952	0.02143	0.01287	0.00959	0.02277	0.01627
Patient 2	0.01043	0.02576	0.03151	0.01085	0.02512	0.03518
Patient 3	0.01368	0.03172	0.0246	0.01131	0.02013	0.01206
Patient 4	0.00711	0.02648	0.01441	0.00768	0.02643	0.01709
Patient 5	0.0061	0.0130	0.0183	0.0061	0.0193	0.0270
Mean	0.0094 (0.0030)	0.0237 (0.007)	0.0203 (0.0077)	0.0091 (0.0022)	0.0228 (0.0031)	0.0215 (0.0094)

Table 3 Transfer rates of putamen.

	PD striatum			Normal striatum		
	$K_1$ (mL/min/g)	$k_2$ (/min)	$k_3$ (/min)	$K_1$ (mL/min/g)	$k_2$ (/min)	$k_3$ (/min)
Patient 1	0.0109	0.0209	0.0098	0.0124	0.0211	0.0146
Patient 2	0.0128	0.0301	0.0148	0.0136	0.0203	0.0208
Patient 3	0.0173	0.0214	0.0081	0.0202	0.0286	0.0161
Patient 4	0.0087	0.0344	0.0094	0.0102	0.0366	0.0174
Patient 5	0.0084	0.0272	0.0142	0.0090	0.0204	0.0191
Mean	0.0116 (0.0037)	0.0268 (0.0057)	0.0112 (0.003)	0.0131 (0.0044)	0.0254 (0.0072)	0.0176 (0.0025)

Automated segmentation using SPM in striatum, caudate and putamen was supposed from patient's MRI individual. In this study, we used MRI image from SPM template instead. This could be slightly affected the uncertainty for co-registration and quantification of FDOPA in brain tissue for generating the time-activity curve to simulate the kinetic model.

The limitations of this study were; firstly, early PD patients in our study were assumed that one side of their striatum that had lower radioactivity uptake was considered as PD and the another as normal. Therefore, the patient data of normal side might not be truly normal as expectation. Secondly, the simulations of our patient data were based on the image analysis acquired from radioactivity uptake in brain region, the results, therefore, might difference from biochemical assay, but this method is lesser invasive.

## V. CONCLUSIONS

The two-tissue compartmental and three-transfer rate constants model was able to describe  $^{18}\text{F}$ -FDOPA kinetics in striatum, caudate and putamen. Both  $K_1$  and  $k_3$  can be the potential parameter to differentiate between PD and normal patients. The biokinetic data of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in this study will be used as an initial reference report for Parkinson's disease in Thai patients.

## ACKNOWLEDGEMENT

The authors sincerely thank Assistant Professor Dr. Yothin Rakvongthai, Miss Jaruan Onwana, nuclear medicine physicians, medical physicists and technologists at Division of Nuclear Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand for their great supports.

## REFERENCES

- Brooks, D. J. (2004). Neuroimaging in Parkinson's disease. *NeuroRx* 1(2): 243-254.
- Song, I. U., et al. (2014). An FP-CIT PET comparison of the difference in dopaminergic neuronal loss in subtypes of early Parkinson's disease. *Acta Radiol* 55(3): 366-371.
- Huang, S. C., et al. (1991). Kinetics and modeling of L-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-dopa in human positron emission tomographic studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 11(6): 898-913.
- Wahl, L. and C. Nahmias (1996). Modeling of fluorine-18-6-fluoro-L-Dopa in humans. *J Nucl Med* 37(3): 432-437.
- Hoehn MM, Yahr MD. (1967) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17:427-42.

Contact of Corresponding Author:

Author: Kitiwat Khamwan, Ph.D.  
 Institute: Medical Imaging Program, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University  
 Street: Rama IV Road  
 City: Bangkok  
 Country: Thailand  
 Email: kitiwat.k@chula.ac.th