

ช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระดับด้วยการปล่อยโพซิตรอน
ของการสะสมสารเภสัชรังสีในสมองคนไทยปกติ
THE OPTIMIZED UPTAKE TIME OF RADIOPHARMACEUTICAL PET
IN NORMAL THAI BRAINS

พชร ทองลิ้ม
PACHARA THONGLIM

วิทยานิพนธ์นี้สำหรับการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาฟิสิกส์ประยุกต์
ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
พ.ศ. 2562

KMITL-2019-SC-M-030-080

ช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระดับด้วยการปล่อยโพซิตรอน
ของการสะสมสารเภสัชรังสีในสมองคนไทยปกติ
THE OPTIMIZED UPTAKE TIME OF RADIOPHARMACEUTICAL PET
IN NORMAL THAI BRAINS

พชร ทองลิ้ม
PACHARA THONGLIM

วิทยานิพนธ์นี้สำหรับการศึกษิตตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาฟิสิกส์ประยุกต์
ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
พ.ศ. 2562

KMITL-2019-SC-M-030-080

THE OPTIMIZED UPTAKE TIME OF RADIOPHARMACEUTICAL PET
IN NORMAL THAI BRAINS

PACHARA THONGLIM

A THESIS SUBMITTED IN FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR THE
DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN APPLIED PHYSICS
DEPARTMENT OF PHYSICS FACULTY OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

2019

KMITL-2019-SC-M-030-080

COPYRIGHT 2019

FACULTY OF SCIENCE

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของการสะสมสารเภสัชรังสีในสมองคนไทยปกติ
ชื่อนักศึกษา.	นายเพชร ทองลุ่ม
รหัสประจำตัว	60605063
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ฟิสิกส์ประยุกต์)
ภาควิชา	ฟิสิกส์
พ.ศ.	2562
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผศ.ดร.ประธาน บุรณศิริ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ดร.นพ.วิทยา สังข์รัตน์

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 ในสมองของคนไทยซึ่งไม่มีโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและสมอง เพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมในการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของการสะสมสารเภสัชรังสีตัวนี้ กลุ่มอาสาสมัครทั้ง 25 คนผ่านการทดสอบด้วยแบบทดสอบเพื่อคัดกรองภาวะสมองเสื่อมซึ่งมีคะแนนเต็ม 30 คะแนน กลุ่มอาสาสมัครทั้ง 25 คนผ่านเกณฑ์มาตรฐาน 25 คะแนนขึ้นไปทุกคน จากนั้นกลุ่มอาสาสมัครจะทำการถ่ายภาพด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน (PET) และเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เพื่อตรวจสอบโครงสร้างของสมองในกลุ่มตัวอย่าง จากนั้นนำค่าการดูดกลืนสารเภสัชรังสีที่ได้จากการตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนมาใช้ในการคัดกรองกลุ่มตัวอย่างไม่มีโรคทางระบบประสาทและสมองจริง หลักจากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาทำการวาดภาพสมองบริเวณที่สนใจเพื่อให้ได้มาซึ่งตำแหน่งของสมองที่สนใจในรูปแบบพิกัดสามมิติ และนำพิกัดมาสร้างกราฟความสัมพันธ์ของการได้รับปริมาณสารเภสัชรังสีกับเฟรมของภาพถ่ายเพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมด้วยโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ ผลจากกราฟความสัมพันธ์ที่ได้สามารถระบุช่วงเวลาที่เหมาะสมของสาร ^{18}F -THK5351 ในการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนคือช่วงเวลาที่ 40-60 นาที

คำสำคัญ : ^{18}F -THK5351, เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนร่วมกับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (PET/CT), ช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพ, เวลาต่อเนื่อง, เวลาไม่ต่อเนื่อง, โรคอัลไซเมอร์, ana75_2mat.m

Thesis Title	THE OPTIMIZED UPTAKE TIME OF RADIOPHARMACEUTICAL PET IN NORMAL THAI BRAINS
Student Name	MR.PACHARA THONGLIM
Student ID	60605063
Degree	Master of Science (Applied Physics)
Department	Physics
Year	2019
Thesis Advisor	Asst.Prof.Dr.Prathan Buranasiri
Thesis Co-advisor	Dr.Witaya Sungkarat (M.D.)

Abstract

This study investigated ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) images to determine the optimized imaging time of radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population. Seventeen volunteers without any neurological or psychiatric illnesses, who showed no abnormalities upon neurological examination and the standardized uptake value ratio, were included. All subjects were diagnosed using ¹⁸F-THK5351 PET/CT and 3.0 Tesla magnetic resonance imaging (MRI). THK5351 PET/CT was operated on the co-registered MRI to draw a region of interest (ROI). A digital imaging and communications in a medical file were converted to a .img file. Next, the image file was rendered from discrete time to continuous time for plotting graphs. The ROI positions and rendered file were then used to plot a graph showing the relationship between the radiopharmaceutical uptake quantity and the interval time to determine the optimized uptake time of THK5351 PET/CT for the brains of normal Thai population, which was consequently 40–60 min.

Keywords : ¹⁸F-THK5351, Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET/CT), optimized uptake time, discrete time, continuous time, Alzheimer's disease (AD), ana75_2m.mat

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จได้ เนื่องจากผู้เขียนได้รับความอนุเคราะห์และความช่วยเหลือจากสถาบันและบุคคลหลายท่าน ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้ ซึ่งมีบุคคลดังต่อไปนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ประธาน บุรณศิริ ภาควิชาฟิสิกส์ประยุกต์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ได้ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิทยานิพนธ์ ให้ความรู้ สอนให้รู้จักทักษะการใช้ความคิด การเผชิญโลกภายนอกด้วยตนเอง รวมทั้งการแก้ปัญหาการจัดทำบทความทางวิชาการและรูปเล่มวิทยานิพนธ์เล่มนี้ให้มีความสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รัชก สมพรเสนห์, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพร พรหมรส ภาควิชาฟิสิกส์ประยุกต์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง และ รองศาสตราจารย์ ดร.สุรศักดิ์ เชียงกา ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ได้คำปรึกษา แนะนำแนวทางในการแก้ปัญหา แก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ในเล่มวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.นายแพทย์วิทยา สังข์รัตน์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้แนวคิดสำหรับหัวข้อในการทำวิทยานิพนธ์ ในครั้งนี้ รวมทั้งยังให้ความรู้ทางด้านการสร้างภาพและการวิเคราะห์ภาพจากเครื่องมือถ่ายภาพทางการแพทย์ ณ ศูนย์รังสีวินิจฉัยก้าวหน้า โรงพยาบาลรามาธิบดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ชนิสา โชติพานิช รองผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬารัตน์ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ ที่ได้ให้โอกาสได้เข้ามาเรียนรู้และใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเรซินาบด้วยการปล่อยโพสิตรอน และเครื่องไซโคลตรอน ภายในศูนย์ตั้งแต่แรกเริ่มทำวิทยานิพนธ์และยังคงยั้งชี้นำแนวทางการทำงานวิจัย พร้อมทั้งให้คำปรึกษาและคอยช่วยเหลือมาโดยตลอดจนได้ร่วมงานอย่างจริงจัง ในฐานะนักฟิสิกส์การแพทย์ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์

ขอขอบพระคุณ ดร.จิรตน์ย สาระสำคัญ นักเภสัชรังสี, นางสาวชนิดาภา เอี่ยมสอาด นักเทคนิครังสี, นายณัฐกร เตียวเจริญกิจ นักเคมีรังสี และนางสาวนทิตยา นีระเมฆ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ที่คอยให้คำแนะนำ ช่วยเหลือทุกทางในการเขียนเล่มวิทยานิพนธ์และผลงานทางวิชาการเพื่อเผยแพร่ลงวารสารวิชาการในระดับนานาชาติ และยังคงติดต่อดำเนินเรื่องต่าง ๆ ภายในศูนย์ฯ และโรงพยาบาลจุฬารัตน์ ให้เป็นไปอย่างเรียบร้อย

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาฟิสิกส์ประยุกต์ และ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ได้ให้โอกาสในการศึกษาต่อในระดับบัณฑิตศึกษาด้วยการให้ทุนการศึกษาค่าเล่าเรียนในระยะเวลาที่ 2 ปีที่ได้ศึกษา ณ สถานศึกษาแห่งนี้

สุดท้ายนี้ข้าพเจ้าขอมอบวิทยานิพนธ์เล่มนี้ให้ ป้า แม่ อาโกว อาม่า และคุณทวดที่มองมาจากบนฟ้า ท่านที่คอยให้กำลังใจและให้การสนับสนุนทางการศึกษาเป็นอย่างดี ความรู้และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับวิทยานิพนธ์เล่มนี้ขอมอบให้กับผู้ที่อุทิศตนและยอมเสียสละร่างกายเพื่อมาเป็นกลุ่มตัวอย่าง ให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่จะนำไปช่วยเหลือผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมเพื่อให้มีชีวิตที่ดีขึ้นและอยู่กับครอบครัวของเขาไปได้อีกนานกว่าเดิม หากวิทยานิพนธ์เล่มนี้มีข้อบกพร่องประการใด ข้าพเจ้าขออภัยมา ณ ที่นี้

พชร ทองลิ้ม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	จ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูป.....	ฉ
คำย่อ/สัญลักษณ์.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	2
1.3 ขอบเขตงานวิจัย.....	3
1.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย.....	3
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 หลักการฟิสิกส์พื้นฐานของเครื่อง PET และ PET/CT.....	5
2.2 หลักการเกิดภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน.....	7
2.3 เครื่อง PET/CT.....	9
2.4 ผลึกหัววัดรังสีแบบเรืองแสง (Crystal) สำหรับเครื่อง PET.....	11
2.4.1 ผลึกแบบ Na(Tl).....	12
2.4.2 ผลึกแบบ BGO.....	12
2.4.3 ผลึกแบบ GSO ผลึก LSO และผลึก LYSO.....	12
2.4.4 ผลึกหัววัดสำหรับเทคนิคการเก็บภาพแบบ TOF.....	12
2.5 เทคโนโลยีสมัยใหม่ของเครื่อง PET/CT.....	13
2.5.1 ผลึกหัววัดรังสีแบบเรืองแสง (Crystal).....	13
2.5.2 Photo sensor.....	13
2.6 ระบบ analog SiPM.....	14
2.7 ระบบ digital SiPM.....	15
2.8 Time of Flight (TOF) PET.....	16
2.9 เครื่อง PET/MRI.....	18
2.10 รูปแบบการเก็บข้อมูลเทคนิคการถ่ายภาพการแก้ค่าการลดทอนทางรังสี.....	18

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
2.10.1 การเก็บข้อมูลแบบเฟรม (frame mode).....	18
2.10.2 การเก็บข้อมูลแบบ list mode.....	19
2.10.3 การเก็บข้อมูลในรูปแบบสองมิติและสามมิติ.....	20
2.11 เทคนิคการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสมอง.....	21
2.11.1 การถ่ายภาพแบบ static.....	21
2.11.2 การถ่ายภาพแบบ dynamic.....	21
2.12 การแก้ค่าลดทอนทางรังสี.....	22
2.13 Image processing.....	23
2.14 การแสดงภาพสมอง.....	24
2.15 เครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน.....	25
2.15.1 องค์ประกอบของเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตรอน.....	25
2.15.2 กระบวนการเร่งอนุภาค.....	26
2.16 ข้อควรทราบและควรระวังจากภาพ PET/CT.....	29
2.17 สารเภสัชรังสี.....	30
2.17.1 กลไกการสะสมของสารเภสัชรังสี.....	33
2.17.2 การผลิตสารเภสัชรังสี.....	34
2.17.2.1 การผลิตสารกัมมันตรังสี.....	34
2.17.2.2 การผลิตสารเภสัชรังสี.....	34
2.17.2.3 การควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี.....	35
2.18 สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจ PET.....	37
2.19 Tau tracer.....	37
2.19.1 พยาธิวิทยาของโปรตีน Tau ในสภาวะสมองเสื่อม.....	40
2.19.2 สารเภสัชรังสีในกลุ่ม Tau.....	42
2.19.3 ^{18}F -THK5351.....	43
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	46
3.1 เครื่องมือและระบบการวัดที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย.....	46
3.1.1 เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน.....	46
3.1.2 สารเภสัชรังสี (Radiopharmaceutical).....	46
3.1.3 โปรแกรมที่ใช้ในการดำเนินการ.....	47
3.2 กลุ่มอาสาสมัคร.....	48

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.2.1 วิธีการคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัคร.....	48
3.2.2 วิธีการรักษาความลับของอาสาสมัคร.....	48
3.2.3 การบริหารสารเภสัชภัณฑ์.....	48
3.3 การปรับปรุงภาพเพื่อนำมาใช้ในการวิจัย.....	49
3.3.1 ขั้นตอนการปรับปรุงภาพ.....	49
3.4 การวาดภาพบริเวณที่สนใจ (Draw ROI).....	49
3.4.1 ขั้นตอนการหาปริมาณการได้รับสารเรดิโอไอโซโทปและ การวาดภาพบริเวณที่สนใจ.....	50
3.5 การสร้างกราฟเพื่อระบุช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพ.....	50
3.5.1 ขั้นตอนการสร้างกราฟเพื่อระบุช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพ.....	51
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	52
4.1 การศึกษากลุ่มตัวอย่างของคนไทย.....	52
4.2 กระบวนการสร้างภาพ.....	55
4.3 กราฟความสัมพันธ์ของช่วงเวลาที่เหมาะสม.....	56
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	60
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	60
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	61
เอกสารอ้างอิง.....	62
ภาคผนวก.....	66
ภาคผนวก ก.....	67
ภาคผนวก ข.....	80
ประวัติผู้เขียน.....	105

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1.1 แสดงขั้นตอนการดำเนินการวิจัยช่วงระยะเวลาปีที่ 1.....	4
1.2 แสดงขั้นตอนการดำเนินการวิจัยช่วงระยะเวลาปีที่ 2.....	4
2.1 คุณสมบัติของสารรังสีที่ปล่อยโพซิตรอน.....	7
2.2 ผลึกหัตถ์แบบเรืองแสงชนิดต่าง ๆ ที่มีการใช้งานสำหรับเครื่อง PET.....	12
2.3 แสดงลักษณะพยาธิวิทยาของ Tau isoform และ Tau conformation ในแต่ละกลุ่ม Tauopathies.....	41
2.4 สารเภสัชรังสีในกลุ่ม Tau.....	42
2.5 คุณสมบัติทางกายภาพ ^{18}F	43
4.1 ผลคะแนนจากแบบสอบถามประเมินสถานะสมองเสื่อมของกลุ่มตัวอย่าง.....	52
4.2 ค่า Standardized Uptake Value ratio (SUVr) ของสาร THK5351 ในแต่ละส่วน ของสมองเทียบกับสมองส่วน cerebellum ของกลุ่มอาสาสมัครในงานวิจัยและกลุ่มผู้ ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์.....	53
4.3 แสดงตำแหน่งบริเวณที่สนใจของสมองในรูปแบบแกนระนาบ 3 มิติ.....	55

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 การเกิดภาพของเครื่อง PET.....	5
2.2 การเกิดภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน โดยปรากฏการประลัย.....	8
2.3 เครื่อง PET/CT รุ่น Biograph 16, Siemens ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารณั ราชวิทยาลัยจุฬารณั.....	9
2.4 การนำภาพของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาควบคุมกับภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการ ปล่อยโพซิตรอน จากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารณั ราชวิทยาลัยจุฬารณั.....	10
2.5 แสดง non-attenuation correction PET image (non-AC แถวบน) เทียบกับ attenuation correction PET image (AC แถวล่าง) จากศูนย์ไซโคลตรอนและ เพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารณั ราชวิทยาลัยจุฬารณั.....	10
2.6 การออกแบบหัวรับวัดของเครื่อง conventional PET หัววัดรังสีจะมีลักษณะเป็นบล็อก สี่เหลี่ยมทางด้านหน้ามีผลึกหัววัดเรืองแสง เพื่อหยุดรังสีโพซิตรอนพลังงาน 511 keV เปลี่ยนเป็นรังสีโพซิตรอนที่ตกกระทบให้เป็นโฟตอนแสง โดยภายในผลึกหัววัดเรืองแสง จะถูกแบ่งเป็นแถวจำนวนหลายแถวเพื่อลดการกระเจิงของโฟตอนแสงจากด้านหน้าผลึก ส่วนหลอดขยายสัญญาณ (photomultiplier tube; PMTs) จะอยู่ด้านหลังของผลึกหัววัด เรืองแสง โดยสัญญาณจากโฟตอนที่ตกกระทบผลึกหัววัดเรืองแสงจะถูกส่งต่อไป PMTs ทำให้เราทราบตำแหน่งของสัญญาณ.....	13
2.7 แสดงระบบ digital photon counting หรือ digital PET คือเทคโนโลยีที่สัญญาณ ซึ่งผ่านเข้าสู่เครื่อง PET จะถูกเข้ารหัสจากสัญญาณไฟฟ้า analog signal ไปสู่สัญญาณ digital ทันทีที่เกิดสัญญาณขึ้นใน SiPM.....	14
2.8 แสดง photon แต่ละตัว ซึ่งตกกระทบตัวรับสัญญาณในเวลาที่แตกต่างกันและเกิดสัญญาณ.....	15
2.9 แสดงการเดินทางของแสงที่เกิดขึ้นจาก photon กระแทก crystal และเดินทางเข้าสู่ photo sensor; (a) การเดินทางของแสงในระบบ 1:1 coupling, (b) การเดินทาง ของแสงในระบบ slap coupling.....	16
2.10 ระบบการสร้างสัญญาณของ conventional PET.....	16
2.11 ระบบการสร้างสัญญาณของ Time of Flight (TOF) PET	17
2.12 สมการคำนวณตำแหน่งการเกิด annihilation.....	17
2.13 รูปแบบการเก็บสัญญาณของ conventional PET และ TOF ที่มีการพัฒนาเพื่อให้มีค่า coincidence window น้อยลง.....	18
2.14 แสดงการเก็บข้อมูลโดยใช้ frame mode โดยข้อมูลที่ได้อาจจะถูกลำมาจัดเก็บใน matrix	

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
ที่ได้ทำการตั้งค่าไปแล้ว ก่อนทำการถ่ายภาพ.....	19
2.15 แสดงการเก็บข้อมูลแบบ list mode โดยข้อมูลจะถูกจัดเก็บไว้ในหน่วยของเวลา และตำแหน่งที่เกิดสัญญาณบน detector.....	20
2.16 แสดงการสร้างภาพจากข้อมูล list mode โดยข้อมูลที่ได้จาก matrix ที่ ทำการสร้างขึ้นมาภายหลังการถ่ายภาพ.....	20
2.17 แสดงการเก็บข้อมูลในแบบ 2D และ 3D mode โดย 2D mode จะใช้อุปกรณ์เสริมคือ การใช้ septum ร่วมด้วย ในขณะที่ทำการเก็บข้อมูล 3D mode scan จะไม่มีการใช้ septum ในการเก็บข้อมูล.....	21
2.18 แสดงการเก็บแบบ static ของการตรวจสมองด้วย ¹⁸ F-FDOPA PET ถ่ายภาพที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังฉีดสารเภสัชรังสีใช้เวลาในการถ่ายภาพ 30 นาที ภาพจากศูนย์ ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์.....	22
2.19 ภาพ dynamic 5 นาที/frame ของการตรวจสมองด้วย ¹⁸ F-FDOPA PET โดยใช้ เวลาถ่ายภาพ 90 นาที ภาพจากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์.....	22
2.20 วิธีการแก้ค่าใช้เครื่อง PET/CT.....	23
2.21 แสดง 3 ระนาบของสมอง คือ axial, sagittal และ coronal แถวบนคือภาพ PET/CT แถวล่าง คือภาพ PET ภาพจากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์.....	24
2.22 การสร้างภาพแบบ 3D ของสมอง หรือสร้างภาพแบบ surface projection โดยใช้โปรแกรม cortex ID จากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์.....	25
2.23 แสดงองค์ประกอบของเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน.....	26
2.24 แสดงองค์ประกอบของเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอนบรรจุภายในห้องสุญญากาศ และ Dees ถูกแรงกระทำจากสนามแม่เหล็กไฟฟ้าและแรงจากสนามแม่เหล็ก.....	26
2.25 แสดงการเร่งอนุภาคของเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน.....	27
2.26 เครื่องเร่งอนุภาค 16.5 MeV GE Medical Systems รุ่น PET trace 800 ของ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์.....	28
2.27 เครื่องกำเนิดรังสีแบบ generator Ge68/Ga68 (ซ้าย) พร้อมอุปกรณ์ Theranostic Synthesizer ของบริษัท ITG รุ่น iQS-TS.....	28

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
2.28 ผู้ป่วยมีก้อนที่ hepatic dome ภาพ PET/CT fusion images ไม่พบ ^{18}F -FDG uptake แต่เมื่อดูภาพ coronal จะเห็นว่ามีการเหลื่อมกันในส่วนของ diaphragm ระหว่างภาพ PET และ CT โดยภาพ PET ในส่วนของก้อนแสดงให้เห็นว่ามี ^{18}F -FDG uptake จากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารามณ์ ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์.....	30
2.29 Technical overcorection artifact จาก tracheostomy จากศูนย์ไซโคลตรอน และเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารามณ์ ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์.....	30
2.30 สารกัมมันตรังสีที่ติดฉลากกับสารประกอบทางเคมีที่มีโครงสร้างเหมาะสม.....	31
2.31 สารเภสัชรังสี ^{131}I	31
2.32 สารเภสัชรังสี $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP.....	32
2.33 แสดง extracellular amyloid plaques และ intracellular neurofibrillary.....	38
2.34 แสดงกระบวนการการเกิด hyphosphorylation.....	38
2.35 แสดงกระบวนการการเกิด neurofibrillary tangles.....	39
2.36 แสดงการทำลายโครงสร้างค้ำจุนเซลล์เมื่อเกิดการสร้าง neurofibrillary tangles.....	39
2.37 แสดงการเปรียบเทียบสมองปกติและสมองเมื่อเกิดการฝ่อ (atrophy) ภาพซ้าย สมองปกติ ภาพขวา สมองฝ่อ พบ gyri แคบลง sulci กว้างขึ้น ventricles ใหญ่ขึ้น.....	40
2.38 แสดงการสะสม amyloid โปรตีน Tau และ neurodegeneration ตั้งแต่ก่อนมีอาการ จนมีอาการแสดง.....	44
2.39 ภาพ off-target binding ที่ตำแหน่ง basal ganglia และ midbrain จากการตรวจด้วย สารเภสัชรังสี THK5351.....	45
3.1 เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอน (PET/CT) รุ่นSiemens Biograph 16 ของ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารามณ์ ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์.....	46
3.2 โครงสร้างพันธะของ THK5351.....	47
3.3 ฉีดสารเภสัชรังสีผ่านทางหลอดเลือดดำประมาณ 5 mCi (185 MBq).....	49
3.4 แสดงลำดับขั้นตอนวิธีการดำเนินงานวิจัย.....	51
4.1 แสดงให้เห็นถึงปริมาณของสารเภสัชรังสีที่ได้รับของกลุ่มตัวอย่าง เฉลี่ยทั้ง 10 region ของสมองเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Quantity of radiopharmaceutical กับ Interval time (Interval time 1 = 0–20 นาที, Interval time 2 = 20-40 นาที, Interval time 3 = 40-60 นาที, Interval time 4 = 60-80 นาที).....	56

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.2 กราฟแสดงความสัมพันธ์เฉลี่ยระหว่าง Quantity of radiopharmaceutical กับ Interval time ของทั้ง 10 regions.....	57
4.3 รูปแสดงการดุดกลืนปริมาณสารเภสัชรังสีของสมองเพื่อแสดงให้เห็นถึงช่วงเวลาต่าง ๆ ในการดุดกลืนสารเภสัชรังสีในสมอง (a) Interval time 1 (0-20 นาที), (b) Interval time 2 (20-40 นาที), Interval time 3 (40-60 นาที), และ Interval time 4 (60-80 นาที).....	58

คำอธิบายและคำย่อ

เนื่องจากมีคำศัพท์ทางเทคนิค และศัพท์ทางการแพทย์ที่การแปลเป็นภาษาไทยอาจทำให้ผู้อ่านเข้าใจยากขึ้น ผู้เขียนจึงยังคงภาษาอังกฤษไว้ แต่จะใช้ศัพท์ภาษาไทยในบางคำที่การแปลใช้เป็นสากล พร้อมทั้งเรียบเรียงคำย่อ และอธิบายความหมายบางคำของศัพท์เทคนิค และศัพท์ทางการแพทย์แปลเป็นภาษาไทยเพื่อความเข้าใจ

คำอธิบาย

3D-SSP	เทคนิคในการสร้างภาพทางการแพทย์โดยสร้างภาพมาในลักษณะ 3 มิติของอวัยวะที่สนใจ ใช้ในการวิเคราะห์ภาพของสมอง ภาพ 3 มิตินั้นจะมีลักษณะกายวิภาคตามแบบของข้อมูลแม่แบบ และใช้เฉดสีแสดงค่าการเบี่ยงเบนข้อมูลตัวอย่างต่อ ฐานข้อมูลภายในโปรแกรม
Attenuation correction	การแก้ค่านับวัดของภาพ PET โดยใช้ข้อมูลความหนาแน่นของเนื้อเยื่อในร่างกายจากเครื่อง CT ได้ค่านับวัด และความคมชัดของภาพ PET มีความถูกต้องมากขึ้น
Axial	ภาพตามขวาง
Bombardment	การระดมยิงเป้าหมายด้วยโปรตอนความเร็วสูงจำนวนมากอย่างต่อเนื่องจากเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน
Coincidence photon	คูโฟตอนที่เกิดจากปฏิกิริยา annihilation ซึ่งเดินทางเข้าสู่หัววัดรังสีพร้อมกัน
Coronal	ภาพตัดขวาง
False negative	ผู้ป่วยมีความผิดปกติ แต่ผลการตรวจบ่งชี้ถึงความผิดปกติ
False positive	ผู้ป่วยไม่ได้มีความผิดปกติ แต่ผลการตรวจบ่งชี้ถึงความผิดปกติ
Reconstruction	การใช้เทคนิคทางคณิตศาสตร์ หรืออัลกอริทึมต่าง ๆ ในการสร้างภาพ 2 มิติ หรือ 3 มิติ จากเซตข้อมูลที่ได้จากการเก็บค่านับวัดของโฟตอน
Sagittal	ภาพตามแนวซ้ายขวา
SPECT	เครื่องมือ ในการสร้างภาพทางรังสี โดยการนับวัดรังสีแกรมมาซึ่ง

ปล่อยออกจากตัวผู้ป่วย และสร้างภาพในแนวระนาบหรือ สร้างภาพในแนวตัดขวางโดยการเก็บข้อมูลแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วยเพื่อ ดูการสะสม หรือ การกระจายตัวของสารเภสัชรังสี

SPECT/CT

เครื่องมือสร้างภาพทางรังสีซึ่งเกิดจากการรวมเครื่อง SPECT เข้ากับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) โดยเครื่องมือนี้สามารถทำการรับวัดรังสีแกมมา ซึ่งปล่อยออกจากตัวผู้ป่วย และสร้างภาพในแนวระนาบหรือ สร้างภาพในแนวตัดขวางโดยการเก็บข้อมูลแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วยเพื่อ ดูการสะสม หรือ การกระจายตัวของสารเภสัชรังสี และสร้างภาพทางกายวิภาคของร่างกายจากเครื่อง CT และนำข้อมูลของสองเครื่องมารวมกันเพื่อสร้างภาพ

Timing resolution

ความสามารถของเครื่องมือในการตรวจจับและวิเคราะห์เพื่อแยกความแตกต่างของเวลาที่โฟตอนซึ่งเกิดจาก annihilation ทั้งสองตัวใช้ในการเดินทางมาสู่หัววัด

คำย่อ

3D-SSP

3 dimensionals stereotactic surface projection

AD

Alzheimer's Disease

CT

Computed tomography

¹¹C

Carbon – 11

¹⁸F

Fluorine – 18

FDG

Fludeoxyglucose

FDG-PET

FDG-positron-emission tomography

MRI

Magnetic resonance imaging

NFTs

Neurofibrillary tangles

PET

Positron Emission Tomography

SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography

SPECT/CT

Single Photon Emission Computed Tomography with

SUV	Computed tomography Standardized uptake value
SUVr	Standardized uptake value ratio
^{99m}Tc	Technetium -99m

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปี ค.ศ. 2008 องค์การอนามัยโลกมีการประกาศผ่านทางโปรแกรมการดำเนินการด้านสุขภาพจิตหรือ Mental Health Gap Action Program[1] ว่าภาวะสมองเสื่อมเป็นสภาวะที่มีความสำคัญเพราะมีการคาดการณ์ว่าประชากรโลกจะมีภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นและยังคงเติบโตขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะในกลุ่มของผู้สูงอายุและกลุ่มประเทศที่มีประชากรมากก็จะมีอัตราการเกิดภาวะสมองเสื่อมมากตามไปด้วยซึ่งหนึ่งในโรคเกี่ยวกับภาวะสมองเสื่อมนั้นคือโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease : AD) เป็นรูปแบบของโรคสมองเสื่อมชนิดหนึ่งที่พบมากที่สุดและพบได้โดยทั่วไปบนโลกใบนี้ [2] เกิดจากกระบวนการ ขั้นตอนหรือกลไก ที่ก่อให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติไปของเซลล์บริเวณสมองส่วนฮิปโปแคมปัสที่เกี่ยวข้องกับความทรงจำและการเรียนรู้[4] ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีอัตราการลดลงอย่างต่อเนื่องของความคิดความจำภาษาและความสามารถในการเรียนรู้ซึ่งแตกต่างจากคนปกติในช่วงแรกผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีอาการเล็กน้อยและจบลงด้วยความเสียหายรุนแรงของสมอง[3] และจะมีอาการเพิ่มขึ้นอย่างมากในกลุ่มคนที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป โดยทั่วไปแล้วโรคอัลไซเมอร์ยังไม่มีการรักษาที่เป็นการยอมรับ ดังนั้นการตรวจพบโรคอัลไซเมอร์ถือเป็นเรื่องที่สำคัญซึ่งสามารถตรวจสอบได้จากรูปแบบของการถ่ายภาพทางการแพทย์ เช่น การถ่ายภาพด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน (Positron emission tomography : PET)[4] เครื่องสร้างภาพโดยเทคนิคการถ่ายภาพด้วยวิธีกราดวิเคราะห์การตรวจวัดรังสีแกมมา (Single photon emission computed tomography : SPECT)[5] และเครื่องถ่ายภาพโดยการสร้างภาพด้วยเรโซแนนซ์แม่เหล็ก (Magnetic Resonance Imagine : MRI)[6]

การเกิดโรคอัลไซเมอร์นั้นส่วนหนึ่งเกิดจากการก่อตัวของโปรตีนทาว (T proteins) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ก่อตัวขึ้นมาจากปฏิกิริยาที่เรียกว่า hyperphosphorylation เนื่องจากได้รับการกระตุ้นจากเอนไซม์ kinase ภายในเซลล์โดยมีเป้าหมายในการเติมหมู่ phosphate เข้าสู่โครงสร้างของโปรตีน Tau และก่อให้เกิดการสูญเสียความสามารถในการละลายน้ำและไม่สามารถทำหน้าที่พองโครงสร้างของเซลล์ได้ เรียก Tau hyperphosphorylation และเริ่มหลุดออกมาจนเกิดเป็นกลุ่มก้อนของโปรตีนส่งผลต่อโครงสร้างของเซลล์ทำให้ไม่สามารถรักษาโครงสร้างและเกิดการแตกหักพร้อมทั้งสูญเสียเส้นใยอันเป็นโครงสร้างของเซลล์ประสาทไป ทำให้สูญเสียการทำงานและนำไปสู่กระบวนการตายของเซลล์ประสาท ซึ่งทาวโปรตีนนี้สามารถตรวจจับได้ด้วยการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 [7] ซึ่งสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 เป็นสารเภสัชรังสีที่มีความสามารถในการผ่าน blood brain barrier ได้ดีมีความจำเพาะเจาะจงสูงกับโปรตีน Tau ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ได้โดยตรง และจับเข้ากับ paired helical filaments (PHF) ทำให้สามารถ

วินิจฉัยโรคที่เกิดขึ้นได้ในระยะแรกเริ่มตั้งแต่มีการก่อตัวขึ้นเพียงเล็กน้อยของโปรตีน Tau ในระบบประสาท และระดับการสะสมนั้นมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก ดังนั้นสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 จึงเป็นสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมและถูกนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยการสะสมของโปรตีน Tau ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมระยะแรกเริ่มและประเมินความรุนแรงของโรคได้ดี โดยสารเภสัชรังสีนั้นสามารถทำการสังเคราะห์จากเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอนเพื่อให้ได้มาซึ่งสารกัมมันตรังสีและนำมาติดฉลากสารประกอบเคมี

สำหรับเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอน (Positron emission tomography : PET) นั้นถือเป็นเครื่องมือทางฟิสิกส์ออปติกที่ตีชนิดหนึ่งและเป็นเทคนิคการถ่ายภาพทางการแพทย์เวชศาสตร์-นิวเคลียร์สำหรับการวัดเชิงปริมาณของตัวแปรทางการศึกษาของร่างกาย[8] PET เป็นวิธีที่เฉพาะเจาะจงและละเอียดอ่อนสำหรับการถ่ายภาพการเกิดอันตรกิริยาของโมเลกุลและระบบต่าง ๆ ภายในร่างกายของมนุษย์ซึ่งเป็นเทคนิคอย่างหนึ่งทางการแพทย์ที่ช่วยในการสร้างภาพทางการแพทย์เพื่อตรวจสอบความผิดปกติของกระบวนการต่างๆ ในร่างกายได้อย่างเฉพาะเจาะจงและแม่นยำในระดับโมเลกุล[9] ในการเกิดปฏิกิริยาเพื่อใช้ในการสร้างภาพของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน นั้นเกิดจากการที่ฉีดสารกัมมันตรังสีที่มีครึ่งชีวิตสั้นๆ เข้าสู่กระแสโลหิต จากนั้นสารกัมมันตรังสีจะเกิดการสลายตัวก่อให้เกิดอนุภาคโพซิตรอนซึ่งเป็นปฏิยานุภาคกับอิเล็กตรอน[10-11] เมื่อได้โพซิตรอนจากการสลายตัวของสารกัมมันตรังสี โพซิตรอนจะไปชนกับอิเล็กตรอนภายในร่างกายและสลายเป็นรังสีแกมมา 2 ตัวที่มีพลังงาน 511 keV[12] รังสีแกมมาทั้งสองตัวนี้จะเคลื่อนที่ในทิศทางตรงกันข้ามและถูกตรวจจับด้วยเครื่องวัดทำให้สามารถหาตำแหน่งของโฟตอนและสร้างภาพได้[13]

ในการตรวจสอบโรคหรือการตรวจสอบการทำงานของระบบอวัยวะต่าง ๆ ด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน (PET) นั้นหลังจากทำการฉีดสารกัมมันตรังสีเข้าไปในร่างกายของมนุษย์แล้ว จำเป็นต้องมีช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพ งานวิจัยนี้ จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของการสะสมสาร ^{18}F -THK5351 ในสมองคนไทย เพื่อให้ได้มาซึ่งช่วงเวลาที่มีการสะสมสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมและนำมาสร้างฐานข้อมูล Normal database สำหรับการตรวจวินิจฉัย ภาวะสมองเสื่อม เพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรคตั้งแต่ระยะเริ่มแรกและวินิจฉัยแยกโรคได้อย่างถูกต้องโดยใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1) เพื่อศึกษาหลักการทำงานของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนและเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน
- 2) เพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 สำหรับคนไทย

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

- 1) ศึกษาหลักการทำงานของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนและเครื่องไซโคลตรอนที่ใช้ในการผลิตสารเภสัชรังสีของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ
- 2) ศึกษาภาพถ่ายจากการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351
- 3) สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการศึกษามีการผลิตเพื่อใช้ในงานวิจัย เริ่มผลิตตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 ซึ่งใช้กับกลุ่มตัวอย่างในแต่ละครั้งที่มีการถ่ายภาพ
- 4) สารเภสัชรังสีที่ทำการฉีดในกลุ่มตัวอย่างจะมีปริมาณความเข้มข้น 5 ± 1 mCi
- 5) ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 25 คนที่ไม่มีโรคเกี่ยวกับระบบประสาทและสมอง และผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
- 6) โปรแกรมสำหรับดำเนินการในการวาดรูปบริเวณที่สนใจและวัดค่าการสะสมสารเภสัชรังสีจะใช้โปรแกรม PMOD software (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland)
- 7) โปรแกรมสำหรับการดำเนินการเปลี่ยนแปลงนามสกุลไฟล์จะใช้โปรแกรม MRI convert (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, USA)
- 8) โปรแกรมสำหรับกระบวนการเกี่ยวกับการปรับปรุงภาพจะใช้โปรแกรมที่ทำการเขียนด้วยภาษา MATLAB ที่มีชื่อว่า ana75_2.mat ซึ่งดำเนินการบนโปรแกรม MATLAB_R2016 (MathWorks, Inc., Massachusetts, USA)

1.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

- 1) ศึกษาและรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 และการทำงานของเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตรอน
- 2) คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีโรคที่เกี่ยวกับระบบประสาทและสมอง
- 3) เขียนโปรแกรม ana75_3mat.m ด้วยโปรแกรม MATLAB และทดสอบโปรแกรม ana75_2mat.m ที่เขียนเพื่อใช้สำหรับการรวมเฟรมภาพหลายๆ เฟรมนำมาเรียงเป็นภาพไฟล์เดียว
- 4) ทำการวาดภาพ (Draw ROI) ด้วยโปรแกรม P-MOD บริเวณสมองที่มีความสนใจ เพื่อให้ได้ตำแหน่งของสมองส่วนนั้นๆ ในรูป (x,y,z)
- 5) นำไฟล์ภาพที่ได้มาทำการตั้งอนุกรมเวลาเพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมในการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยโพซิตรอนของ ^{18}F -THK5351 โดยใส่พิกัด (X, Y, Z) ที่ได้จากการ Draw ROI
- 6) ทดสอบเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยโพซิตรอนของ ^{18}F -THK5351 ที่ได้มาด้วยโปรแกรม Syngo-via
- 7) วิเคราะห์ช่วงเวลาที่เหมาะสมและสรุปผลการวิจัย

ตารางที่ 1.1 แสดงขั้นตอนการดำเนินวิจัยช่วงระยะปีที่ 1

ขั้นตอน	ช่วงระยะปีที่ 1											
	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.
1												
2												
3												
4												

ตารางที่ 1.2 แสดงขั้นตอนการดำเนินวิจัยช่วงระยะปีที่ 2

ขั้นตอน	ช่วงระยะปีที่ 2											
	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.
5												
6												
7												

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) ได้รับความรู้เกี่ยวกับหลักการการถ่ายภาพด้วยรังสีเรซินาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน
- 2) ได้ช่วงเวลาที่เหมาะสมสำหรับการถ่ายภาพรังสีเรซินาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 สำหรับสมองคนไทยปกติ
- 3) ได้รับความรู้เกี่ยวกับเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตรอน

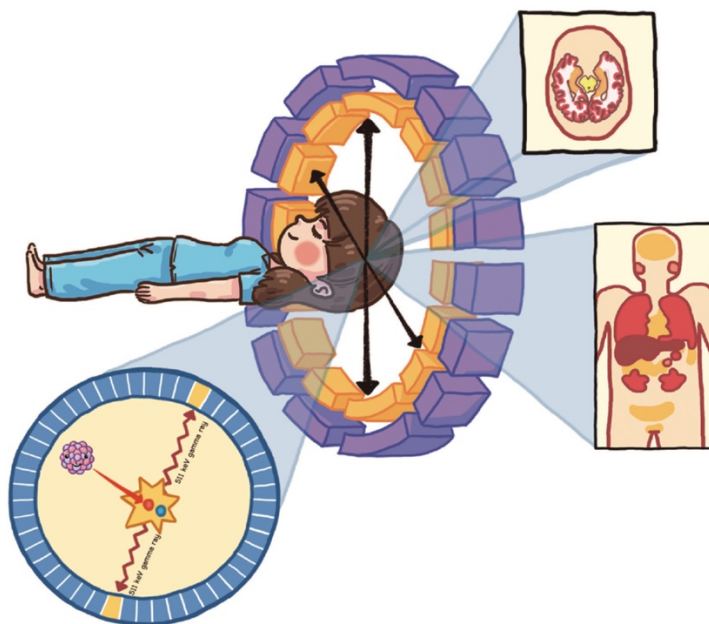
บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในส่วนของทฤษฎีที่เกี่ยวข้องของวิทยานิพนธ์เล่มนี้ประกอบไปด้วยทฤษฎีที่เกี่ยวข้องของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยโพซิตรอน (PET), สารกัมมันตภาพรังสีที่ใช้สำหรับการถ่ายภาพ (Radiotracer), การสร้างภาพขึ้นใหม่ (Reconstruction) และการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน

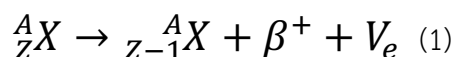
2.1 หลักการฟิสิกส์พื้นฐานของเครื่อง PET และ PET/CT

Positron Emission Tomography (PET) คือ การถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนเป็นการถ่ายภาพอนุภาคโพซิตรอน ในลักษณะตัดขวาง ที่เกิดจากการนับวัดสัญญาณของคู่รังสีโฟตอน (photon) พลังงาน 511 keV ที่มีทิศทางการเคลื่อนที่ตรงข้ามกัน 180 องศา มาตกกระทบยังหัววัดรังสี ณ เวลาเดียวกัน โดยที่คู่อิออนดังกล่าว เป็นผลลัพธ์จากการกระบวนการการประลัย (annihilation) ซึ่งเกิดจากไอโซโทปของธาตุที่ไม่เสถียรมีการปล่อยอนุภาคโพซิตรอน (positron, β^+) ไปทำปฏิกิริยากับอนุภาคอิเล็กตรอน (electron, β^- หรือ e^-) ที่มีอยู่ในร่างกาย[14] ซึ่งเป็นปฏิยานุภาคซึ่งกันและกัน (antiparticle) โดยการเกิดภาพของเครื่อง PET แสดงดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 การเกิดภาพของเครื่อง PET

ในการศึกษาเรื่องการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนนั้น จำเป็นต้องเข้าใจเกี่ยวกับรังสีโพซิตรอน โดยที่รังสีโพซิตรอนเป็นอนุภาคที่มีคุณสมบัติเหมือนกับอนุภาคอิเล็กตรอนทุกประการเพียงมีความแตกต่างกันที่ประจุ ซึ่งอาจจะเรียกได้ว่าโพซิตรอนคือ อิเล็กตรอนที่มีประจุบวก โดยปกติแล้ว ธาตุที่มีจำนวนนิวตรอนขาดไป (neutron deficient isotope) จะพยายามทำตัวเองให้เสถียรโดยการปล่อยพลังงานออกมาในรูปของโพซิตรอนซึ่งเกิดจากการที่โปรตอน (proton) เปลี่ยนเป็นนิวตรอน (neutron) และโพซิตรอน ดังสมการ[1]



A คือ เลขมวลซึ่งเท่ากับจำนวนโปรตอน + จำนวนนิวตรอน

Z คือ เลขอะตอม ซึ่งก็คือจำนวนโปรตอน

β^+ คือ positron

V_e คือ antineutrino

annihilation photons เป็นรังสีที่ได้จากกระบวนการเกิดอันตรกิริยากันของอนุภาคระหว่างโพซิตรอนจากการปลดปล่อยจากไอโซโทปของธาตุที่ไม่เสถียรกับอิเล็กตรอนอิสระที่มีอยู่ภายในร่างกาย เรียกว่า annihilation interaction ซึ่งโพซิตรอนดังกล่าวจะมีการเคลื่อนที่และมีการสูญเสียพลังงานให้กับตัวกลางที่เดินทางผ่านก่อนที่จะเกิดอันตรกิริยากับอิเล็กตรอน โดยระยะทางของการเคลื่อนที่ขึ้นอยู่กับพลังงานของโพซิตรอนที่ได้รับจากการปลดปล่อยของสารรังสีแต่ละชนิดมากน้อยแตกต่างกัน ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการเกิด annihilation interaction จากตำแหน่งที่แท้จริง ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพของภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน เช่น สาร ${}^{82}\text{Rb}$ ซึ่งมีการปลดปล่อยโพซิตรอนที่มีพลังงานสูงจะมีระยะทางในการเคลื่อนที่มากกว่าสารรังสี ${}^{18}\text{F}$ ที่มีค่าพลังงานน้อยกว่าดังนั้นในการเลือกใช้สารรังสีที่เหมาะสมเพื่อนำมาใช้งานจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างหนึ่งที่ควรพิจารณาโดยคุณสมบัติเบื้องต้นของสารรังสีแสดงดังตารางที่ 2.1[15]

นอกจากนี้ ยังพบความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนการเกิด การประลัย คือ โดยปกติรังสีโพซิตรอนจะสูญเสียพลังงานจนหมดทั้งหมดก่อนเกิดปรากฏการประลัย ส่งผลให้คูโฟตอนที่ได้ จะวิ่งในทิศทางตรงกันข้าม แต่ในบางกรณีที่รังสีโพซิตรอนยังเหลือพลังงานบางส่วนขณะที่เกิดปรากฏการประลัยคูโฟตอนที่ได้จะมีการเบี่ยงเบนออกจากแนว 180 องศาเล็กน้อย (± 0.5 องศา) เพื่อรักษาสมดุลของโมเมนตัมในการชน ซึ่งผลเกิดขึ้นจากความคลาดเคลื่อนสองอย่างที่ได้กล่าวมาจะส่งผลโดยตรงต่อค่าความคมชัดในภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน ซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้ แต่สามารถหาวิธีควบคุมเพื่อให้ความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด ในส่วนของการนับวัดสัญญาณระบบหัววัดรังสีจะทำการนับวัดสัญญาณการตกกระทบของคู่ annihilation โดยการทำการตรวจจับคูโฟตอนที่วิ่งในทิศทางตรงข้ามในแนวเดียวกัน ที่ตกกระทบในเวลาเดียวกันซึ่งมีค่าไม่เกิด 10 นาโนวินาที จึงจะถือว่าเป็นสัญญาณ

ที่ถูกต้องที่เกิดจากปฏิกิริยาของการประลัย ตำแหน่งเดียวกัน ซึ่งเรียกระบบการคัดเลือกสัญญาณแบบนี้ว่า electronic collimation ซึ่งมีความไวในการนับวัดมากกว่าระบบการนับวัดของเครื่อง SPECT, SPECT/CT เนื่องจากไม่มีส่วนของ collimator มากนัก จึงทำให้ภาพที่ได้รับจากการถ่ายภาพรังสี ระบายด้วยการปล่อยโพซิตรอน (PET) จะมีความคมชัดมากกว่าการถ่ายภาพด้วยเครื่อง SPETCT, SPECT/CT [15]

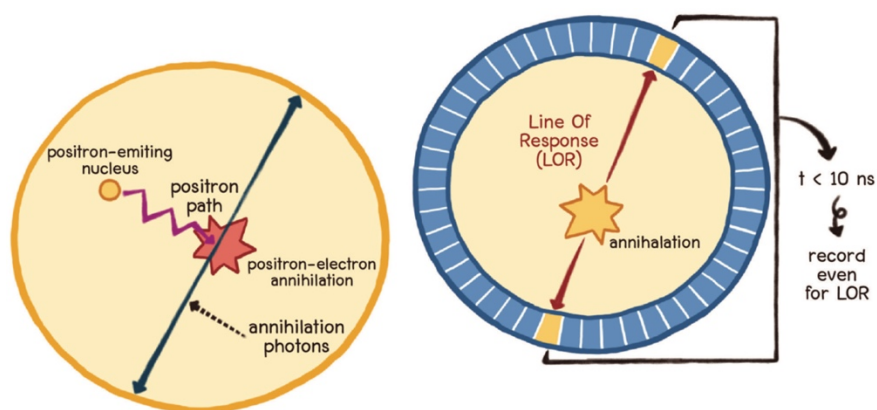
ตารางที่ 2.1 คุณสมบัติของสารรังสีที่ปล่อยรังสีโพซิตรอน

สารรังสี	ครึ่งชีวิต (min)	β^+ (พลังงานสูงสุด, MeV)	β^+ (ระยะทางสูงสุด, mm.)	การผลิต
^{11}C	20.40	0.96	3.80	เครื่องไซโคลตรอน
^{13}N	9.96	1.19	5.00	เครื่องไซโคลตรอน
^{15}O	2.05	1.72	8.00	เครื่องไซโคลตรอน
^{18}F	110	0.64	2.20	เครื่องไซโคลตรอน
^{68}G	68	1.90	9.00	เครื่องกำเนิดรังสีแบบ Generator
^{82}Rb	1.27	2.60, 3.40	15.50	เครื่องกำเนิดรังสีแบบ Generator

2.2 หลักการเกิดภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน

การเกิดภาพที่ได้จากเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนเกิดจากเมื่อให้สารเภสัชรังสีเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วย สารเภสัชรังสีจะกระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ปริมาณน้อยหรือมากขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีและชีวภาพของสารนั้น เช่น สารเภสัชรังสี ^{18}F -FDG เป็นอนุพันธ์ของน้ำตาล ก้อนมะเร็งมีการแบ่งตัวเร็วจึงใช้พลังงานมาก ดังนั้น จึงต้องการน้ำตาลเข้าเซลล์เพื่อเผาผลาญให้เกิดพลังงาน เมื่อให้ ^{18}F -FDG เข้าสู่ร่างกาย สารเภสัชรังสีตัวนี้จะเข้าไปจับอยู่ที่ก้อนของมะเร็ง โดยการเข้าสู่เซลล์ของสารเภสัชรังสีตัวนี้จะใช้ glucose transporter (GLUT) เช่นเดียวกับน้ำตาลกลูโคส ในส่วนของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนประกอบด้วยหัววัดรังสีประมาณ 20,000 ตัววางเรียงตัวกันเป็นวงแหวนรอบตัวผู้ป่วย โดยหัววัดของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน ผลิตจาก crystal เช่น bismuth germinate oxide (BGO), lutetium oxyorthosilicate (LSO) หรือ gadolinium oxyorthosilicate (GSO) ซึ่งหัววัดรังสีเหล่านี้จะรับสัญญาณของคูโฟตอน ที่มีพลังงาน 511 keV ซึ่งตกกระทบผลึก 2 ตัวพร้อมๆ กัน ในทิศทางตรงกันข้าม เมื่อสารเภสัชรังสีเข้าสู่

เซลล์และถูกจับอยู่ในเซลล์ อะตอมของสารรังสี ซึ่งไม่เสถียรจะปลดปล่อยรังสีโพซิตรอนออกมา โดยรังสีโพซิตรอนที่ปล่อยออกมาจะเคลื่อนที่ไปได้ระยะทางไม่เกิน 0.5 มิลลิเมตร และชนเข้ากับอิเล็กตรอนอิสระในเนื้อเยื่อของร่างกายเกิดกระบวนการ annihilation ซึ่งเป็น interaction of radiation with matters ชนิดหนึ่ง จะได้โฟตอน 2 ตัว ที่มีพลังงาน 511 keV วิ่งในทิศทางตรงกันข้าม และชนเข้ากับหัววัดรังสีของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน ในเวลาพร้อมกัน หรือห่างกันไม่เกิน 10 นาโนวินาที โดยเครื่องจะคำนวณโดยใช้หลักการของระยะเวลาและระยะทางเกิดเส้น Line of Response (LOR) ทำให้สามารถหาจุดหรือตำแหน่งที่เกิดการประลัย ซึ่งก็เทียบเคียงได้เป็นตำแหน่งที่รังสีโพซิตรอนถูกปล่อยออกมา ซึ่งก็คือตำแหน่งที่สารเภสัชรังสี สะสมอยู่ และนำ LOR ที่เกิดขึ้นไปใช้ในการสร้างภาพ algorithm ต่าง ๆ ดังแสดงตามรูปที่ 2.2 [16]



รูปที่ 2.2 การเกิดภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน โดยปรากฏการณ์ การประลัย

พื้นที่ช่วงการเก็บข้อมูลของเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนจะครอบคลุมพื้นที่ประมาณ 15-20 ตารางเซนติเมตรต่อการเก็บภาพครบ 1 ช่วงเวลา ใช้เวลาประมาณ 3-5 นาที จากนั้นก็จะเลื่อนไปเก็บภาพส่วนของร่างกายส่วนต่อไปจนครบทั้งตัว จึงใช้เวลาประมาณ 20-30 นาที ซึ่งระยะเวลาในการเก็บข้อมูลนั้น ขึ้นอยู่กับเทคโนโลยีของเครื่อง โดยปกติแล้วการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน จะถ่ายภาพครอบคลุมตั้งแต่ศีรษะ หรือฐานกะโหลกถึงส่วนต้นขา (vertex or base of skull to proximal thigh) ภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนจะแสดงให้เห็นถึงปริมาณของสารเภสัชรังสีที่กระจายอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ของอวัยวะในร่างกาย เช่น ^{18}F -FDG จะกระจายตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายมากน้อยตามปริมาณของอัตราการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคส หากเปลี่ยนชนิดของสารเภสัชรังสี เช่น ^{18}F -FDOPA ภาพที่ได้ก็จะเป็นภาพที่แสดงการเผาผลาญของโดพามีน (dopamine) ในร่างกายเป็นต้น ยกเว้นในบางกรณีจึงจะถ่ายภาพถึงปลายเท้า (vertex to toe) เช่น ในผู้ป่วยมะเร็ง melanoma, lymphoma บางชนิด หรือผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งส่วนขา โดยภายหลังการ

ฉีดสารเภสัชรังสีเข้าสู่ร่างกายและจะมีระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องรอก่อนการถ่ายภาพ เพื่อให้สารเภสัชรังสีกระจายตัวในร่างกายและจับกับส่วนที่ต้องการตรวจตามแต่สรีรวิทยาของสารแต่ละชนิดเช่น ^{18}F -FDG จะใช้เวลารอประมาณ 50-90 นาที[17]

2.3 เครื่อง PET/CT

เครื่อง PET/CT (Positron Emission Tomography with Computed Tomography) คือ เครื่อง PET ที่มีเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ประกอบอยู่ภายในเครื่องเดียวกัน โดยเป็นการถ่ายภาพคนละครั้งที่ทำตำแหน่งเดียวกันแล้วนำมาซ้อนกันอัตโนมัติ ทำให้เราสามารถบอกตำแหน่งของภาพ PET เมื่อเทียบกับลักษณะทางกายภาพของภาพ CT ได้อย่างแม่นยำ สามารถบอกตำแหน่งของรอยโรคและวินิจฉัยโรคได้จำเพาะเจาะจงถูกต้องแม่นยำมากขึ้น โดยให้ข้อมูลทั้งทางด้าน physiology และ metabolism จากเครื่อง PET และข้อมูลทางด้านกายวิภาคจากเครื่อง CT ไปพร้อม ๆ กันในการตรวจครั้งเดียวดังรูปที่ 2.4 [18]



รูปที่ 2.3 เครื่อง PET/CT รุ่น Biograph 16, Siemens ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

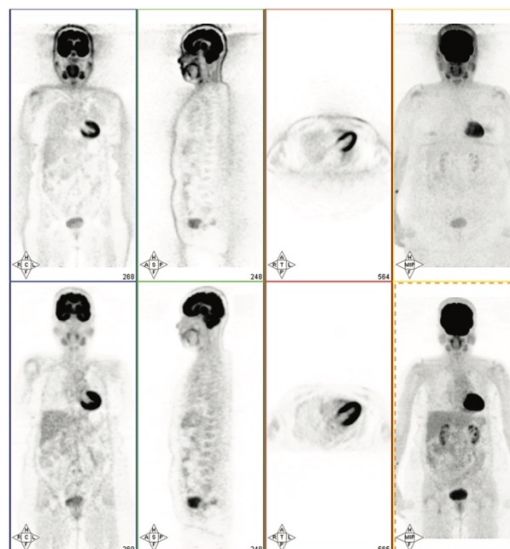
นอกจากการใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการระบุตำแหน่งของรอยโรค (localization) แล้ว ยังใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการทำ attenuation correction เพื่อแก้ค่าการลดทอนลำรังสีให้กับภาพถ่ายรังสีเรณาดด้วยการปล่อยโพซิตรอนอีกด้วย เนื่องจากโฟตอนวิ่งออกจากจุดกำเนิด ในร่างกายของผู้ป่วยจะต้องผ่านเนื้อเยื่อของร่างกายซึ่งมีความหนาแน่นไม่เท่ากัน เช่น โฟตอน เมื่อผ่านปอดจะวิ่งผ่านได้เกือบทั้งหมด แต่ถ้าผ่านกระดูกโฟตอนจะถูกดูดซับไว้จำนวนหนึ่งและเหลือจำนวนน้อยลงเมื่อถึงหัววัดรังสี ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า attenuation effect ซึ่งแต่ละจุดผ่านด้วยความลึก

ที่ไม่เท่ากันจะถึงหัววัดรังสีรอบตัวผู้ป่วย ทำให้ได้ภาพที่เรียกว่า non-attenuation correction image (non-AC) ซึ่งจะเห็นอวัยวะภายในร่างกายที่อยู่ส่วนลึก หรืออวัยวะที่มีความหนาแน่นมาก เช่น กระดูก จะมีการจับสารเภสัชรังสีที่น้อยกว่าเซลล์เนื้อเยื่อ

ดังนั้นเพื่อการแปลผลและการคำนวณที่ถูกต้องจึงต้องใช้ภาพที่ได้จากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ในการนำมาเทียบซ้อนและคำนวณการดูดซับสารเภสัชรังสีของอวัยวะต่างๆ ตามประสิทธิภาพการลดทอน (attenuation coefficient) ซึ่งแปรผลตามพลังงานของโฟตอน และชนิดของเนื้อเยื่อ เพื่อสร้างภาพที่สะท้อนให้เห็นถึงปริมาณโฟตอนอย่างแท้จริงที่จุดกำเนิดภาพที่ได้จึงเรียกว่า attenuation correction image (AC)[19] โดยปริมาณที่มีความหนาแน่นสูงหรืออยู่ลึกกว่าพื้นผิว จะมีการแก้ค่าโดยการเพิ่มค่านับวัด (add count) และบริเวณที่มีความหนาแน่นน้อย หรืออยู่ที่ผิว จะมีการแก้ค่าโดยการลดค่านับวัด (subtract count)



รูปที่ 2.4 การนำภาพของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาควบคู่กับภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน จากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์



รูปที่ 2.5 แสดง non - attenuation correction PET image (non-AC แถวบน) เทียบกับ attenuation correction PET image (AC แถวล่าง) จากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

2.4 ผลึกหัววัดรังสีแบบเรืองแสง (crystal) สำหรับเครื่อง PET[20]

คุณสมบัติของผลึกหัววัดรังสีที่ดีที่สุดสำหรับเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน คือ มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการรับโฟตอนช่วงพลังงาน 511 keV ประกอบด้วย

- 1) มีค่าคงที่การสลายตัวที่สั้นและค่าประสิทธิภาพการเรืองแสงสูง คือ สามารถก่อให้เกิดการเรืองแสงได้ดีในระยะเวลาสั้น โดยปกติควรมีค่า timing resolution ไม่เกิน 2 ถึง 6 นาโนวินาที หรือมีความสามารถในการนับวัดสัญญาณที่ตรงกันในเวลาเดียวกัน (coincidence timing window) ไม่เกิน 5 ถึง 12 นาโนวินาที
- 2) มีค่าระยะเวลาในการคืนตัวที่สั้น (short decay constant) เนื่องจากความเข้มของลำรังสี (count rate) ในการถ่ายภาพ PET มีค่าค่อนข้างสูง ผลึกที่ใช้เวลาในการเรืองแสงนั้น จะมีความไวดีกว่าเพราะชะลอระยะเวลาการเกิด dead time ในการรอนับสัญญาณครั้งต่อไป
- 3) มีความหนาแน่น เพราะเลขอะตอมที่สูง จะทำให้หยุดรังสีที่มีพลังงาน 511 keV ได้ดี
- 4) มีความสามารถในการแยกพลังงานรังสี (energy resolution) ที่ความละเอียดเพื่อให้สามารถแยกพลังงานได้ดี

ตารางที่ 2.2 ผลึกหัววัดแบบเรืองแสงชนิดต่าง ๆ ที่มีการใช้งานสำหรับเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน

คุณสมบัติของผลึก	NaI(Tl)	BGO	LSO	LYSO	GSO	BaF ₂	LaBr ₃
ค่าสัมประสิทธิ์การลดทอน ลำรังสี ที่พลังงาน 511 keV (cm ⁻¹)	0.34	0.92	0.87	0.86	0.62	0.44	0.47
ระยะการลดทอนลำรังสี (1/ μ , cm)	2.88	1.05	1.16	1.20	1.43	2.2	2.12
ความสามารถในการแยก พลังงานรังสี (%)	6.6	10.2	10	14	8.5	11.4	-
ค่าการเรืองแสงสัมพัทธ์ (%)	100	15	75	80	30	5	160
ระยะเวลาการสลายตัว (ns)	230	300	40	41	65	0.8	25
คุณสมบัติในการดูด ความชื้น	มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	เล็กน้อย	ไม่มี
องค์ประกอบทางเคมี	NaI:Tl	Bi ₄ Ge ₃ O ₁₂	Lu ₂ SiO ₅ : Ce	Lu ₁₉ Y ₀ 5SiO ₅ : Ce	Gd ₂ Si O ₅ :Ce	BaF ₂	LaB ₃

2.4.1 ผลึกแบบ NaI(Tl)

หัววัด Sodium iodide นิยมใช้ในงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์สำหรับเครื่อง SPECT, SPECT/CT เนื่องจากมีค่า energy resolution ที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพเรืองแสงได้ดี โดยเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน ในช่วงแรกมีการใช้ผลึก sodium iodide ขนาดใหญ่ ต่อมาจึงมีการพัฒนาเปลี่ยนเป็นการใช้ผลึกขนาดเล็ก เข้ามาทดแทน อย่างไรก็ตามพบว่าผลึกดังกล่าวมีคุณสมบัติไม่เหมาะสมหลายอย่างที่จะนำมาใช้กับเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน เช่น ระยะเวลาในการหยุดการเรืองแสง (decay time) ที่ยาว เป็นต้น

2.4.2 ผลึกแบบ BGO

ผลึก bismuth germanate (BGO) มีการใช้งานกับเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน ครั้งแรกตั้งแต่ช่วงปลายของทศวรรษที่ 1970 ซึ่งพบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์การลดทอนลำรังสี (linear attenuation coefficient) ที่พลังงาน 511 keV ที่ดีที่สุด แต่ยังมีข้อจำกัดในส่วนของค่า decay time และความเข้มแสงที่เกิดขึ้น (light yield) เช่น ในส่วนของการที่มีค่าระยะเวลาการคืนตัว ค่า decay time ค่อนข้างยาวส่งผลต่อค่า maximum count rate ของระบบนับวัด

2.4.3 ผลึก GSO ผลึก LSO และ ผลึก LYSO

ต่อมาได้มีการนำเอาวัสดุใหม่ๆ ได้แก่ ผลึก gadolinium oxyorthosilicate (GSO) ผลึก lutetium oxyorthosilicate (LSO) และผลึก lutetium yttrium oxyorthosilicate (LYSO) มาใช้งาน โดยผลึกทั้งสามชนิด ถูกผสมด้วยสาร cerium (Ce) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเรืองแสง โดยพบว่ามีคุณสมบัติการเรืองแสงได้ดีและมีค่า decay time ที่สั้น ส่งผลให้มีประสิทธิภาพที่ดีกว่าผลึกแบบ BGO ในขณะที่ยังคงรักษาประสิทธิภาพในการทำปฏิกิริยากับโพตอนพลังงาน 511 keV และสำหรับค่าระยะเวลาการคืนตัว decay time ที่สั้น ส่งผลให้ความสามารถในการตรวจจับสัญญาณได้ดี (ค่า maximum count rate สูง) และพบว่าค่าระยะเวลา decay time จะขึ้นอยู่กับปริมาณของสาร cerium ที่ผสมลงไปใผลึกหัววัด โดยการเพิ่มปริมาณของสาร cerium จากร้อยละ 0.5 เป็น 1 จะช่วยในการลดค่าระยะเวลาการคืนตัว decay time จาก 85 เป็น 55 นาโนวินาที อย่างไรก็ตามผลึกแบบ GSO มีความแข็งแรงน้อยกว่าผลึก BGO และ LSO ทำให้ต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษในกระบวนการผลิต ส่วนผลึกแบบ LSO เป็นผลึกที่มีความแข็งแรงสูงและมีคุณสมบัติไม่ดูดความชื้น แต่มีข้อจำกัดคือมีสาร Lu-176 ซึ่งเป็นสารกัมมันตรังสีเป็นส่วนประกอบ

2.4.4 ผลึกหัววัดสำหรับเทคนิคการเก็บภาพแบบ Time of Flight (TOF)

ผลึก barium fluoride (BaF_2) และผลึก lanthanum bromide ($LaBr_3$) ถูกนำมาใช้สำหรับเทคนิคการเก็บภาพของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนแบบ Time of Flight เนื่องจากสารดังกล่าวมีคุณสมบัติที่มีค่าระยะเวลาการคืนตัวที่สั้น (short decay constant)

หลักการของการสร้างภาพแบบ TOF PET คือ การนับวัดสัญญาณโดยใช้ระยเวลาน้อย ซึ่งเป็นเทคนิคที่ไม่ได้ต้องการหาเฉพาะจุดหรือตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยา annihilation ระหว่างผลึก

ที่รับสัญญาณเท่านั้น แต่ยังคงคำนวณระยะเวลาที่แตกต่างกันของการตกกระทบหัววัดรังสีด้วย ซึ่งขั้นตอนดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยผลึกที่มีค่าระยะเวลาการคืนตัว (short decay constant) ที่สั้นมาก

2.5 เทคโนโลยีสมัยใหม่ของเครื่อง PET/CT [21-22]

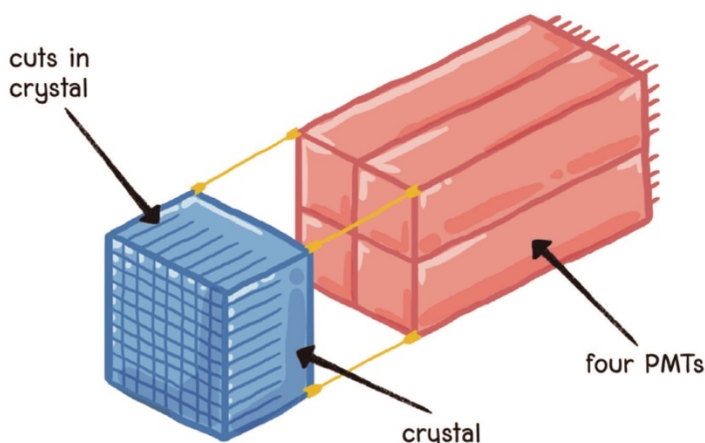
พื้นฐานของเครื่อง PET มี หัววัดรังสี เป็นส่วนสำคัญ ซึ่งภายในหัววัดรังสี จะประกอบไปด้วย

2.5.1 ผลึกหัววัดรังสีแบบเรืองแสง (crystal)

เป็นส่วนใหญ่ในการเกิด ปรากฏการณ์ scintillation คือ การเปล่งแสงออกมาเมื่อมีการรับรังสีโฟตอน ซึ่งเกิดจากปรากฏการณ์ annihilation ของรังสีโฟตอน ซึ่งในเครื่อง PET โดยทั่วไป crystal จะทำมาจาก BaF_2 , BGO, LYSO, LSO หรือ GSO ซึ่งมีคุณสมบัติการเปล่งแสงและความสามารถยับยั้งโฟตอนพลังงาน 511 keV ที่เหมาะสม

ขนาดของ crystal เป็นส่วนสำคัญมากที่จะเพิ่ม spatial resolution ในการสร้างภาพของเครื่อง PET โดยขนาดของ crystal ที่มีขนาดเล็กจะเพิ่มคุณภาพของเครื่องมือดังรูปที่ 2.6

PET detector block

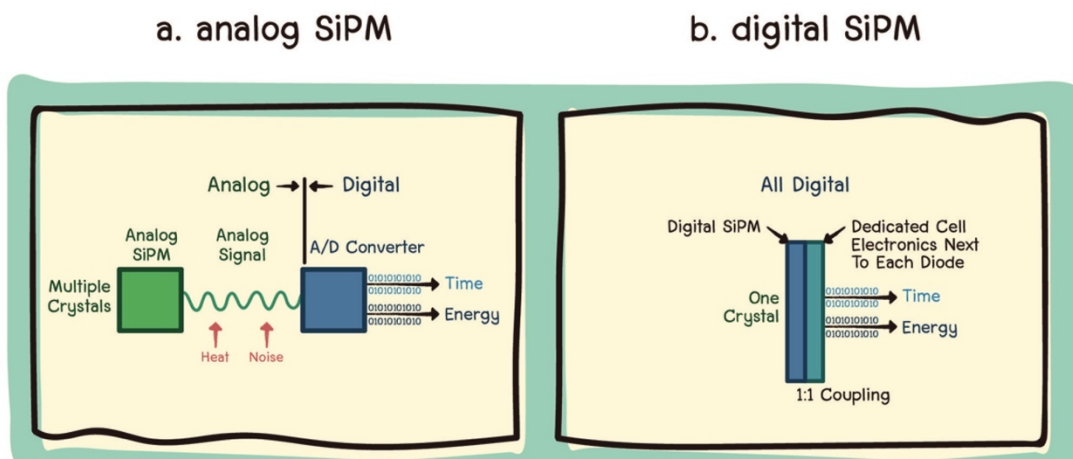


รูปที่ 2.6 การออกแบบหัวนับวัดของเครื่อง conventional PET หัววัดรังสีจะมีลักษณะเป็นบล็อกสี่เหลี่ยมทางด้านหน้ามีผลึกหัววัดเรืองแสง เพื่อหยุดรังสีโพซิตรอนพลังงาน 511 keV เปลี่ยนรังสีโพซิตรอนที่ตกกระทบให้เป็นโฟตอนแสง โดยภายในผลึกหัววัดเรืองแสงจะถูกแบ่งเป็นแถวจำนวนหลายแถวเพื่อลดการกระเจิงของโฟตอนแสงจากด้านหน้าผลึก ส่วนหลอดขยายสัญญาณ (photomultiplier tube; PMTs) จะอยู่ด้านหลังของผลึกหัววัดเรืองแสง โดยสัญญาณจากโฟตอนที่ตกกระทบผลึกหัววัดเรืองแสงจะถูกส่งต่อไป PMTs ทำให้เราทราบตำแหน่งของสัญญาณที่เกิดขึ้น

2.5.2 Photo sensor

คือ ส่วนที่เกิดการสร้างสัญญาณไฟฟ้าเมื่อมีการตกกระทบของแสง ในเครื่อง conventional PET นั้นคือการใช้ PMTs เพื่อทำการสร้างสัญญาณ แต่พบว่า PMTs มีข้อจำกัดในเรื่องของขนาดและ

ความสามารถในการสร้างสัญญาณที่ช้ากว่า จึงมีการพัฒนามาใช้ วัสดุประเภท solid state เรียกว่า silicon photomultiplier (SiPM) ซึ่งประกอบขึ้นจากโครงสร้างที่เรียกว่า avalanche photodiode (APD) หลายๆ ตัวเชื่อมโยงกันด้วยการออกแบบวงจรภายใน ทำให้มีการสร้างและขยายสัญญาณได้ดี เทียบเท่า PMTs แต่มีความรวดเร็วในการสร้างสัญญาณมากกว่าและครอบคลุมพื้นที่ของ crystal ได้มากกว่า ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพ detector เมื่อเทียบกับ PMTs รวมทั้งสนามแม่เหล็กจะไม่มีผลกับการทำงานของ SiPM จึงเหมาะสมกับเครื่อง PET/MRI ด้วย ทั้งนี้ crystal และ photo sensor จะมีการปรับแต่งให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น ระบบ digital photon counting ซึ่งแสดงให้เห็นดังรูปที่ 2.7



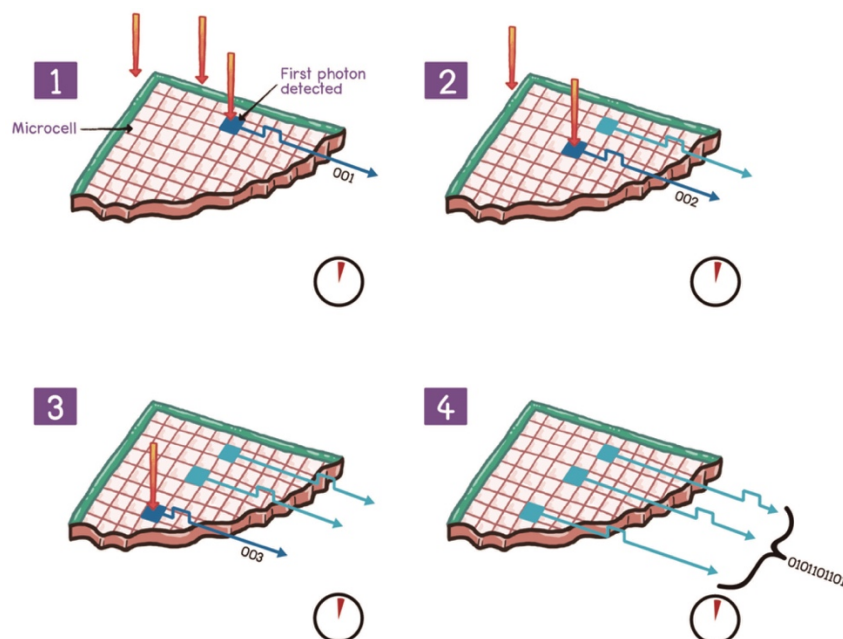
รูปที่ 2.7 แสดงระบบ digital photon counting หรือ digital PET คือเทคโนโลยีที่สัญญาณ ซึ่งผ่านเข้าสู่เครื่อง PET จะถูกเข้ารหัสจากสัญญาณไฟฟ้า analog signal ไปสู่สัญญาณ digital ทันทีที่เกิดสัญญาณขึ้นใน SiPM

2.6 ระบบ analog SiPM

ตัว crystal ซึ่งเป็น scintillator ถูกออกแบบให้ประกอบกันเป็น block รวมกันและอยู่ติดกับตัวรับสัญญาณทางอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งเป็น photon sensor เกิด electron เมื่อรับแสงในช่วงพลังงานที่เหมาะสม แสงที่เกิดขึ้นจาก crystal แต่ละชิ้นจะถูกรวบรวมโดย light guide ไปตกกระทบและดูดซับโดยแผงของ SiPM หลังจากนั้น ภายใน SiPM จะเกิดการสร้างสัญญาณไฟฟ้าเป็น analog ขึ้น และส่งผ่านไปยังอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ที่เรียกว่า analog to digital converter (A/D converter) ซึ่งมีหน้าที่ในการเปลี่ยนสัญญาณไฟฟ้าที่เกิดขึ้นให้เป็นสัญญาณ digital และนำไปคัดเลือกสัญญาณ หรือประมวลผลต่อไป ข้อจำกัดของระบบนี้คือ ในกระบวนการที่แสงที่เกิดจากแต่ละ crystal จะรวมกันและไปตกสู่แผง SiPM อาจมีการสูญเสีย spatial resolution, energy resolution และ timing resolution ส่งผลให้คุณภาพของภาพที่ได้ลดต่ำลง และกระบวนการส่งสัญญาณที่เกิดขึ้นภายใน SiPM ที่ยังมีอยู่ในรูปแบบ analog เพื่อไปสู่กระบวนการแปลงสัญญาณไปเป็น digital อาจเกิดความร้อนและสัญญาณรบกวนขึ้น ทำให้ส่งผลต่อคุณภาพความคมชัดของภาพ

2.7 ระบบ digital SiPM

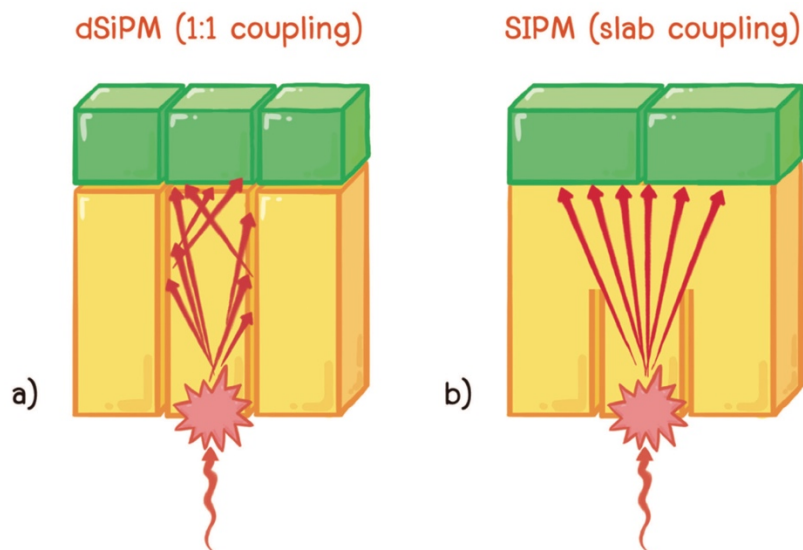
กระบวนการสร้างสัญญาณ จะมีความแตกต่างกับ ระบบ analog SiPM โดย crystal 1 ชั้น จะถูกออกแบบให้เชื่อมติดกับ SiPM 1 ตัว เรียกระบบนี้ว่า 1:1 coupling และภายใน SiPM จะถูก ออกแบบวงจรอิเล็กทรอนิกส์ให้มีความสามารถสร้างสัญญาณ digital ในทันทีที่เกิดการดูดซับแสงเข้ามา เรียกว่า digital SiPM ทั้งนี้ที่ photon ของรังสี กระทบกับ crystal จะเกิดการเปล่งแสงของ crystal ชั้นนั้น และเมื่อแสงกระทบกับ photon sensor (digital SiPM) จะเกิดการสร้างสัญญาณ digital ขึ้นมาในทันทีดังแสดงในรูปที่ 2.8



รูปที่ 2.8 แสดง photon แต่ละตัว ซึ่งตกกระทบตัวรับสัญญาณในเวลาที่แตกต่างกัน และเกิดการสร้างสัญญาณ digital

ข้อดีของระบบ digital photon counting คือ การเป็น 1:1 coupling ทำให้ไม่ต้องใช้ algorithm เพื่อคำนวณจุดตกกระทบที่แท้จริงของ photon รังสี ในการวิเคราะห์หาตำแหน่งที่แท้จริงของ crystal ชั้นที่เกิดการรับรังสี ส่งผลให้ spatial resolution เพิ่มมากขึ้น และการรับสัญญาณเข้าสู่เครื่องมือเป็นสัญญาณ digital ตั้งแต่เริ่มแรกนั้น ทำให้ไม่เกิดสัญญาณรบกวน และความร้อน ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการนับวัด ทำให้มีค่า spatial resolution, timing resolution และ energy resolution ที่ดีกว่าเครื่องมือรูปแบบอื่น แต่อย่างไรก็ตาม รูปแบบการดัดแปลง SiPM ในรูปแบบนี้อาจเพิ่มประสิทธิภาพให้แก่ SiPM แต่อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถของเครื่องมือในการนับวัดสัญญาณ เช่น ในระบบ digital SiPM อาจมีข้อจำกัดที่เกิดขึ้นได้ เนื่องจาก การสะท้อนของแสงไปมาภายใน crystal ทำให้เครื่องมือใช้เวลานานขึ้นในการนับวัดสัญญาณ อาจส่งผลให้ได้ค่าการนับวัดที่น้อยลงทั้งยังทำให้ความสามารถในการแยกวิเคราะห์เวลาที่ coincidence photon เดินทางมาถึง

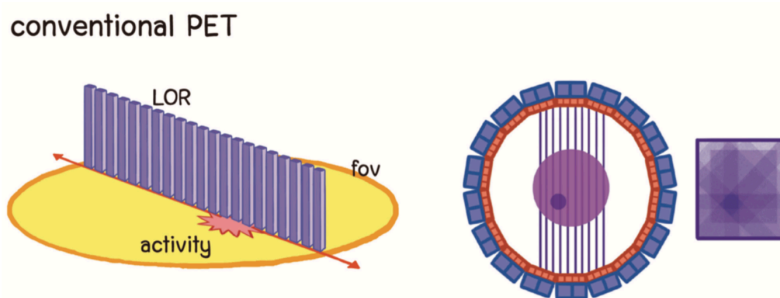
หัววัดรังสี (timing resolution) ลดต่ำลง ส่งผลให้ค่าเวลา TOF สูงขึ้น หรืออาจส่งผลถึงค่าความไวของเครื่องมือ (sensitivity) ที่ลดต่ำลง



รูปที่ 2.9 แสดงการเดินทางของแสงที่เกิดขึ้นจาก photon กระแทก crystal และเดินทางเข้าสู่ photo sensor; (a) การเดินทางของแสงในระบบ 1:1 coupling, (b) การเดินทางของแสงในระบบ slab coupling

2.8 Time of Flight (TOF) PET

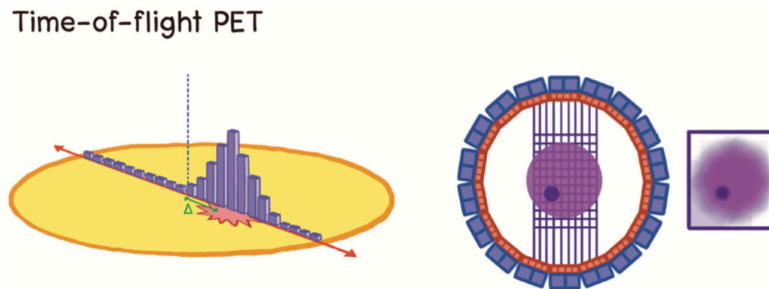
เป็นเทคโนโลยีซึ่งใช้ เวลา เป็นตัวแยกความแตกต่างของโฟตอนสองตัวที่เกิดจาก annihilation เดียวกัน (coincidence photon) ในการระบุตำแหน่งที่แน่นอนในการเกิดปรากฏการณ์ annihilation เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสร้างภาพของเครื่อง PET ที่สูงกว่าเดิม



รูปที่ 2.10 ระบบการสร้างสัญญาณของ conventional PET

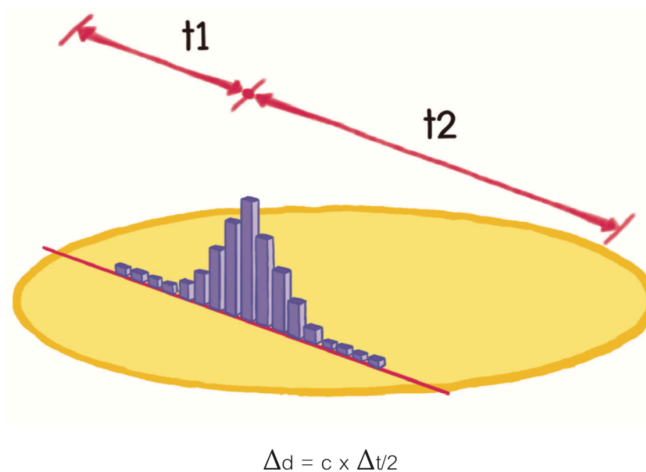
ระบบการสร้างสัญญาณของ conventional PET คือ เมื่อมีโฟตอนสองตัวที่เกิดปฏิกิริยา annihilation เข้าสู่หัวนับวัดในทิศทางตรงกันข้ามในเวลาที่กำหนด จะเกิดการนับวัดสัญญาณและทำการคำนวณแล้วสร้างเส้นสมมุติของสัญญาณเรียก Line of Response (LOR) โดยถือว่าทุกจุดบนเส้น

สัญญาณนั้นมีโอกาสที่เกิดปฏิกิริยา annihilation หรือ จุดกำเนิดของสัญญาณทั้งหมด โดยที่เราไม่สามารถบอกจุดที่แน่นอนได้ของการเกิดสัญญาณทำให้ภาพที่ได้จากการ reconstruction ด้วย LOR จาก conventional PET นั้น จะมีสัญญาณรบกวนสูงมาก ดังแสดงในรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.11 ระบบการสร้างสัญญาณของ Time of Flight (TOF) PET

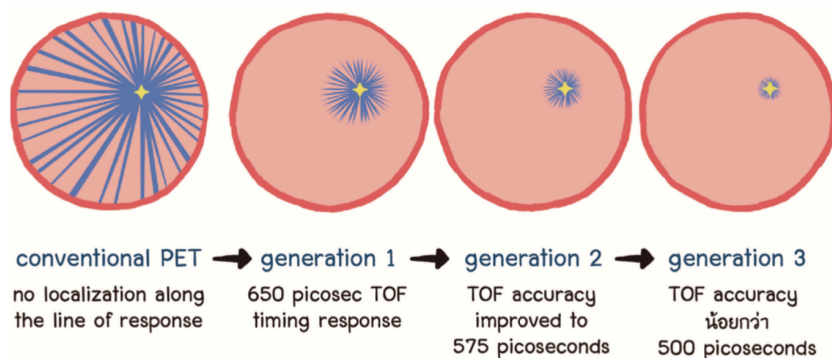
ระบบการสร้างสัญญาณของ Time of Flight (TOF) PET เนื่องจากการพัฒนาทางด้านวัสดุ ระบบการนับวัดและตัวผลึกทำให้การนับวัดมีความรวดเร็วและประสิทธิภาพสูงขึ้นเมื่อ coincidence photon เดินทางมาถึงหัววัด TOF PET จะทำการนับวัดรวมถึงคำนวณระยะเวลาความแตกต่างของโฟตอนทั้งสองตัวที่วิ่งเข้าสู่หัววัดซึ่งอาจแตกต่างกันในระดับพิโกวินาทีออกมาเมื่อทำการสร้างภาพจาก TOR PET จะพบว่าภาพที่ได้มีสัญญาณรบกวนน้อยลงเป็นอย่างมาก ทำให้รอยโรคหรืออวัยวะที่สนใจมีความชัดเจนของภาพดีขึ้นดังแสดงในรูปที่ 2.11



รูปที่ 2.12 สมการคำนวณตำแหน่งการเกิด annihilation

เมื่อคำนวณความแตกต่างของระยะเวลาที่ coincidence photon ทั้งสองตัววิ่งเข้าสู่หัววัดรังสี คำนวณโดยใช้สมการ $\Delta d = c \times \Delta t / 2$ โดยที่ c = ความเร็วแสง 30 centimeter/nanosecond, Δt คือ ความแตกต่างของระยะเวลา และ d คือ ระยะที่สามารถคาดเดาได้ว่าจุดกำเนิดของสัญญาณควรอยู่ในบริเวณนี้ ดังนั้นแล้ว ค่า d ที่น้อยจะหมายถึงตำแหน่งของการเกิดสัญญาณที่แม่นยำมากยิ่งขึ้น

โดยเครื่องมือที่ดี ควรมีค่า timing resolution ที่น้อย เพื่อที่จะสามารถแยกความแตกต่างของเวลาที่ใช้ในการมาถึงหัววัดของ coincidence photon ได้อย่างแม่นยำมากขึ้น โดยการพัฒนาที่มีการนำเอาเทคโนโลยีใหม่มาใช้นั้นส่งผลให้การถ่ายภาพด้วยเครื่อง PET มีความแม่นยำมากขึ้นดังรูปที่ 2.13 ที่มีการพัฒนาจนมีค่า coincidence window ที่น้อยลง เมื่อมีค่าน้อยลง การคำนวณการเกิดปฏิกิริยาการประลัยก็จะแม่นยำมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 2.13 รูปแบบการเก็บสัญญาณของ conventional PET และ TOF ที่มีการพัฒนาเพื่อให้มีค่า coincidence window น้อยลง

2.9 เครื่อง PET/MRI

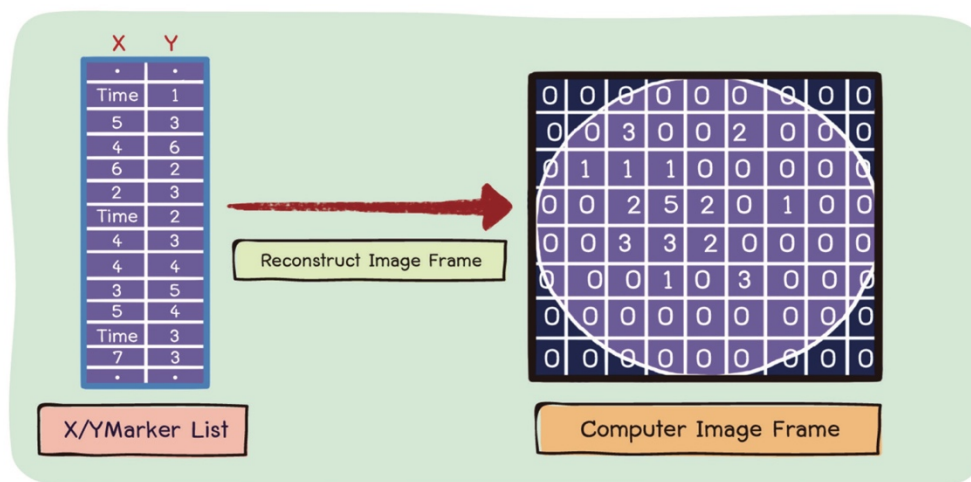
เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนร่วมกับเครื่องเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Positron Emission Tomography with Magnetic Resonance Imaging : PET/MRI) คือ เครื่อง PET ที่มีเครื่องเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ประกอบอยู่ภายในเครื่องเดียวกันแทนในส่วนเครื่อง CT โดยภาพ MRI จะให้ข้อมูลทางกายวิภาคได้ดี โดยเฉพาะอวัยวะ เช่น กระดูและกล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อสมอง ไชกระดูก เป็นต้น ข้อดีของเครื่อง PET/MRI คือ ผู้ป่วยจะไม่มีความเสี่ยงในการรับอันตรายจากรังสีเอกซ์เรย์ เนื่องจากเครื่อง PET/MRI อาศัยหลักการสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้าเข้ามาแทน

2.10 รูปแบบการเก็บข้อมูลเทคนิคการถ่ายภาพการแก้ค่าการลดทอนทางรังสีและการสร้างภาพ[23-25]

2.10.1 การเก็บข้อมูลแบบเฟรม (frame mode)

การเก็บข้อมูลแบบเฟรมหรือ แบบเมทริกซ์ (matrix mode) การถ่ายภาพแบบนี้รังสีโปรตอน ที่ผ่านหน่วยคัดเลือกสัญญาณ จะถูกบันทึกในเมทริกซ์ ซึ่งสัมพันธ์กับตำแหน่งของพิกเซล (pixel) ที่ผ่าน detector และจอภาพ สิ่งที่สำคัญคือ การกำหนดขนาด matrix ของภาพ การกำหนดรูปแบบการเก็บข้อมูล โดยอาจจะกำหนดแต่ละส่วนว่าจะเก็บเป็นช่วงเวลา (preset time) หรือเป็นค่านับวัด (preset count) ต้องตั้งค่าพารามิเตอร์ในการเก็บภาพและสร้างภาพไว้ก่อนแล้วทั้งหมด (predefined

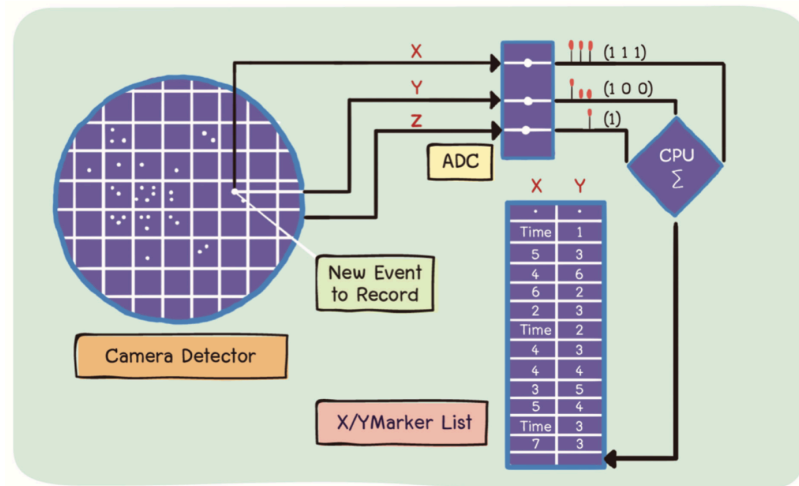
protocols) ซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนแปลงภายหลังจากการเก็บข้อมูลแล้ว โดยในขณะที่กำลังเก็บข้อมูล จะมีการแสดงภาพข้อมูลบางส่วนที่ทำการเก็บข้อมูลไปแล้วได้ดังแสดงในรูปที่ 2.14



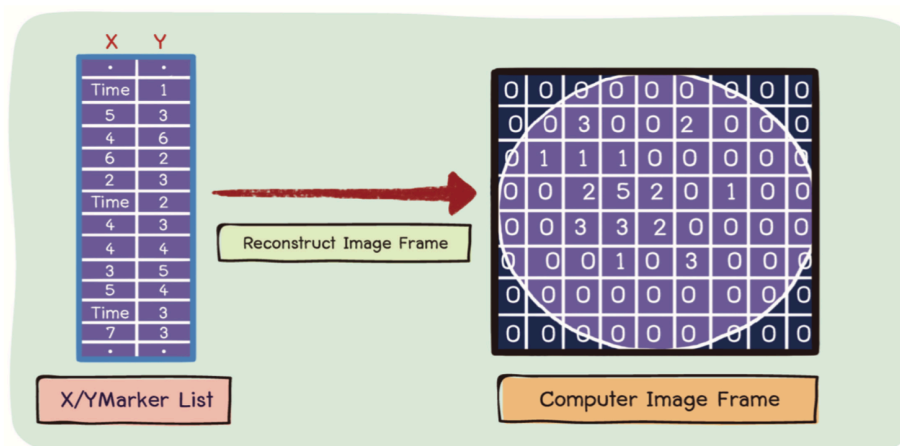
รูปที่ 2.14 แสดงการเก็บข้อมูล โดยใช้ frame mode โดยข้อมูลที่ได้ จะถูกนำมาจัดเก็บใน matrix ที่ได้ทำการตั้งค่าไปแล้ว ก่อนทำการถ่ายภาพ

2.10.2 การเก็บภาพแบบ list mode

เป็นการเก็บข้อมูลโดยไม่จำเป็นต้องกำหนดขนาดภาพ (matrix size) หรือจำนวนภาพขึ้นก่อน เช่น static frame mode โดยข้อมูลจะบันทึกในหน่วยความจำ เป็นรายการที่บอกตำแหน่งของข้อมูลที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาต่าง ๆ เมื่อบันทึกข้อมูลเรียบร้อยแล้วนำเอาข้อมูลที่ได้มาแสดงภาพโดยกำหนดเวลาของภาพ (frame time) และขนาด รวมถึง พารามิเตอร์ทั้งหมดในการสร้างภาพ (parameter in reconstruction) ถ้าต้องการภาพที่ช่วงเวลา 1 นาที (frame time 1 นาที) ก็จะได้ภาพชุดต่อเนื่อง ภาพละ 1 นาที จนครบเวลาที่เก็บข้อมูล (เช่น เก็บข้อมูลทั้งหมด 30 นาที ก็จะได้ภาพมา 30 ภาพ โดยมีพารามิเตอร์เหมือนกับที่เราตั้งไว้) ข้อดีของการเก็บข้อมูลแบบ list mode คือ ใช้ในการเก็บข้อมูลที่ไม่ทราบอัตราการเปลี่ยนแปลงที่แน่นอน ทำให้ไม่ต้องกำหนดเวลาในการเก็บข้อมูลเป็นแบบ frame mode ข้อมูลที่ได้จึงละเอียดกว่า คือ เก็บข้อมูลทุก ๆ event ที่เกิดขึ้นและกระทบกับตัว detector นอกจากนี้ ยังสามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ใหม่โดยเปลี่ยนพารามิเตอร์ โดยที่ไม่ต้องเก็บข้อมูลใหม่ ทำให้ประหยัดเวลา แต่ข้อจำกัดของ list mode คือ ใช้หน่วยความจำมากอีกทั้งระหว่างทำการเก็บข้อมูลจะไม่สามารถเห็นภาพใด ๆ จนกว่าจะทำการ reconstruction ซึ่งแสดงหลักการทำงานดังรูปที่ 2.15 และ รูปที่ 2.16



รูปที่ 2.15 แสดงการเก็บข้อมูลแบบ list mode โดยข้อมูลจะถูกจัดเก็บไว้ในหน่วยของเวลา และตำแหน่งที่เกิดสัญญาณบน detector



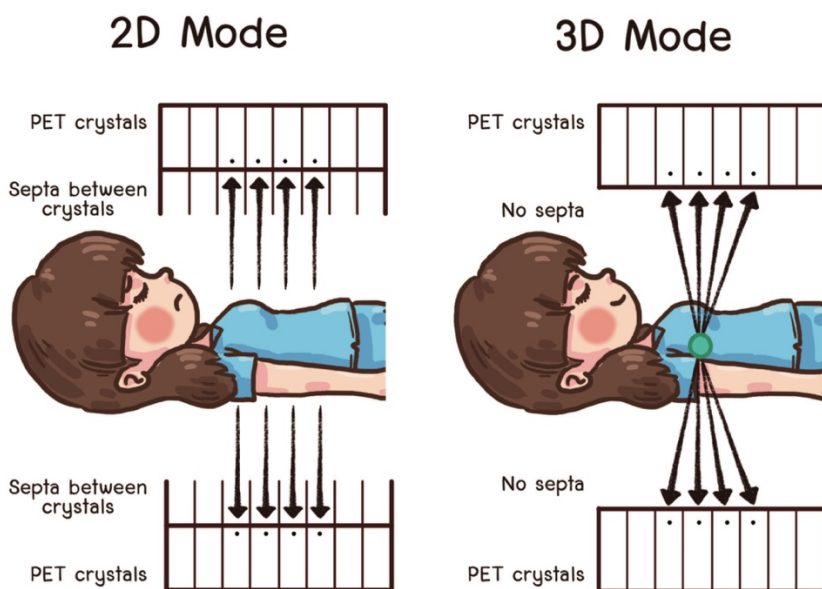
รูปที่ 2.16 แสดงการสร้างภาพจากข้อมูล list mode โดยข้อมูลที่ได้จาก matrix ที่ทำการสร้างขึ้นมา ภายหลังการถ่ายภาพ

2.10.3 การเก็บข้อมูลในรูปแบบสองมิติ และ สามมิติ

2-D และ 3-D acquisition mode เป็นการเก็บข้อมูลโดยใช้อุปกรณ์ที่แตกต่างกัน รูปแบบการเก็บข้อมูลแบบ 2D บริเวณ detector จะมีการใช้ septum กั้นไว้ระหว่างแถวของหัววัด ทำให้มีเพียง coincidence photon ในระนาบเท่านั้น ที่สามารถเดินทางสู่หัววัดได้ ทำให้โฟตอนกระเจิงจากระนาบอื่นลดน้อยลง ทำให้สัญญาณรบกวนลดลง ภาพมี resolution ดีขึ้น แต่ sensitivity ของเครื่องมือจะลดน้อยลงและใช้เวลาเก็บข้อมูลนานขึ้น

รูปแบบการเก็บข้อมูลแบบ 3D จะไม่มีการใช้ septum กั้นระหว่างหัวนับวัดแต่ละแถว ทำให้เครื่องมือจะทำการนับวัด coincidence photon ทั้งหมดที่เกิดขึ้นในบริเวณที่ทำการเก็บข้อมูล ทั้ง coincidence photon ที่เกิดในระนาบที่ตรงกับ detector หรืออกระนาบ ทำให้มีโฟตอนกระเจิง

เข้าสู่หัวนับวัดมากขึ้น อย่างไรก็ตาม สัญญาณที่ได้มีปริมาณมาก sensitivity จะสูงขึ้นและใช้เวลาในการเก็บข้อมูลลดลง แต่จะมีสัญญาณรบกวนเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับการเก็บแบบ 2D ซึ่งเครื่อง PET ในปัจจุบันจะทำการเก็บข้อมูลแบบ 3D เป็นหลัก และลดการเกิดสัญญาณรบกวน โดยการใช้ algorithm ในการเก็บภาพ เพื่อให้ได้ภาพที่มีความคมชัด ซึ่งแสดงหลักการถ่ายภาพสองมิติและสามมิติดังรูปที่ 2.17



รูปที่ 2.17 แสดงการเก็บข้อมูลในแบบ 2D และ 3D mode โดย 2D mode จะใช้อุปกรณ์เสริม คือการใช้ septum ร่วมด้วย ในขณะที่ทำการเก็บข้อมูล 3D mode scan จะไม่มีการใช้ septum ในการเก็บข้อมูล

2.11 เทคนิคการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสมอง[26-27]

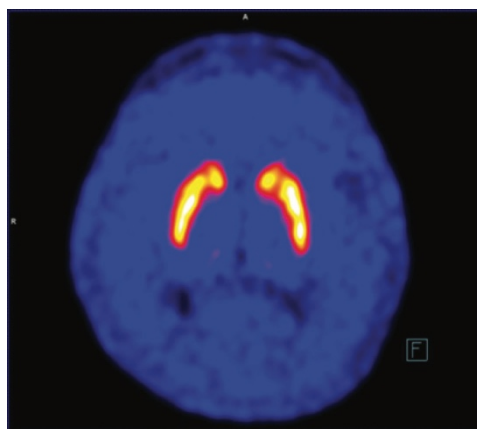
2.11.1 การถ่ายภาพแบบ static

เป็นการถ่ายภาพนิ่งของอวัยวะหรือส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย หลังจากที่สารเภสัชรังสีได้เข้าไปสะสมแล้ว โดยจะไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในภาพ ภาพที่ได้มักจะมี 1 ภาพ หรือ 2 ภาพ (anterior/ posterior/ both oblique/ lateral views) ดังแสดงตามรูปที่ 2.18

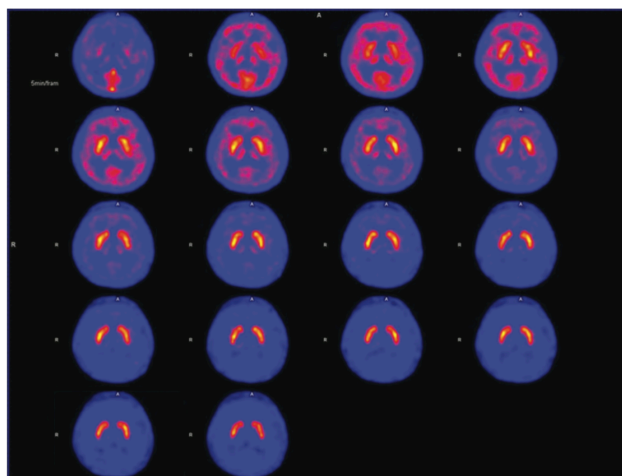
2.11.2 การถ่ายภาพแบบ dynamic

เป็นการถ่ายภาพเพื่อดูการเคลื่อนไหวแบบต่อเนื่องเป็นชุด ซึ่งจะเก็บข้อมูลในเวลาที่กำหนด โดยภาพที่ได้มักมีลักษณะเป็นชุด มีจำนวนหลายภาพ โดยแต่ละภาพ จะมีการกำหนดว่าเก็บภาพละกี่นาที่หรือกี่ count เช่นทำการเก็บข้อมูล 60 วินาที โดยตั้งค่าให้แต่ละภาพใช้เวลาในการเก็บข้อมูล 1 วินาที จะได้ภาพทั้งหมด 60 ภาพ ข้อดีคือจะเห็นการเปลี่ยนแปลงของสารเภสัชรังสีภายในอวัยวะนั้น ๆ ต่อเวลาที่เรทำการเก็บข้อมูล เช่น การถ่ายภาพสมอง การถ่ายภาพดูหน้าที่การทำงานของไต

(renogram) การถ่ายภาพระบบหลอดเลือด เพื่อดูการกระจายตัวของเลือดในบริเวณที่ต้องการซึ่ง แสดงให้เห็นตามรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.18 แสดงการเก็บแบบ static ของการตรวจสอบด้วย ^{18}F -FDOPA PET ถ่ายภาพที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังฉีดสารเภสัชรังสีใช้เวลาในการถ่ายภาพ 30 นาที ภาพจากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

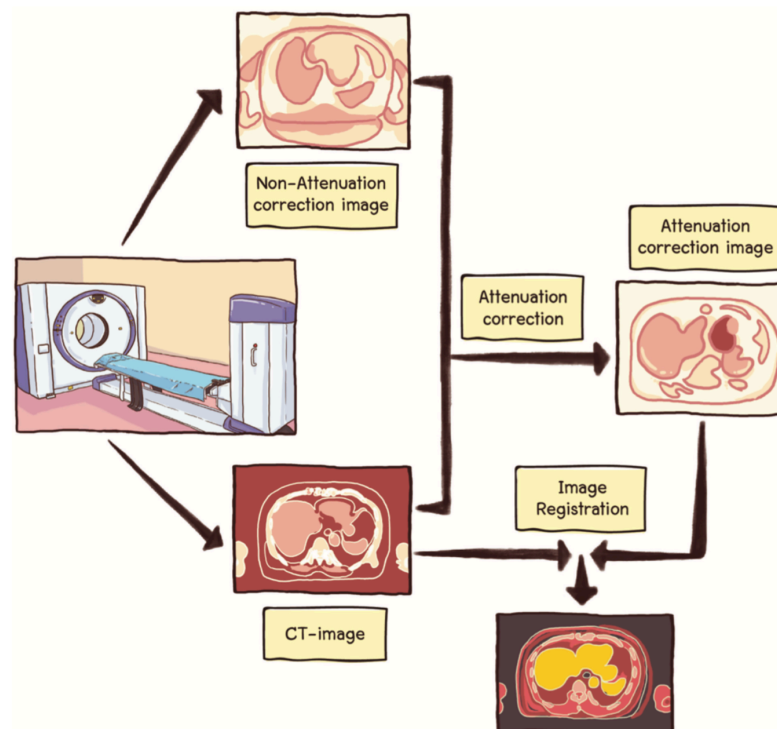


รูปที่ 2.19 ภาพ dynamic 5 นาที/frame ของการตรวจสอบด้วย ^{18}F -FDOPA PET โดยใช้เวลาถ่ายภาพ 90 นาที ภาพจากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

2.12 การแก้ค่าลดทอนทางรังสี[28]

Attenuation Correction เป็นการแก้ค่าการลดทอนทางรังสี อันเนื่องมาจากการเดินทางผ่านตัวกลาง ทำให้ค่านับวัดที่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากที่ควรจะเป็น ทำให้มีผลต่อความชัดเจนของภาพและการวัดค่าเชิงปริมาณ การแก้ค่าลดทอนรังสี มี 3 วิธี

- 1) Transmission imaging เป็นการการใช้ต้นกำเนิดรังสีภายนอกร่างกายเพื่อทำการเก็บค่าการลดทอนของร่างกายโดยทำการฉีดสารเภสัชรังสี เช่น การใช้ ^{68}Ge , ^{68}Ga หรือ ^{137}Cs
- 2) Hybrid attenuation correction เป็นการคำนวณการลดทอนโดยคำนวณจากการใช้วิธี transmission imaging ในช่วงระยะสั้น ร่วมกับกระบวนการสร้างภาพแบบ image segmentation
- 3) CT scan: PET/CT เป็นวิธีการแก้ค่าที่ใช้เครื่อง CT ร่วมกันกับเครื่อง PET โดยการแก้ค่าจะไม่ถูกรบกวนโดยโฟตอนจากปรากฏการณ์ annihilation เนื่องจาก detector ถูกออกแบบมาเพื่อการรับรังสีพลังงานต่ำในช่วงรังสีวินิจฉัย ทำให้สามารถทำการแก้ค่าหลังจากฉีดสารเภสัชรังสีเข้าสู่ร่างกายได้ โดยสามารถปรับใช้ปริมาณรังสีให้ต่ำ (low tube current) เพื่อนำข้อมูลมาแก้ค่าการลดทอนเพียงอย่างเดียว หรือใช้ปริมาณรังสีสูง เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้เพื่อการแก้ค่าและแสดงข้อมูลทางกายวิภาคด้วยก็ได้ โดยกระบวนการนี้ จะใช้ระยะเวลาที่น้อยมาก ข้อดีของวิธีนี้เมื่อเทียบกับวิธี Transmission imaging คือระยะเวลาที่น้อยกว่า โดยวิธีนี้จะใช้เวลาที่น้อยกว่า 10 วินาที ในขณะที่ Transmission imaging ใช้เวลาประมาณ 5-10 นาที



รูปที่ 2.20 วิธีการแก้ค่าใช้เครื่อง CT ร่วมกันกับเครื่อง PET

2.13 Image processing[26]

คือการนำข้อมูลที่เก็บได้ (raw data) มาทำการใส่ค่าต่าง ๆ ทางสมการคณิตศาสตร์เรียกว่า พารามิเตอร์ (เช่น matrix size, reconstruction method, filter) เพื่อทำการสร้างภาพของอวัยวะ หรือการสะสมของสารเภสัชรังสีขึ้นมา โดยทั่วไปภาพสมองจะ reconstruction โดยใช้ matrix size ขนาด 128×128 pixels ในแนว axial ขนาด pixel จะอยู่ที่ 2-4 มิลลิเมตร ขึ้นอยู่กับเครื่อง PET แต่

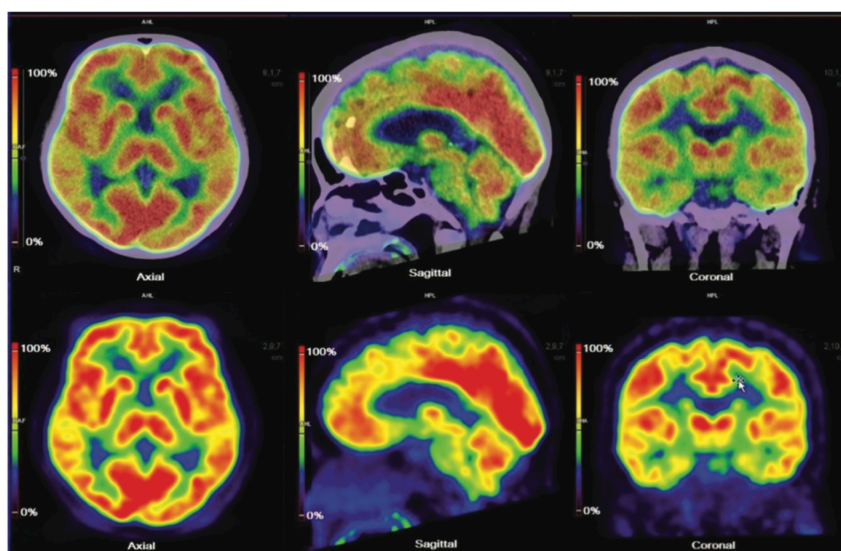
ละเครื่อง โดย spatial resolution ที่ได้อยู่ที่ประมาณ 4-6 มิลลิเมตร ของ FWHM (full width at half maximum) โดยคุณภาพของภาพที่ได้ และปริมาณสัญญาณรบกวนที่เกิดขึ้นจะมีความเหมาะสม และเพียงพอต่อการวินิจฉัย อาจใช้ฟิลเตอร์ hanning หรือ shepp-logan ตามความเหมาะสม รวมถึงใช้วิธีการ iterative reconstruction แบบ ordered-subset expectation maximization (OSEM) เพื่อให้ได้ target-to-background ratio ที่เหมาะสม

2.14 การแสดงภาพสมอง[26]

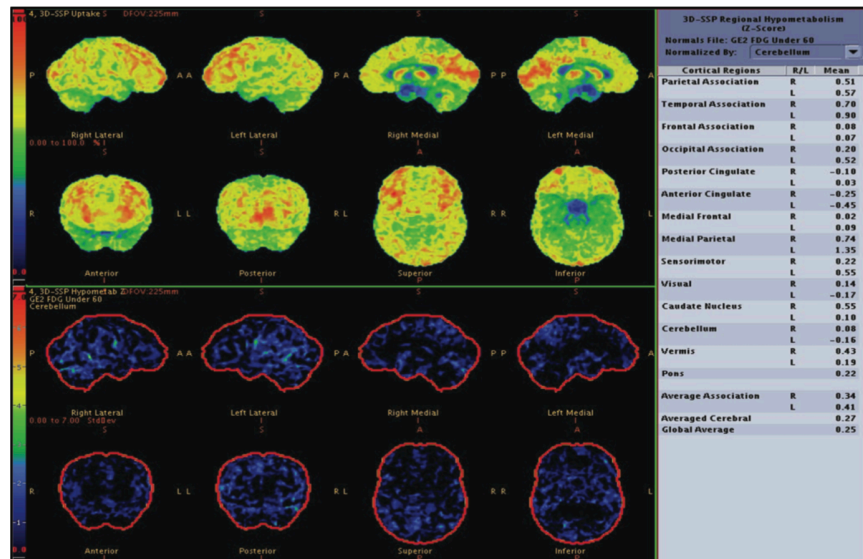
การแสดงภาพทำได้ 2 รูปแบบ

1) ทำการเอียงภาพตามเส้นอ้างอิงที่กำหนด เช่น intercommisural line และแสดงภาพใน 3 ระนาบ คือ axial, sagittal และ coronal ตามที่แสดงในรูปที่ 2.21

2) มีการสร้างภาพแบบ 3D ของสมอง หรือ สร้างภาพแบบ surface projection เพื่อช่วยเพิ่มข้อมูลในการวินิจฉัยอย่างไรก็ตามการใช้ข้อมูลจากการ reconstruction รูปแบบนี้ควรมีความระมัดระวังในเรื่องของความถูกต้องโดยเฉพาะ ในผู้ป่วยซึ่งมีสิ่งแปลกปลอม (artifact) จากอุปกรณ์โลหะ เนื่องจากเมื่อทำการสร้างภาพ raw data อาจทำการรวมข้อมูลบริเวณ artifact ซึ่งไม่ใช่ส่วนเนื้อสมองจริง ๆ เข้าไปร่วมในกระบวนการสร้างภาพ ทำให้ภาพที่ได้ผิดไปจากความเป็นจริง



รูปที่ 2.21 แสดง 3 ระนาบของสมอง คือ axial, sagittal และ coronal แถวบนคือภาพ PET/CT แถวล่าง คือภาพ PET ภาพจากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์



รูปที่ 2.22 การสร้างภาพแบบ 3D ของสมอง หรือสร้างภาพแบบ surface projection โดยใช้โปรแกรม cortex ID จากศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

2.15 เครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน (Cyclotron)[29-30]

เครื่องไซโคลตรอน คือ เครื่องเร่งอนุภาค เป็นเครื่องมือในการสร้างธาตุกัมมันตรังสีเพื่อใช้ทางการแพทย์ โดยมีความสามารถในการเร่งความเร็วของอนุภาคประจุบวก ได้แก่ โปรเทียม (^1_0H) ดิวเทอเรียม (^2_0H) ทริเทียม (^3_0H) และอนุภาคอัลฟา particle ซึ่งควบคุมด้วยสนามแม่เหล็กและความต่างศักย์ไฟฟ้า ให้มีพลังงานในระดับเมกะโวลต์ และระดมยิงใส่ธาตุเป้าหมายที่เสถียร (target) เพื่อผลิตไอโซโทป เช่น ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O และ ^{18}F ผลผลิตของแต่ละสารกัมมันตรังสี (radionuclides) ขึ้นกับความเข้มของอนุภาคที่ทำการระดมยิง ความกว้างหน้าตัดของบริเวณ target ที่ทำการระดมยิง และเวลาในการระดมยิง

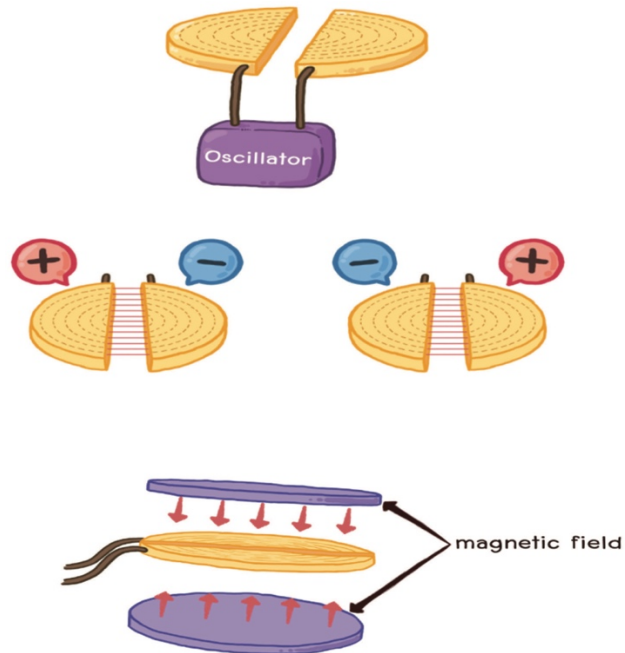
2.15.1 องค์ประกอบของเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตรอน

1) แผ่นโลหะตัวนำไฟฟ้าซึ่งมีลักษณะเป็นรูปครึ่งวงกลม 2 อัน เรียกแผ่นโลหะตัวนำลักษณะนี้ว่า Dees และระหว่าง Dees ทั้งสองจะมีช่องว่างเล็ก ๆ คั่นอยู่

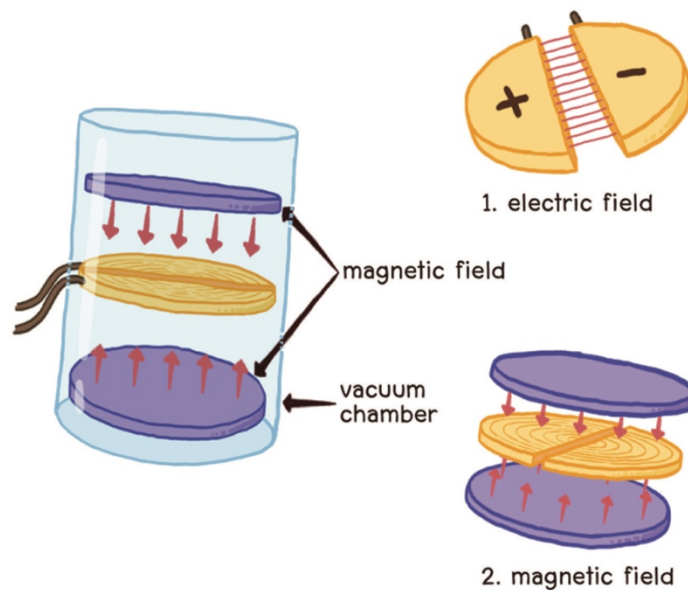
2) เครื่องสร้างความต่างศักย์ไฟฟ้า ซึ่งเรียกว่า oscillator มีหน้าที่เป็นแหล่งกำเนิดความต่างศักย์ หรือ voltage โดยจะสร้างความต่างศักย์ไฟฟ้าสลับไปมาระหว่าง ศักย์บวกและศักย์ลบในระหว่างการทำงานของเครื่องอนุภาค Dees ทั้งสองส่วนจะถูกทำให้เกิดการสลับไปมาของศักย์ไฟฟ้าเมื่อ Dees ข้างหนึ่งมีศักย์ไฟฟ้าเป็นบวก Dees อีกข้างก็จะมีศักย์ไฟฟ้าเป็นลบ

นอกจากนั้นแล้วยังมีการใส่ขั้วแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic field) เข้าไปบริเวณด้านบนและด้านล่างของ Dees ทั้งสอง เพื่อสร้างสนามแม่เหล็กในทิศทางตั้งฉากกับ Dees ทั้งสองโดยระบบนี้

ทั้งหมดจะถูกบรรจุภายในห้องที่เป็นสุญญากาศ โดยแผ่น Dees ทั้งสองจะถูกแรงกระทำอยู่ 2 แรง ได้แก่ แรงจากสนามแม่เหล็กไฟฟ้า และ แรงจากสนามแม่เหล็กตั้งรูป



รูปที่ 2.23 แสดงองค์ประกอบและการทำงานของเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน

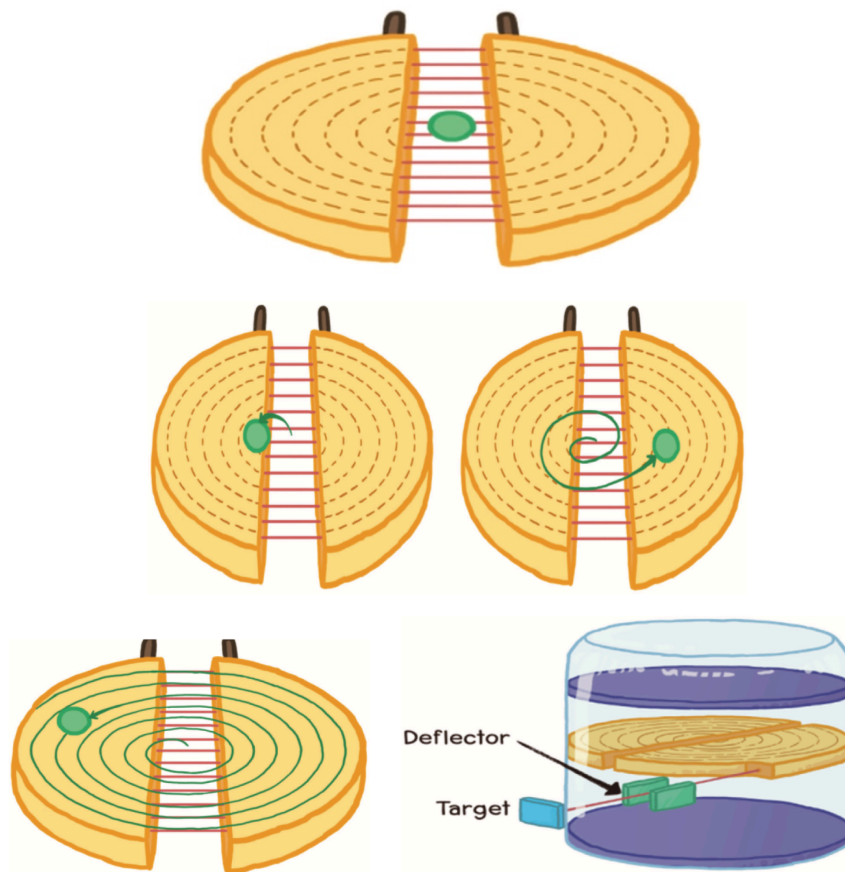


รูปที่ 2.24 แสดงองค์ประกอบของเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตรอนบรรจุภายในห้องสุญญากาศ และ Dees ถูกแรงกระทำจากสนามแม่เหล็กไฟฟ้าและแรงจากสนามแม่เหล็ก

2.15.2 กระบวนการเร่งอนุภาค

กระบวนการเร่งอนุภาคจะเริ่มเมื่อมีการปลดปล่อยอนุภาคมีประจุ เช่น โปรตอนจากบริเวณกึ่งกลางของ Dees ทั้งสองจะเกิดแรงอันเนื่องมาจากสนามไฟฟ้าตั้งอนุภาคนั้น ให้วิ่งไปสู่ขั้วลบโดยอาศัยความต่างศักย์ทางไฟฟ้า และวิธีการวิ่งของอนุภาคนี้ จะอยู่ในแนววงกลมอันเนื่องมาจากแรงกระทำ

ของสนามแม่เหล็ก และเมื่ออนุภาควิ่งถึงขอบ Dees แหล่งกำเนิดความต่างศักย์ จะทำการสลับขั้วทางไฟฟ้าทำให้ อนุภาคโดนดึงข้ามช่องว่างระหว่าง Dees พร้อมทั้งความเร็ว พลังงาน และรัศมีเคลื่อนที่ ที่มากยิ่งขึ้น โดยอาศัยแรงจากสนามแม่เหล็กบังคับทิศทางและความต่างศักย์ที่สลับไปมาของ Dees ทั้งสองข้าง จะทำให้เกิดแรงซึ่งกระทำต่อประจุบวก ส่งผลให้ประจุเคลื่อนที่เป็นรัศมีวงกลมที่กว้างออกไปเรื่อย ๆ ด้วยความเร่งที่มากขึ้นจนเมื่อมีความเร็วมหาศาล พลังงานของอนุภาคจะมากขึ้นตาม ความเร็วในระดับเมกะโวลต์ และเมื่อไม่เหลือพื้นที่บน Dees ให้เคลื่อนที่ไปอีกแล้ว อนุภาคจะถูกเบนวิถีด้วย deflector และพุ่งออกไปในวิถีที่มีตัวรับอนุภาคนั้นอยู่คือ ธาตุซึ่งเสถียร เรียกธาตุตัวนั้นว่า target จนเกิดเป็นธาตุใหม่ซึ่งเป็นไอโซโทปทางรังสี เช่น การระดมยิง target ^{18}O ด้วยโปรตอนจะได้ธาตุใหม่เป็น ^{18}F ซึ่งให้รังสีโพซิตรอนนำไปใช้ประโยชน์ในการตรวจด้วยเครื่อง PET

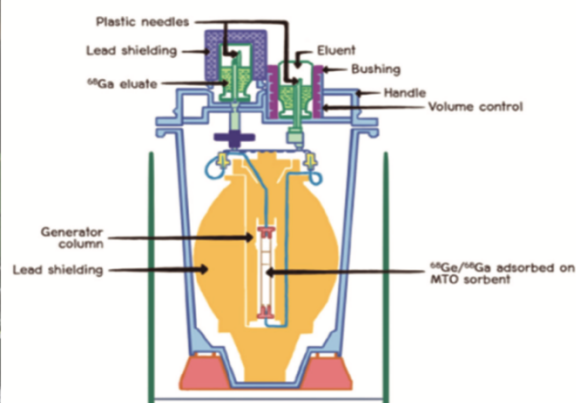


รูปที่ 2.25 แสดงการเร่งอนุภาคของเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน



รูปที่ 2.26 เครื่องเร่งอนุภาค 16.5 MeV GE Medical Systems รุ่น PET trace 800 ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

การผลิต positron – emitting radionuclide สำหรับการถ่ายภาพ PET ที่ใช้ในทางคลินิก บางตัว เช่น gallium 68 (^{68}Ga), rubidium 82 (^{82}Rb) หรือ copper 64 (^{64}Cu) ไม่ได้ใช้เครื่องไซโคลตรอนแต่ผลิตจากเครื่องกำเนิดรังสีแบบ generator



รูปที่ 2.27 เครื่องกำเนิดรังสีแบบ generator Ge68/Ga68 (ซ้าย) พร้อมอุปกรณ์ TheraNostic Synthesizer ของบริษัท ITG รุ่น iQS-TS

ในการผลิตสารรังสี (radionuclide) ผลิตปล่อยรังสีโพซิตรอน ซึ่งนำมาใช้ในการถ่ายภาพ PET ส่วนใหญ่จะผลิตจากเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน โดยการเร่งอนุภาคที่มีประจุบวกไปชนเป้าทำให้เกิดสารรังสีซึ่งมีจำนวนโปรตอนเกินจำนวนนิวตรอนตามต้องการ และยังสามารถผลิตโดยเครื่องกำเนิดรังสีแบบ generator โดยอาศัยหลักการสลายตัวของสารรังสีตั้งต้นไปเป็นสารรังสี positron – emitting radionuclide

เมื่อได้สารกัมมันตรังสีดังกล่าวแล้ว ก็จะจำไปติดฉลาก (labeling) กับสารที่มีคุณสมบัติที่เราต้องการศึกษาและสามารถเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ได้ เรียกว่า สารเภสัชรังสี (radiopharmaceutical) เช่น การนำ ^{18}F ไปจับกับอนุพันธ์ของน้ำตาลคือ 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) กลายเป็น ^{18}F -FDG

2.16 ข้อควรทราบและควรระวังจากภาพ PET/CT [31-33]

1) การแปลผลภาพ PET/CT ให้มีความแม่นยำ มีข้อควรทราบ และข้อควรระวัง ดังต่อไปนี้ ส่วนใหญ่การตรวจ PET/CT ไม่ได้ฉีดสารทึบแสงในการทำ CT ภาพ CT ที่ได้จะใช้เพื่อการระบุตำแหน่ง ทำให้มีความจำกัดในการวินิจฉัยทาง CT บางประการ (non diagnostic CT)

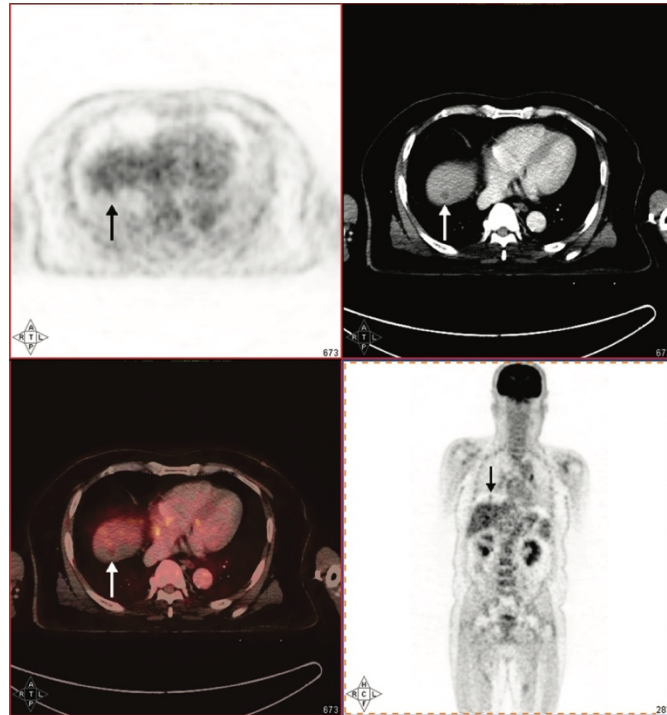
2) เนื่องจากการถ่ายภาพ PET ในแต่ละช่วงเวลาของร่างกายใช้เวลา 3-5 นาที ดังนั้นการถ่ายภาพปอดจะไม่สามารถให้ผู้ป่วยกลับหายใจได้ การถ่ายภาพ CT ก็จะไม่ให้ผู้ป่วยกลับหายใจ เช่นเดียวกัน เพื่อจะสามารถนำภาพมาซ้อนทับกันได้พอดี (accurate fusion) ดังนั้นภาพ CT ในส่วนของปอดที่ได้จากเครื่อง PET/CT จะเป็นแบบไม่กลับหายใจ ซึ่งแตกต่างจากการตรวจ CT ทรวงอกตามปกติทั่วไป จึงต้องมีความระมัดระวังในการแปลผล เนื่องจากอาจไม่เห็น nodule ขนาดเล็กมาก ๆ ได้ในปอดกลีบล่าง เพราะภาพที่ไม่กลับหายใจจะมีการเคลื่อนไหวมากในส่วนที่ใกล้กระบังลม

3) เนื่องจากสาเหตุในข้อ 2 ทำให้การรวมกันของภาพ PET และภาพ CT ในส่วนของอวัยวะที่ใกล้หรือติดกับกระบังลมอาจไม่ตรงกันโดนสมบูรณ์ ดังนั้นภาพ coronal view จะแยกดูภาพ PET กับ CT เสมอ เพื่อประกอบการวินิจฉัย lower lung nodule หรือ liver nodule ซึ่งการดูภาพรวมของ PET/CT fusion images แต่เพียงอย่างเดียวอาจทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้

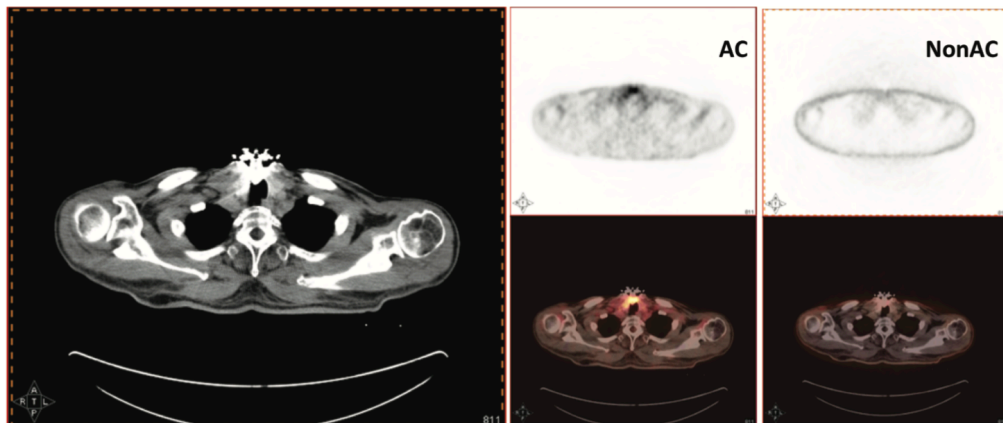
4) ภาพ attenuation correction อาจก่อให้เกิดผลบวกสูง (false positive) เป็น technical overcorrection artifact ได้ เช่น ก้อนที่มี calcification มากหรือส่วนที่มีสารทึบรังสีหรือส่วนที่เป็น metallic instrument เครื่องเข้าใจไปว่าก้อนนั้นมีความหนาแน่นมากมีการดูดซับรังสีมาก จึงคำนวณจำนวนโฟตอนย้อนกลับมาก ทำให้ภาพ attenuation correction เห็นการจับสารเภสัชรังสีมากกว่าความจริงและอาจแปลผลเป็นบวก ทำให้เกิดผลบวกสูง

5) เช่นเดียวกับเหตุผลในข้อ 2 และ 4 หากผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวมาก หรือ CT กับภาพ PET มีความเหลื่อมกันมาก รวมกันได้ไม่พอดี การ attenuation correction ของตำแหน่งตรงนั้นก็จะมีผิดพลาดไป เช่น ภาพ PET เป็นตำแหน่งของ cardiac wall แต่ตรงกับภาพ CT ในส่วนของปอด เนื่องจากภาพ CT ตอนถ่ายหัวใจบีบตัวพอดี ในขณะที่ภาพ PET เป็นค่าเฉลี่ยของขณะหดตัวกับคลายตัวเนื่องจากเก็บภาพใช้เวลานาน

ดังที่ได้มีการแสดงการเกิดภาพที่ไม่พึงประสงค์ในรูปที่ 2.28 และ 2.29 ที่ไม่มีการพบก้อนเนื้อร้ายเมื่อนำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนมาทำการผสมกัน แต่เมื่อทำ ดูภาพในแนวแกนอื่นกลับมีการพบเห็นก้อนเนื้อก้อนนั้น



รูปที่ 2.28 ผู้ป่วยมีก้อนที่ hepatic dome ภาพ PET/CT fusion images ไม่พบ ^{18}F -FDG uptake แต่เมื่อดูภาพ coronal จะเห็นว่าการเหลื่อมกันในส่วนของ diaphragm ระหว่างภาพ PET และ CT โดยภาพ PET ในส่วนของก้อนแสดงให้เห็นว่ามี ^{18}F -FDG uptake จากศูนย์โซโคตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

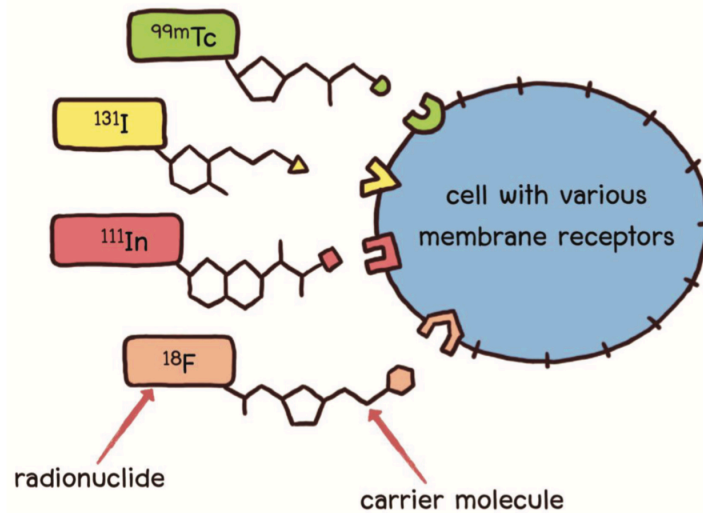


รูปที่ 2.29 Technical overcorrection artifact จาก tracheostomy จากศูนย์โซโคตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

2.17 สารเภสัชรังสี

สารเภสัชรังสี (radiopharmaceutical) คือ สารกัมมันตรังสี (radionuclide) ที่ติดฉลากกับสารประกอบทางเคมีที่มีโครงสร้างที่เหมาะสม (carrier molecule) เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีกลไกไปยัง

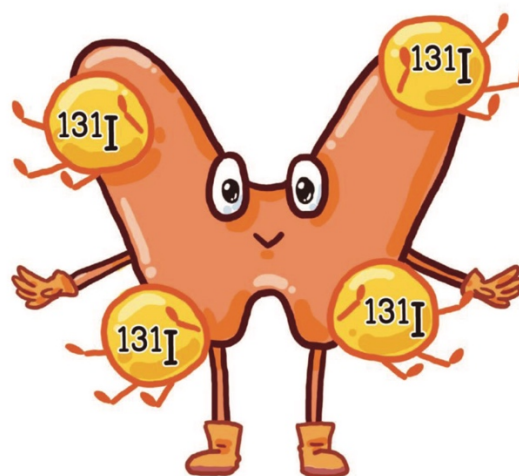
อวัยวะเป้าหมายที่ต้องการ เพื่อทำการวินิจฉัยหรือรักษาโรค โดยสารเภสัชรังสีอาจเป็นสารกัมมันตรังสีเพียงอย่างเดียวหรือเป็นสารกัมมันตรังสีที่ติดผลากับสารประกอบอื่น ๆ เพื่อคุณสมบัติที่เหมาะสมในการตรวจวินิจฉัยอวัยวะหรือ ระบบการทำงานที่สนใจ เช่น ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, ^{18}F -FDG, ^{11}C -PIB เป็นต้น [34]



รูปที่ 2.30 สารกัมมันตรังสีที่ติดผลากับสารประกอบทางเคมีที่มีโครงสร้างที่เหมาะสม

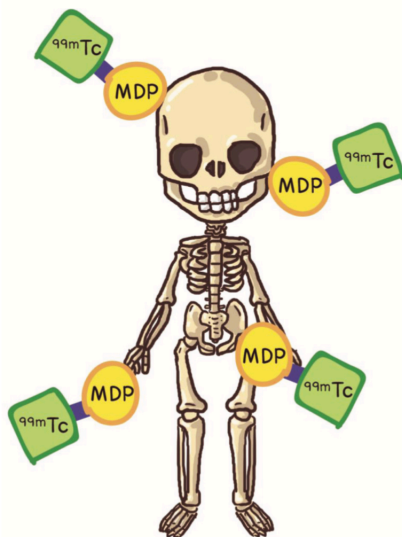
ส่วนประกอบของสารเภสัชรังสี สารกัมมันตรังสีที่ติดผลากับสารประกอบทางเคมีที่มีโครงสร้างที่เหมาะสม เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะไปยังอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการ ทำให้สามารถนับวัดรังสีและถ่ายภาพเพื่อทำการวินิจฉัยโรค หรือใช้ทำลายเนื้อเยื่อเพื่อการรักษาโรคได้เช่น

^{131}I เป็นสารเภสัชรังสีที่มีความจำเพาะกับต่อมไทรอยด์ โดยคุณสมบัติทางเคมีของ ^{131}I เหมือนกับไอโอดีนที่อยู่ในรูปเสถียร ดังนั้นต่อมไทรอยด์จึงมีกระบวนการที่จะจับสารเภสัชรังสีเข้าสู่ต่อมไทรอยด์ได้



รูปที่ 2.31 สารเภสัชรังสี ^{131}I

^{99m}Tc -MDP คือสารเภสัชรังสีที่มีความจำเพาะกับกระดูก โดยสารเภสัชรังสีนี้มีองค์ประกอบสองส่วนคือ ส่วนที่เป็นสารกัมมันตรังสีคือ ^{99m}Tc เพื่อสร้างภาพ และสารประกอบ MDP มีคุณสมบัติสามารถถูกดูดซึมและสะสมที่กระดูกผ่านกระบวนการทางเคมี ทำให้สามารถสร้างภาพกระดูกทั่วร่างกายได้



รูปที่ 2.32 สารเภสัชรังสี ^{99m}Tc -MDP

สารเภสัชรังสีแบ่งเป็น 2 ประเภทการใช้งาน ตามวัตถุประสงค์การใช้งาน [35]

1) สารเภสัชรังสีสำหรับการรักษา คุณสมบัติที่สำคัญของสารเภสัชรังสีประเภทนี้ คือ เมื่อสะสมที่บริเวณเนื้อเยื่อที่สนใจ จะทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อในบริเวณนั้น โดยจะปล่อยรังสีเบต้า ซึ่งมีคุณสมบัติในการทำลายเนื้อเยื่อ (beta emitting) เช่น ^{131}I สำหรับรักษาโรคของต่อมไทรอยด์, ^{90}Y -microsphere สำหรับรักษามะเร็งตับ, ^{153}Sm -EDTMP สำหรับรักษาอาการปวดกระดูกเนื่องจากการลุกลามของมะเร็งเป็นต้น

2) สารเภสัชรังสีสำหรับการตรวจวินิจฉัย มีวัตถุประสงค์ คือ จับ ขับออก หรือเข้าไปเป็นส่วนหนึ่งของระบบอวัยวะที่สนใจ เพื่อดูรูปร่างหรือการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะ โดยจะปล่อยรังสีแกมมา (gamma emitting) เช่น ^{99m}Tc ใช้สำหรับเครื่อง SPECT, SPECT/CT ส่วนสารเภสัชรังสีที่ปล่อยรังสีโพซิตรอน (positron emitting) จะใช้สำหรับเครื่อง PET, PET/CT เช่น ^{18}F , ^{11}C , ^{68}Ga เป็นต้น

สารเภสัชรังสีประเภทนี้มีอำนาจทะลุทะลวงสูงแต่มีคุณสมบัติในการทำลายเนื้อเยื่อในบริเวณที่สะสมต่ำกว่าสารเภสัชรังสีที่ใช้สำหรับการรักษา สารเภสัชรังสีควรมีคุณสมบัติดังนี้[34]

1) มีกลไกทางเภสัชจลศาสตร์ที่เหมาะสมและสารกัมมันตรังสีที่ใช้มีค่าครึ่งชีวิตสั้นแต่เพียงพอที่จะทำการตรวจจนเสร็จสมบูรณ์

2) ไม่มีผลต่อกระบวนการชีวเคมีในร่างกาย

- 3) เมื่อเข้าไปในร่างกายจะไม่มีผลต่อองค์ประกอบของร่างกาย
- 4) มีspecific activity สูง คือ ปริมาณของสารเภสัชรังสีต่อปริมาณของสารประกอบสูง
- 5) มีการรวมตัวในอวัยวะที่ต้องการตรวจหรือรักษาสูง
- 6) สารที่ใช้ตรวจวินิจฉัยสมอง สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้และขับถ่ายออกจากร่างกายเร็ว
- 7) มีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับการติดฉลากกับสารกัมมันตรังสี
- 8) มีความปลอดภัยในการบริหารสารเภสัชรังสีและสามารถใช้ปริมาณรังสีน้อย ๆ ในการตรวจได้

2.17.1 กลไกการสะสมของสารเภสัชรังสี [35]

การสะสมของสารเภสัชรังสีชนิดใดก็ตาม เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีกลไกในการเข้าสู่อวัยวะแตกต่างกันตามวัตถุประสงค์ของการตรวจ และ อวัยวะที่ต้องการศึกษาการทำงาน โดยแบ่งได้ทั้งหมด 9 ลักษณะดังนี้

1) Active transport การส่งสารผ่านเข้าสู่เซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) โดยอาศัยการใช้พลังงานเช่น การตรวจต่อมไทรอยด์ด้วย ^{131}I การตรวจมะเร็ง neuroendocrine ด้วย ^{131}I -MIBG หรือ การตรวจสมองด้วย $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO หรือ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDC

2) Simple diffusion การแพร่ผ่านผนังเซลล์ของสารเภสัชรังสีโดยไม่ใช้พลังงาน อาศัยเพียงความแตกต่างของความเข้มข้นของสารภายในและภายนอกเซลล์ เช่น ^{133}Xe ในการแพร่จากปอดเข้าสู่กระแสเลือด

3) Compartment localization กระบวนการที่สารเภสัชรังสีเข้าสู่ร่างกายแล้วเข้าไปรวมกันกับของเหลวหรือแก๊สภายในร่างกาย โดยคงอยู่ในระบบของอวัยวะเป้าหมายได้นานเพียงพอที่จะทำการถ่ายภาพรังสี เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC ซึ่งใช้การติดฉลากสารเภสัชรังสีกับเม็ดเลือดแดงเพื่อทำการตรวจการบีบตัวของหัวใจหรือตรวจดูบริเวณที่มีการสะสมตัวของเลือดในร่างกาย

4) Phagocytosis การดักจับอนุภาคใหญ่ของสิ่งแปลกปลอม หรือ คอลลอยด์โดย Kupffer cell ในระบบ reticuloendothelial เช่น สารเภสัชรังสีที่มีลักษณะเป็นอนุภาคขนาดใหญ่ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulphur colloid จะถูกจับและสะสมในบริเวณ ตับ ม้าม และไขกระดูก

5) Capillary blockade คือ กลไกที่อาศัยการอุดตันของอนุภาคขนาดเล็ก (ขนาดจะอยู่ที่ประมาณ 10-90 ไมครอน) บริเวณหลอดเลือดฝอย (capillary) ทำให้เห็นภาพการแพร่ผ่านของสารเภสัชรังสีภายในบริเวณที่มีเส้นเลือดขนาดเล็ก เช่น การตรวจปอดด้วย $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA

6) Cell sequestration กลไกในการทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงซึ่งถูกทำให้เสียสภาพของม้าม เพื่อตรวจการทำงานของม้าม และบางครั้งอาจพบกลไกนี้ได้ทั้งบริเวณตับ

7) Physico-chemical absorption หรือ Chemisorption คือ กระบวนการอาศัยกลไกทางเคมีระหว่างสารเคมีและผิวของอวัยวะเป้าหมายซึ่งสามารถยึดเกาะกันด้วยปฏิกิริยาทางเคมี เช่น การ

ยึดเกาะของหมู่ฟอสเฟต หรือ ฟอสโฟเนตกับโครงสร้างของผิวกระดูกซึ่งเรียกว่า hydroxyapatite เพื่อสร้างภาพทางรังสีของกระดูกทั่วร่างกาย ของ ^{99m}Tc -MDP หรือ ^{99m}Tc -HDP

8) Antigen-antibody reaction กลไกที่อาศัยความจำเพาะระหว่าง monoclonal antibody ในการนำพาสารเภสัชรังสีไปเกาะยัง antigen บนผิวเซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย ตัวอย่างเช่น ^{131}I -tositumomab สำหรับการตรวจมะเร็งลำไส้

9) Receptor binding กลไกที่อาศัยความจำเพาะของสารเภสัชรังสีกับ receptor บนอวัยวะเป้าหมาย เช่น ^{123}I -MIBG สามารถตรวจจับ adrenergic receptor ของหัวใจได้

10) Metabolic trapping การสะสมของสารเภสัชรังสีโดยอาศัยกลไกการใช้พลังงานของเซลล์ เช่น ^{18}F -FDG ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับกลูโคสและสามารถถูกจับเข้าสู่เซลล์ได้เหมือนกลูโคส สะสมภายในเซลล์ซึ่งมีเมตาบอลิซึม (metabolism) สูง เช่น เซลล์มะเร็ง เป็นต้น

2.17.2 การผลิตสารเภสัชรังสี

2.17.2.1 การผลิตสารกัมมันตรังสี[36-37]

เป็นกระบวนการในการระดมยิง (bombardment) วัสดุที่เหมาะสมในเครื่องปฏิกรณ์ปรมาณูหรือในเครื่องเร่งอนุภาค โดยกระบวนการผลิตสารกัมมันตรังสีเพื่อใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่อง PET/CT มี 2 แบบ คือ

1) Cyclotron bombardment คือการระดมยิงธาตุเป้าหมาย (target) ด้วยอนุภาคที่มีประจุ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโปรตอน แต่อาจจะมีการใช้ ดิวטרอน หรือ อนุภาคแอลฟา สารกัมมันตรังสีกลุ่มนี้ได้แก่ Carbon-11, Fluorine-18, Nitrogen-13, Oxygen-15 เป็นต้น ซึ่งสารกัมมันตรังสีเหล่านี้เป็นธาตุพื้นฐานของเซลล์ในร่างกาย ซึ่งจะอยู่ในรูปแบบของเหลวหรือแก๊ส

2) Generator products เป็นสารกัมมันตรังสีที่เตรียมจาก parent radionuclide ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่าและสารกัมมันตรังสีที่เตรียมไว้จะมีครึ่งชีวิตที่สั้นกว่ามาก ที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่อง PET คือ germanium-68/gallium-68 generator (Ge-68/Ga-68)

2.17.2.2 การผลิตสารเภสัชรังสี[36-37]

เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นในเครื่องสังเคราะห์สาร (synthesis module) โดยผ่านกระบวนการทางเคมีต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1) การเตรียมสารกัมมันตรังสีสำหรับติดฉลาก (Azotropic process) เมื่อสารกัมมันตรังสีที่ผลิตได้จากแหล่งกำเนิดถูกส่งมายังเครื่องสังเคราะห์ จะถูกทำให้แห้งโดยอุณหภูมิและเวลาที่เหมาะสมตามแต่ละชนิดของสาร เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการติดฉลาก

2) การติดฉลาก (Radiolabeling process) ไอโซโทปที่ถูกทำให้แห้งแล้วจะถูกทำให้ติดฉลากกับสารประกอบเคมีในระบบปิดโดยอาศัยปฏิกิริยาการแทนที่ชนิด nucleophilic substitution หรือ electrophilic substitution โดยมีการควบคุมอุณหภูมิและเวลาที่ใช้ให้เหมาะสม

3) กระบวนการไฮโดรไลซิส (Hydrolysis process) กระบวนการกำจัด โครงสร้างทางเคมีที่มีหน้าที่ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างสาร (deprotecting group) โดยการใช้กรด หรือ เบส

4) การทำให้บริสุทธิ์ (Purification process) กระบวนการทำให้สารเภสัชสังเคราะห์บริสุทธิ์ โดยการแยก ด้วยวิธีทางเคมีวิเคราะห์ เช่น วิธี solid phase extraction หรือ HPLC (high performance liquid chromatography)

5) การพัฒนาสูตรตำรับ (Reformulation process) เป็นการเพิ่มสารปรุงแต่งแก่ สารเภสัชสังเคราะห์เพื่อความเหมาะสมในการฉีดเข้าไปในตัวผู้ป่วย เช่น น้ำเกลือ (saline) สารละลายบัฟเฟอร์ เช่น citrate; ascorbate buffer น้ำสำหรับฉีด (sterile water for injection) เป็นต้น

6) การทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Sterilizing filtration) สารเภสัชสังเคราะห์ที่ผลิตได้จะถูกกรองผ่านหัวกรองที่มีอนุภาคเล็ก ไปยังขวดบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อ

2.17.2.3 การควบคุมคุณภาพสารเภสัชสังเคราะห์[35-38]

สารเภสัชสังเคราะห์ที่ผลิตได้ ก่อนที่จะนำไปฉีดเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการตรวจด้วย เครื่อง PET/CT จะต้องผ่านการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ โดยอ้างอิงตามมาตรฐานเภสัชตำรับสากลของทั้งยุโรป, อังกฤษและสหรัฐอเมริกา (European Pharmacopeia, British Pharmacopeia และ United State Pharmacopoeia) ซึ่งโดยทั่วไปจะมีการทดสอบ ดังนี้

1) ลักษณะทางกายภาพ

1.1) ลักษณะที่ปรากฏและสี เช่น การเป็นสารละลายแท้ หรือ คอลลอยด์ หรือสารแขวนลอย

1.2) จำนวนและขนาดอนุภาค ซึ่งมีผลต่อการสะสมของสารเภสัชสังเคราะห์ ถ้าเป็นสารที่มีอนุภาคขนาดใหญ่มักพบการสะสมในบริเวณตับหรือ ม้าม ในขณะที่สารที่มีอนุภาคขนาดเล็กกว่าอาจจะสะสมในไขกระดูกหรือ ปอด

1.3) ค่า pH ซึ่งสารเภสัชสังเคราะห์แต่ละตัวจะมี pH ที่เหมาะสม สำหรับการใช้งาน มักจะอยู่ในช่วง pH 4-8 ยกเว้นบางกรณีที่จะต้องทำการเก็บไว้ใน pH ที่เป็นเบสหรือกรด

1.4) ออสโมลาลิตี (osmolality) คือความเข้มข้นของสารที่อยู่ในสารละลาย มักจะมีการเตรียมให้มีค่าเท่ากับของเหลวในร่างกาย เป็นสารที่เรียกว่า isotonic เพื่อป้องกันการแตกตัวของเส้นเลือด

1.5) การเพิ่มตัวเสถียรหรือตัวคงสภาพ เพื่อป้องกันการเกิด oxidation หรือ เพื่อให้ปราศจากเชื้อโรค

2) ความบริสุทธิ์ของสารกัมมันตรังสี (Radionuclidic purity)

คือ เปอร์เซ็นต์ทั้งหมดของสารกัมมันตรังสีในสารเภสัชสังเคราะห์ที่แผ่ออกมาในรูปแบบสารกัมมันตรังสีตามที่กำหนดค่ามาตรฐานไว้ โดยสามารถหาได้จาก

2.1) การวัดค่าครึ่งชีวิต ซึ่งจะเป็นการแผ่รังสีเฉพาะที่ปล่อยออกมาจากสารกัมมันตรังสีแต่ละตัว

2.2) วัดค่าพลังงานรังสีเฉพาะที่ปล่อยออกมาจากสารกัมมันตรังสีแต่ละตัว โดยใช้เครื่องนับวัดพลังงานรังสี (multi-channel analyzer)

วัตถุประสงค์ของการทดสอบ เพื่อชี้วัดถึงการปนเปื้อนของสารกัมมันตรังสีชนิดอื่นซึ่งไม่ใช่สารกัมมันตรังสีที่ต้องการ หากพบว่าค่าที่ได้เกินมาตรฐานจะทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีเพิ่มมากขึ้นโดยไม่ก่อประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค

3) ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical purity)

เป็นการหาสัดส่วนของสารกัมมันตรังสีที่ผสมในสารเภสัชรังสีในรูปทางเคมี ที่ต้องการสามารถทดสอบด้วยเทคนิคการวิเคราะห์ที่หลากหลาย เช่น โครมาโทกราฟีแบบของเหลว (liquid chromatography) โครมาโทกราฟีแบบกระดาษ (paper chromatography) โครมาโทกราฟีแบบผิวบาง (thin-layer chromatography) โครมาโทกราฟีแบบของเหลวประสิทธิภาพสูง (high performance liquid chromatography; HPLC) เป็นต้น วัตถุประสงค์ของการทดสอบนี้ เพื่อการระบุสัดส่วนของสารเคมีที่ต้องการ คือ bound form ต่อสารกัมมันตรังสีในทุกรูปแบบเคมีทั้งหมด เช่น free form หรือ hydrolyzed form โดยหากพบว่าอัตราส่วนของ bound form ต่ำ ในขณะที่ form อื่น ๆ ของสารกัมมันตรังสีมีค่าที่สูง อาจเป็นข้อบ่งชี้ถึงกระบวนการของการผลิตที่ไม่ได้มาตรฐานหรือเกิดความผิดพลาดในกระบวนการผลิต ซึ่งจะทำให้คนไข้ได้รับปริมาณรังสีสูงขึ้น โดยไม่ได้ต่อประโยชน์ต่อการวินิจฉัย หรือมีผลต่อการสะสมของสารเภสัชรังสีที่ต้องการ อาจเกิดผลบวกลวง (false positive) หรือผลลบลวง (false negative) ได้

4) ความบริสุทธิ์ทางเคมี (Chemical purity)

การตรวจวัดสัดส่วนที่เหลืออยู่ของสารเคมีซึ่งใช้ในการเตรียมสารเภสัชรังสี เช่น เอทานอล (ethanol) อะซิโตไนโตร (acetonitrile) และอะซิโตน (acetone) เป็นต้น หาได้จากวิธีการวิเคราะห์เช่น โครมาโทกราฟีแบบแก๊ส (gas chromatography) โครมาโทกราฟีแบบผิวบาง (thin-layer chromatography) เป็นต้น โดย หากพบว่าสัดส่วนของสารเคมีที่เหลืออยู่ในสารเภสัชรังสีที่ตรวจวัดได้มีค่าเกินจากมาตรฐานที่กำหนดจะทำให้สารเภสัชรังสีที่ได้มีคุณภาพต่ำกว่ามาตรฐาน ไม่เหมาะสมแก่การใช้งาน

5) การทดสอบทางชีวภาพ (Biological test)

การทดสอบทางด้าน ความปลอดเชื้อ (sterility) การก่อโรค หรือสารก่อไข้ และเชื้อเอนโดทอกซิน (bacterial endotoxin)

6) ความสมบูรณ์ของห้กรอง (Filter integrity)

โดยห้กรองจะต้องทนต่อแรงดันสูงสุดตามที่ระบุไว้ในคุณลักษณะเฉพาะของห้กรอง

2.18 สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจ PET

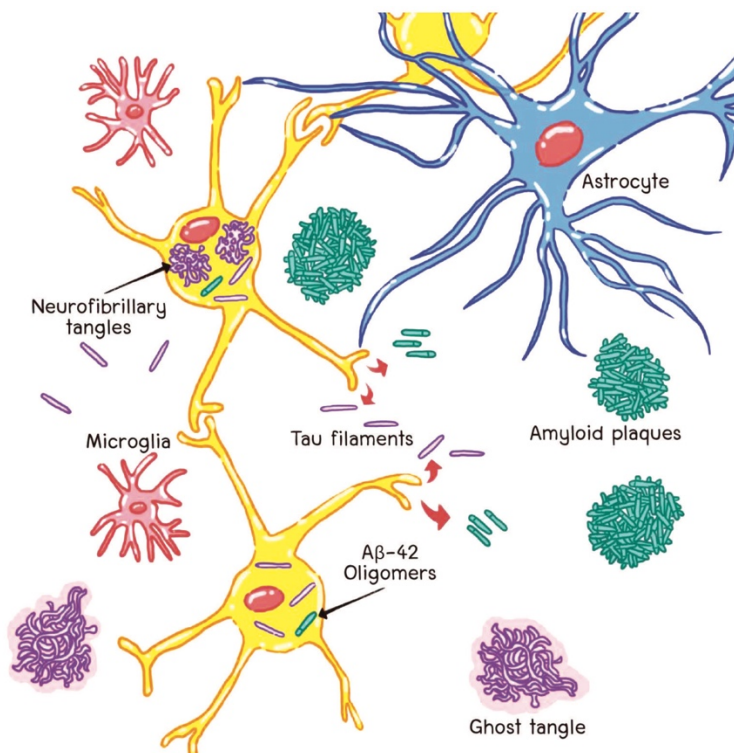
สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจ PET มีหลายชนิด ทั้งในข้อบ่งชี้มะเร็งวิทยา หทัยวิทยา และประสาทวิทยา การเลือกใช้สารเภสัชรังสีแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับแต่ละพยาธิสภาพสามารถจำแนกตามการใช้งานได้ ดังนี้

- 1) Metabolism agent: ^{11}C -Methionine, ^{18}F -FDG
- 2) Neurotransmitter system: ^{18}F -FDOPA
 - 2.1) Dopaminergic neuron: ^{18}F -FDOPA, ^{11}C -DTBZ
 - 2.2) Cholinergic neuron: ^{11}C -Nicotine
 - 2.3) Serotonergic neuron: ^{11}C -DASB
 - 2.4) GABA/benzodiazepine receptor: ^{11}C -Flumazenil
- 3) Neuro-pathological process:
 - 3.1) Amyloid plaques: ^{11}C -PIB
 - 3.2) Microglial activation: ^{11}C -PK11195
 - 3.3) Tau radioligands: THK compounds, ^{11}C -PBB3, ^{18}F -807
- 4) Perfusion agents: ^{15}O -H₂O, ^{15}O -CO₂, ^{13}N -NH₃
- 5) Blood volume agents: ^{15}O -CO, ^{11}C -CO
- 6) Proliferation agents: ^{11}C -Thymidine, ^{11}C -Choline, ^{11}C -tyrosine

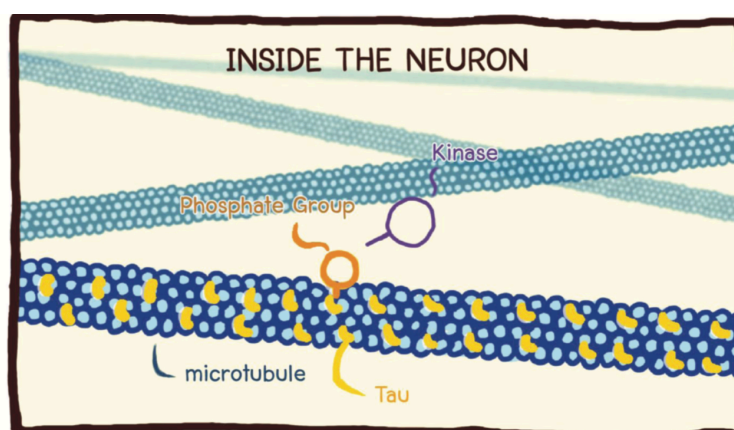
2.19 Tau tracer

กลไกการเกิด neurofibrillary tangles (NFTs)[39-41] ของผู้ที่มีสภาวะสมองเสื่อม โดยสภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ AD มีสาเหตุสำคัญมาจากความผิดปกติในระดับ micro environment สองประการคือ การเกิด extracellular amyloid β plaques และ intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) ขึ้นส่วนของ amyloid β plaques ที่รวมตัวกันและล่องลอยภายนอกเซลล์ประสาท จะก่อให้เกิดความเสียหายต่อสมอง และสามารถตรวจพบด้วยการตรวจ PET โดยสารเภสัชรังสีกลุ่ม amyloid tracer จากการสันนิษฐานว่า amyloid β plaques อาจจะมีส่วนกระตุ้นการเกิด tangle โดยมีเซลล์สัญญาณ (cell signaling) ส่งไปยังภายในเซลล์ประสาท ทำให้เกิดกลไกที่สร้าง tangle ขึ้นมา ในสภาวะปกติเซลล์ประสาทจะมีส่วนโครงสร้างเซลล์เหมือนทั่วไปเรียก cytoskeleton ซึ่งมีส่วนประกอบหลักคือ microtubule ทำหน้าที่เหมือนท่อลำเลียงและหมุนเวียนสารอาหารเพื่อหล่อเลี้ยงทั่วทั้งเซลล์ ซึ่ง microtubule นั้นจะมีโปรตีน Tau ทำหน้าที่คอยพยุงและทำให้ microtubule จับกันเป็นโครงสร้างเส้นใยแข็งแรง (microtubule binding protein) แต่เมื่อไหร่ก็ตามที่เกิดความผิดปกติขึ้นภายในเซลล์จะทำให้เกิดกระบวนการซึ่งเรียกว่า hyperphosphorylation โดยเริ่มจาก

การกระตุ้นเอนไซม์ kinase ภายในเซลล์ให้ถูกกระตุ้นโดยมีเป้าหมายเพื่อเติมหมู่ phosphate สู่โครงสร้างของโปรตีน Tau บนผิว microtubule



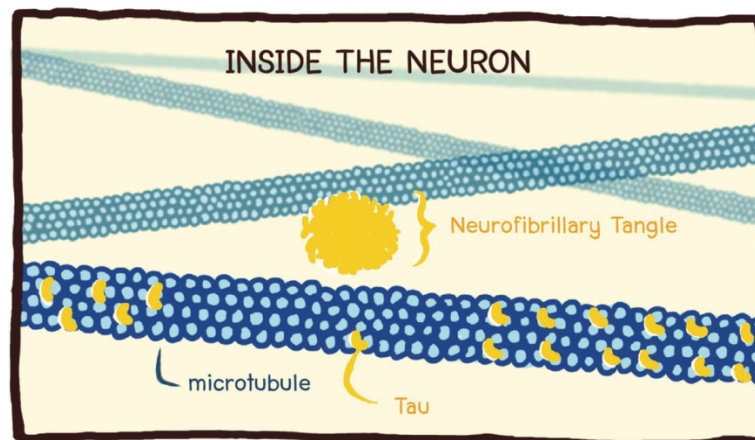
รูปที่ 2.33 แสดง extracellular amyloid β plaques และ intracellular neurofibrillary tangles (NFTs)



รูปที่ 2.34 แสดงกระบวนการเกิด hyperphosphorylation

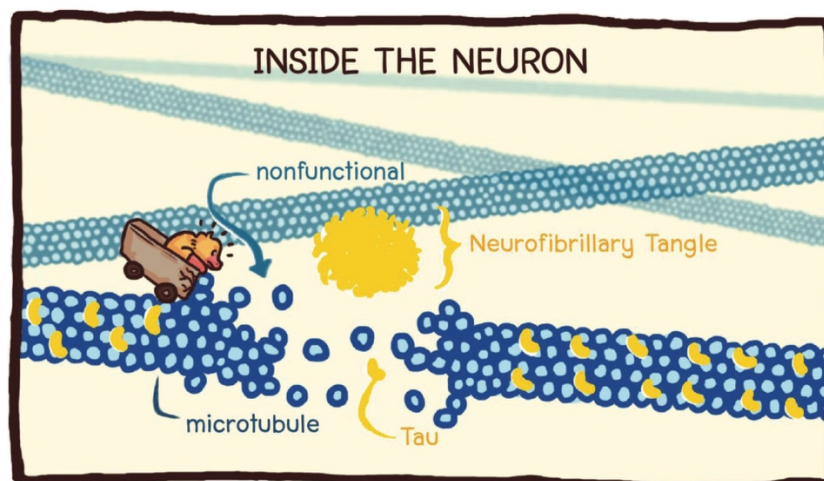
เมื่อโปรตีน Tau ได้รับการเติมหมู่ phosphate เข้าไปจะสูญเสียความสามารถในการละลายน้ำและไม่สามารถทำหน้าที่ได้ต่อไป เรียก Tau hyperphosphorylation และจะเริ่มหลุดออกมาจน

กระบวนการสุดท้ายของกลไกนี้ เกิดเป็นกลุ่มก้อนของโปรตีนที่เรียกว่า neurofibrillary tangles (NFTs), tufted astrocytes (TAs), coiled bodies และ threads pathology



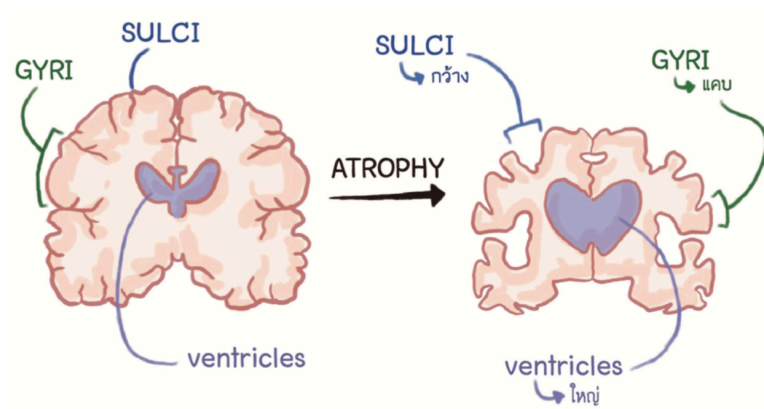
รูปที่ 2.35 แสดงการเกิด neurofibrillary tangles

ผลกระทบต่อมาจะเกิดขึ้นกับ microtubule เนื่องจากการสูญเสียโปรตีนซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการรักษาโครงสร้างจะทำให้เกิดการแตกหักและสูญเสียเส้นใยอันเป็นโครงสร้างของเซลล์ประสาทไป ทำให้สูญเสียการทำงาน และนำไปสู่กระบวนการตายของเซลล์ประสาท (apoptosis)[40-41]



รูปที่ 2.36 แสดงการทำลายโครงสร้างค้ำจุนเซลล์ (cytoskeleton) เมื่อเกิดการสร้าง neurofibrillary tangle

เมื่อกระบวนการนี้ดำเนินต่อไปเรื่อย ๆ ภายในสมอง เซลล์ประสาทจำนวนมากจะถูกทำลาย เช่น ในผู้ป่วย AD จะพบการทำลายเนื้อเยื่อประสาทจำนวนมากจนเกิดการฝ่อของสมอง (shrink) และกลุ่มโรคที่เกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาท (neurodegenerative disorders) ที่มีการสะสมของโปรตีน Tau ในสมองที่เป็นสาเหตุภาวะสมองเสื่อม จะเรียกว่า Primary Taopathies[38-42]



รูปที่ 2.37 แสดงการเปรียบเทียบสมองปกติและสมอง เมื่อเกิดการฝ่อ (atrophy) ภาพซ้าย สมองปกติ ภาพขวา สมองฝ่อ พบ gyri แคบลง sulci กว้างขึ้น ventricles ใหญ่ขึ้น

2.19.1 พยาธิสรีรวิทยาของโปรตีน Tau ในสภาวะสมองเสื่อมและโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง[40-43]

1) Hyperphosphorylation of Tau

โปรตีน Tau มี 6 isoforms ประกอบด้วย 3R (repeated) และ 4R (repeated) ทั้ง 3R และ 4R isoforms สามารถทำให้เกิดการสะสมของโปรตีน Tau และสามารถ phosphorylated ได้ในหลายตำแหน่ง พบว่าการเปลี่ยนแปลงใน microtubules ดังกล่าวจะนำไปสู่ความเสียหายของ axon transport ในเซลล์ประสาท และการสะสมของ hyperphosphorylated Tau เช่น NFTs และทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทและเซลล์ตายในที่สุด

2) Tauopathies

คือ กลุ่มโรคที่เกิดจากการเสื่อมของเซลล์ระบบประสาท (neurodegenerative disorders) ที่มีการสะสมของโปรตีน Tau ในสมองที่เป็นสาเหตุภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ AD, Progressive Supranuclear Palsy (PSP), Corticobasal Degeneration (CBD) เป็นต้น ซึ่งแต่ละโรคก็จะมี ความแตกต่างกันใน Tau isoforms และ Tau conformations

โปรตีน Tau ในสมองประกอบไปด้วย 6 isoforms อยู่บน exons 10 ของ microtubule ที่สัมพันธ์กับ gene protein tau (MAPT) บนโครโมโซมที่ 17 ทำให้มีความแตกต่างกัน ในจำนวนของ c-terminal repeat sequences ได้แก่ รูปแบบ 3R และ 4R โดย 4R Tau isoforms จะถูกเข้ารหัส exon 10 ในขณะที่ 3R Tau isoforms จะไม่มี exon 10 โดยสัดส่วนของ 4R และ 3R จะเป็น 1:1 ในภาวะปกติ ผู้ป่วย AD และ chronic traumatic encephalopathy และจะแตกต่างกันไปตามพยาธิสภาพ ในขณะที่ 3R isoforms จะเด่นใน Pick's disease และ 4R isoforms เด่นใน CBD และ PSP นอกจากนี้โปรตีน Tau จะอยู่ในรูป paired helical filament (PHF) และ straight filaments (SF) การที่โปรตีน Tau มีความแตกต่างทั้ง isoforms และ conformations ดังนั้นสารเภสัชรังสี Tau tracers ที่เหมาะสมควรมีคุณสมบัติดังนี้

1) Lipophilicity เนื่องจากโปรตีน Tau อยู่ในเซลล์ ดังนั้นสารเภสัชรังสีต้องเข้าสู่ plasma cell membrane และ blood brain barrier ได้

2) High selectivity เนื่องจาก Tau NFTs มีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ amyloid β แต่มีความหนาแน่นน้อยกว่า ดังนั้น สารเภสัชรังสีจะต้องมีคุณสมบัติ high selectivity ต่อโปรตีน Tau มากกว่า amyloid β ประมาณ 20-50 เท่า

3) เนื่องจากโปรตีน Tau มี conformations ทั้ง PHF และ SF รวมถึง 6 isoforms และมีความแตกต่างกันในแต่ละโรค การจับของสารเภสัชรังสีจะขึ้นกับองค์ประกอบเหล่านี้ ดังนั้น เพื่อให้สามารถจับ pathology tau ได้ในทุกกลุ่มโรค tauopathies สารเภสัชรังสีจะต้องมีคุณสมบัติในการจับที่จำเพาะทั้ง isoforms และ conformations เพื่อให้การวินิจฉัยโรคที่แม่นยำ เช่น PHF ได้ดีใน AD และจับกับ SF ได้ดีใน non AD tauopathies เช่น PSP, CBD[44-47]

4) เข้าสู่สมองได้เร็วและขับออกจากบริเวณที่ไม่ใช่เป้าหมาย (non-target) ได้เร็ว

5) Metabolites จะไม่เข้าสู่สมองและไม่จับกับบริเวณเป้าหมาย (specific target)

ตารางที่ 2.3 แสดงลักษณะพยาธิวิทยาของ Tau isoforms และ Tau conformations ในแต่ละกลุ่ม Tauopathies[29,35]

Type	Tauopathy	Tau isoform	Histopathology	
			Electron microscope	Light microscope
Primary tauopathies	Progressive supranuclear palsy	4R	SF (& TF)	Tufted astrocytes; Globose tangles
	Corticobasal degeneration	4R	SF (& TF)	Astrocytic plaques
	Argyrophilic grain disease	4R	SF	Oligodendroglial coiled bodies; Limbic argyrophilic grains
	Pick's disease	3R	TF (& SF)	Pick's bodies
	Myotonic dystrophy	Short ON 3R	N/A	Neurofibrillary tangles
Secondary tauopathies	Alzheimer's disease	3R & 4R	PHF (& SF)	Neurofibrillary tangles
	Down Syndrome	3R & 4R	PHF (& SF)	Neurofibrillary tangles

	Chronic traumatic encephalopathy	3R & 4R	PHF (& SF)	Neurofibrillary tangles
	Niemann-Pick disease type C	3R & 4R	PHF (& SF)	Neurofibrillary tangles

3R: 3 repeated form

4R: 4 repeated form

PHF: paired helical filaments

SF: straight filaments

TF: twisted filament

N/A: data not available

2.19.2 สารเภสัชรังสีในกลุ่ม Tau[48]

สารเภสัชรังสีในกลุ่ม Tau ประกอบด้วย 4 กลุ่ม คือ Quinolone derivatives, Benzothiazole derivatives, Benzimidazole pyrimidines และ 3-pyrrolo [2,3] pyridine

ตารางที่ 2.4 สารเภสัชรังสีในกลุ่ม Tau

Chemical Class	Radiotracer
Quinolone derivative พัฒนาจาก Tohoku University ประเทศญี่ปุ่น	¹⁸ F-THK523 ¹⁸ F-THK5117 ¹⁸ F-THK5105 ¹⁸ F-THK5351
Benzothiazole derivative	¹¹ C-PBB3
Benzimidazole pyrimidine เป็นลิขสิทธิ์ของ Eli Lilly	¹⁸ F-AV1451 (18F-T807) ¹⁸ F-T808
3-pyrrolo [2,3] pyridine	¹⁸ F-MK6240

มีรายงานการศึกษาการเปรียบเทียบระหว่าง THK5117, THK5351, PBB3 และ T807 ในสมองของผู้ป่วย AD ที่เสียชีวิต พบว่าสารทั้ง 3 กลุ่ม มีความเหมือนกันในการจับ (target bindings) แต่ต่างกันความสามารถในการจับ โดยที่ THK5117 และ T807 จะมี off target bindings เหมือนกันที่บริเวณ hippocampus และ putamen. และมีการจับต่อ MAO-B เช่นกันแต่น้อยกว่า THK5351

¹⁸F-THK compound นั้นถูกสังเคราะห์ขึ้นมาในหลายโครงสร้างเพื่อทดสอบการกระจายตัวของสารเภสัชรังสี ความสามารถในการผ่านเข้าสู่เซลล์ประสาท และความจำเพาะเจาะจงมีการจับอยู่

ภายใน subcortical white matter ดังนั้นจึงมีการปรับปรุงโครงสร้างจนได้ ^{18}F -THK5351 ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงสูงมากกว่า THK5105 และ THK5117

ตารางที่ 2.5 คุณสมบัติทางกายภาพ ^{18}F

Radionuclide (half-life)	Mode of decay	Principal photon emissions (keV)
^{18}F (110 min)	Positron decay	Annihilation (511 keV)

2.19.3 ^{18}F -THK5351 [39]

สารเภสัชสังเคราะห์ตัวใหม่สุดที่เป็นอนุพันธ์ของ arylquinoline เป็น S-form ของ THK5151 ที่ผลิตมาจากสารตั้งต้น Tosylate precursor (S)-2-(2-methylaminopyrid-5-yl)-6-[[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-tosyloxy]propoxy] quinoline (THK5352) สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี มีความจำเพาะเจาะจงสูงกับโปรตีน Tau ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ประสาทโดยตรง และจับเข้ากับ paired helical filaments (PHF) ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคที่เกิดขึ้นได้ในระยะแรกเริ่มตั้งแต่มีการก่อตัวขึ้นเพียงเล็กน้อยของโปรตีน Tau ในเซลล์ประสาท และระดับการสะสมนั้นมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก ซึ่งคุณสมบัติที่สำคัญของ ^{18}F -THK5351 ประกอบด้วย

- 1) มีเภสัชจลศาสตร์ที่ดีเข้าสู่เซลล์ได้เร็ว
- 2) จับกับ subcortical white matter น้อย
- 3) มี target to reference signal สูง
- 4) จับกับ NFTs ได้ดีกว่า amyloid β

^{18}F -THK5351 จึงเป็นสารเภสัชสังเคราะห์ที่เหมาะสมและถูกนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยการสะสมของโปรตีน tau ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมระยะแรกเริ่มและประเมินความรุนแรงของโรคได้ดี

ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ได้เลือกพัฒนาสารเภสัชสังเคราะห์ในกลุ่ม Quinolone derivatives ที่เป็น THK compound ภายใต้ข้อตกลงความร่วมมือกับมหาวิทยาลัย Tohoku ประเทศญี่ปุ่น

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ ^{18}F -THK5351

1. วินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมก่อนมีอาการแสดงและค้นหาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรก
2. การตรวจวินิจฉัยยืนยัน AD tauopathies ในผู้ป่วยที่อาการแสดงทางคลินิกชัดเจน
3. การวินิจฉัยแยก AD tauopathies จาก non-AD tauopathies เช่น PSP เป็นต้น
4. คัดเลือกผู้ป่วยที่จะสามารถให้การรักษาด้วย anti-tau therapy

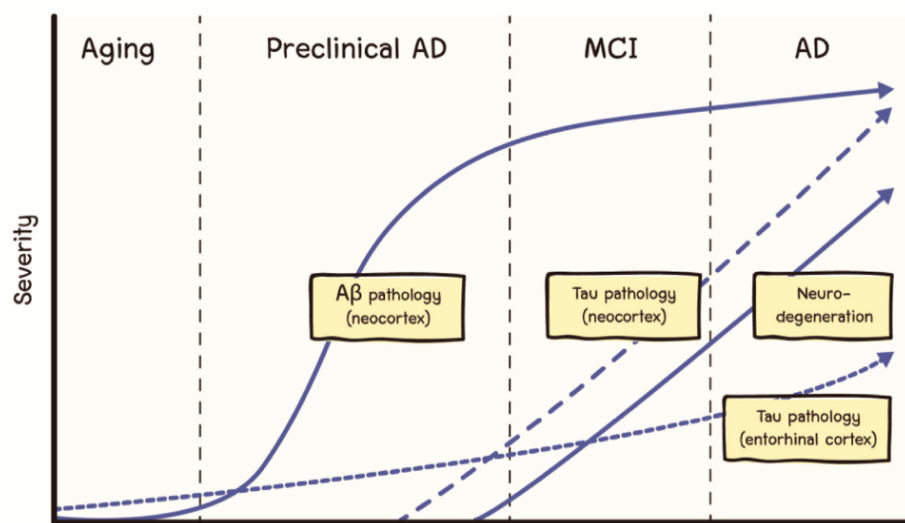
5. ประเมินความรุนแรงของโรค และติดตามการรักษา

ข้อห้ามในการตรวจ

1. หญิงตั้งครรภ์
2. มารดาที่ให้นมบุตร หากต้องการทำการตรวจควรงดให้นมบุตรอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลักทำการตรวจ

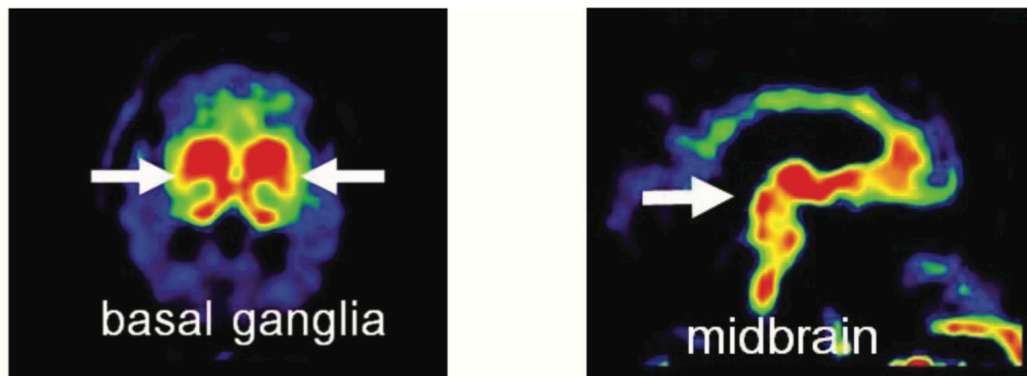
วิธีการตรวจและวิเคราะห์ภาพ

1. การเตรียมตัวก่อนตรวจ ข้อมูลที่เกี่ยวกับผู้ป่วย ต้องซักประวัติที่เกี่ยวข้องที่อาจมีผลต่อการตรวจและการแปลผล เช่น ประวัติของโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท โรคจิตเวช อาการที่เป็นในปัจจุบัน ประวัติการรักษาด้วยรังสี การผ่าตัด และอุบัติเหตุทางสมอง
2. ประวัติเกี่ยวกับการตรวจ CT หรือ MRI ของสมอง การทดสอบการทำงานของระบบประสาทและสมองด้านอื่น ๆ เช่น EEG, neuropsychology เป็นต้น



รูปที่ 2.38 แสดงการสะสม amyloid โปรตีน Tau และ neurodegeneration ตั้งแต่ก่อนมีอาการจนมีอาการแสดง

Off-target binding คือ การสะสมของโปรตีน Tau ในบริเวณอื่น ๆ ที่เป็นผลมาจากการจับของโปรตีน Tau กับ pigmented และ mineralized structures, MAO-A และ MAO-B พบว่า ^{18}F -THK5351 จะมี off-target binding ที่บริเวณ midbrain และ basal ganglia ซึ่งเป็นบริเวณ ที่มี MAO-B ปริมาณมาก จะพบได้ในประชากรปกติทั้งอายุน้อยและอายุมาก และจะรบกวนการวิเคราะห์ภาพ ทำให้การใช้สารเภสัชรังสีตัวนี้มีข้อจำกัดในการนำมาใช้ทางคลินิก เนื่องจากมีการจับที่ off-target binding



รูปที่ 2.39 ภาพ off-target binding ที่ตำแหน่ง basal ganglia และ midbrain จากการตรวจด้วยสารเภสัชรังสี THK5351

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

จากการศึกษาข้อมูลในทางทฤษฎีและงานวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสีในคนไทย จึงทำให้งานวิจัยนี้มีแนวคิดที่เพื่อศึกษาและหาช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของ¹⁸F-THK5351 สำหรับคนไทย เนื้อหาในบทนี้จะอธิบายเกี่ยวกับเครื่องมือ ระบบการวัดที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยและวิธีในการทดลองเพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอนของสารกัมมันตรังสีตามรอยสำหรับคนไทย

3.1 เครื่องมือและระบบการวัดที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

3.1.1 เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอน

เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอน (Positron Emission Tomography : PET) เป็นเครื่องถ่ายภาพทางการแพทย์โดยเป็นเทคนิคทางการแพทย์นิวเคลียร์ที่ช่วยสร้างภาพทางการแพทย์ (medical imaging) ซึ่งแสดงผลเป็นภาพสามมิติ เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอน PET/CT scanners ที่ใช้ในงานวิจัยนี้มีชื่อรุ่นว่า Siemens Biograph Reveal 16 (Siemens Healthineers, USA) ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ

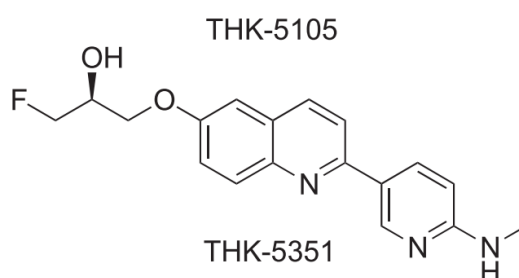


รูปที่ 3.1 เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบของโพซิตรอน (PET/CT) รุ่นSiemens Biograph 16 ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ราชวิทยาลัยจุฬารัตน์

3.1.2 สารเภสัชรังสี (Radiopharmaceutical)

สารเภสัชรังสีหรือ เรดิโอแทรเซอร์ (Radiotracer) คือชื่อเรียกทางเคมีนิวเคลียร์ของโมเลกุลที่ติดกับสารกัมมันตรังสีซึ่งโมเลกุลนั้นจะต้องมีความเฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ที่ต้องการจะ

ศึกษา เมื่อฉีดเรดิโอเทรเซอร์เข้าสู่ร่างกาย เทรเซอร์จะกระจายไปสู่อวัยวะหรือส่วนของร่างกายบริเวณที่มีเอนไซม์ที่จับเทรเซอร์ได้ แต่ในส่วนของสารกัมมันตรังสีที่ไม่เสถียรจะสลายตัวให้โพซิตรอนออกมาสำหรับงานวิจัยนี้ตัวเทรเซอร์ที่ใช้คือ THK5351 ติดฉลากกับ ^{18}F ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีตัวใหม่สุดที่เป็นอนุพันธ์ของ arylquinoline เป็น S-form ของ THK5151 ที่ผลิตมาจากสารตั้งต้น Tosylate precursor (S)-2-(2-methylaminopyrid-5-yl)-6-[[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-tosyloxy]propoxy] quinoline (THK5352) ซึ่งสังเคราะห์จากเครื่องเร่งอนุภาคแบบไซโคลตรอน 16.5 MeV (GE Medical Systems) รุ่น PET trace 800 ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ



รูปที่ 3.2 โครงสร้างพันธะของ THK5351

3.1.3 โปรแกรมที่ใช้ในการดำเนินการ

โปรแกรมที่ใช้ในการดำเนินการเพื่อศึกษาและหาช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารกัมมันตรังสีตามรอยได้แก่ โปรแกรม P-Mod, โปรแกรม MRICro โปรแกรม MRI convert และโปรแกรม MATLAB ตามลำดับ

โปรแกรม PMOD software (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland) เป็นโปรแกรมประมวลผลภาพทางรังสีใช้ในการหาปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์เพื่ออธิบายลักษณะของการเป็นโรคทางระบบประสาทและสมองของผู้ป่วยในการบ่งบอกปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์จะชี้ให้เห็นว่าบริเวณใดของสมองมีปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์ (uptake) ของสารมากที่สุดและนำตำแหน่งบริเวณนั้นมาทำการวาดตำแหน่งที่สนใจ (Draw region of interest) ด้วยโปรแกรม MRICro เพื่อจะหาตำแหน่ง x,y,z และนำไปสร้างกราฟในโปรแกรม MATLABต่อไป

โปรแกรม Matrix Laboratory MATLAB_R2016 (MathWorks, Inc., Massachusetts, USA) ผลิตโดยบริษัทแมทเวิร์กส์ เป็นโปรแกรมสำเร็จรูปที่ส่วนใหญ่ใช้ในงานด้านการคำนวณและการเขียนโปรแกรมทางด้านคณิตศาสตร์และวิทยาศาสตร์เพื่อใช้ในการสร้าง

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์, การทำขมิ้มเลชันของระบบ, การสร้างระบบควบคุม, wavelet, การสร้างเมตริกซ์ และโดยเฉพาะเรื่อง image processing

โปรแกรม MRlcro vat8 (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, USA) เป็นโปรแกรมที่ใช้ทางด้านแพทยรังสีรักษาเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ภาพถ่ายทางด้านรังสีเน้นใช้ในการวิจัยมากกว่าใช้ทางด้านคลินิกซึ่งเป็นโปรแกรมที่สามารถใช้ได้โดยไม่มีค่าใช้จ่ายภายใต้ใบอนุญาต BSD ซึ่งเป็นโปรแกรมใช้สำหรับการวาดภาพในบริเวณสมองที่สนใจ (Region of interest : ROI) เพื่อยืนยันและช่วยในการหาตำแหน่งของบริเวณนั้นในรูปแบบ x,y,z เพื่อใช้ในการดึงอนุกรมเวลาและพอดกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์กับเฟรมของภาพสำหรับใช้ในการหาช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพด้วยเทคนิคการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารกัมมันตรังสีตามรอย

โปรแกรม MRI convert (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, USA) เป็นโปรแกรมทางด้านทางการแพทย์เพื่อใช้ปรับปรุงไฟล์ข้อมูลของภาพถ่ายทางการแพทย์ให้อยู่ในรูปแบบที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับโปรแกรมสำเร็จรูปอื่น ๆ ได้

3.2 กลุ่มอาสาสมัคร

3.2.1 วิธีการคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัคร

ในการคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัครจะมีช่วงอายุ 41-80 ปี กลุ่มอาสาสมัครที่นำมาศึกษานั้นต้องเป็นผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคเกี่ยวกับระบบประสาทและสมองมาก่อน และจะได้รับการทดสอบด้วย Montreal Cognitive Assessment (MoCA) โดยแบบทดสอบนั้นจะมีคะแนนเต็ม 30 คะแนน สำหรับผู้ที่ผ่านการคัดเลือกต้องมีคะแนนจากการทดสอบ MoCA มากกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน และ จากนั้น นำกลุ่มอาสาสมัครมาทำการถ่ายภาพ MRI และ PET เพื่อดูโครงสร้างและลักษณะของสมองเพื่อทำการยืนยันว่ากลุ่มตัวอย่างไม่มีความผิดปกติหรือมีโรคที่เกี่ยวกับระบบประสาทและสมอง โครงการนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ เลขที่ 046/2560

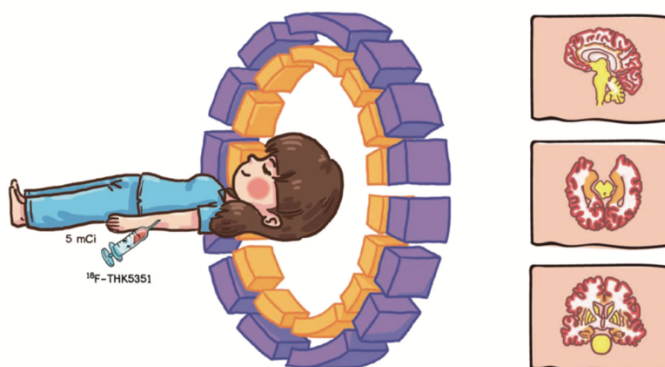
3.2.2 วิธีการรักษาความลับของอาสาสมัคร

หลังจากได้ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการวิจัยจะทำการเปลี่ยนชื่อไฟล์จากชื่อของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการวิจัยเป็น F_01THK, FM_01THK เพื่อไม่ให้บ่งบอกถึงใครคนใดคนหนึ่งซึ่งจะส่งผลกระทบต่อกลุ่มตัวอย่างที่ทำการวิจัยในทางใดทางหนึ่งและเป็นการรักษาความลับของกลุ่มตัวอย่างด้วยโดยที่ F แทนเพศชาย FM แทนเพศหญิง 01 แทนคนที่หนึ่ง THK แทนตัวเรดิโอเทรเซอร์ที่ใช้ในการถ่ายภาพ

3.2.3 การบริหารสารเภสัชรังสี

1) กลุ่มอาสาสมัครไม่ต้องงดน้ำงดอาหารก่อนการถ่ายภาพและไม่ต้องตรวจระดับน้ำตาลในเลือดเนื่องจากระดับน้ำตาลในเซลล์สมองไม่ส่งผลต่อการตรวจ

- 2) ฉีดสารเภสัชรังสีผ่านทางหลอดเลือดดำประมาณ 5 mCi (185 MBq)
- 3) ใช้เทคนิคการถ่ายภาพ dynamic list mode scan ตั้งแต่ 0-90 นาที โดยการฉีดสารเภสัชรังสีเข้าสู่ร่างกายในขณะที่กลุ่มอาสาสมัครนอนอยู่บนเตียงเครื่อง PET/CT



รูปที่ 3.3 ฉีดสารเภสัชรังสีผ่านทางหลอดเลือดดำประมาณ 5 mCi (185 MBq)

3.3 การปรับปรุงภาพเพื่อนำมาใช้ในการวิจัย

หลังจากทำการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 จากเครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน (PET) กับกลุ่มตัวอย่างชาวไทยที่ไม่พบความผิดปกติทางสมองหรือโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและสมองเป็นที่เรียบร้อยแล้ว จะได้ไฟล์ภาพ Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM file : .DCM) สำหรับถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 จะมีการปรับปรุงภาพให้ได้เมทริกซ์ไซด์ $168 \times 168 \times 81$ ขนาดจุดของภาพสามมิติ (Voxel size) เท่ากับ $4.06 \times 4.06 \times 2$ มิลลิเมตร จำนวนเฟรม 4 เฟรม เฟรมละ 20 นาที ซึ่งเป็นการเก็บภาพแบบไดนามิก ภายใต้เครื่องถ่ายภาพ หลังจากทำการปรับปรุงภาพแล้วจะทำการแปลงไฟล์ด้วยโปรแกรม MRI Convert เพื่อแปลงไฟล์ .DCM ไปเป็น image file (.img) เพื่อใช้ในขั้นตอนต่อไป

3.3.1 ขั้นตอนการปรับปรุงภาพ

- 1) การปรับปรุงภาพเพื่อให้ได้ภาพจำนวน 4 เฟรม เฟรมละ 20 นาที สำหรับ ^{18}F -THK5351 ซึ่งจะได้เป็น DICOM file
- 2) ทำการแปลงไฟล์ DICOM เป็น .img, ด้วยโปรแกรม MRI Convert

3.4 การวาดภาพบริเวณที่สนใจ (Draw ROI)

ในขณะเดียวกันนำไฟล์ภาพจากการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน (DICOM file) ของกลุ่มตัวอย่างมาทำการหาปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์ ในสมองบริเวณที่มีความสนใจของการใช้ตัวเรดิโอเทรเซอร์ ^{18}F -THK5351 เพื่อดูว่าสมองส่วนใดมีปริมาณการได้รับสารเรดิโอ

เทอร์เซอร์มากที่สุดและใช้บริเวณนั้นเป็นบริเวณหลักในการวาดภาพ (ROI) ในทางการแพทย์ภาพถ่าย บริเวณสมองที่สนใจเมื่อใช้ THK5351 มีบริเวณของสมองที่สนใจ 10 ส่วน คือ Frontal, Parietal, Posterior cingulate, Occipital, Parahippocampus, Fusiform, Middle temporal, Inferior temporal, Lingual gyrus, Precuneus จากนั้นจะทำการวาดภาพบริเวณที่สนใจของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งก่อนหน้าที่จะทำการวาดภาพในบริเวณที่สนใจจำเป็นที่จะต้องทำการจับคู่ภาพ PET กับภาพที่ MRI เนื่องจากภาพที่ได้จาก MRI จะมีความชัดเจนของโครงสร้างของสมองส่วนต่างๆ ทำให้ทราบว่าภาพ บริเวณนั้นคือส่วนใดของสมอง จากนั้นทำการวาดภาพบริเวณที่สนใจ (Draw ROI) เพื่อให้ได้มาซึ่ง ตำแหน่งของบริเวณนั้นเป็นค่า x,y,z ซึ่งจะใช้โปรแกรม PMOD โดย PMOD จะเป็นการวาดภาพ บริเวณที่สนใจอัตโนมัติด้วยรูปแบบสำเร็จรูปและ MRICro v8 จะเป็นการวาดรูปด้วยมือ ซึ่งทั้งสอง วิธีจะทำควบคู่กันไป

3.4.1 ขั้นตอนการหาปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทอร์เซอร์และการวาดภาพบริเวณที่สนใจ

- 1) ใช้โปรแกรม PMOD ในการหาค่า SUVr ด้วยโหมดการใช้งาน Neuro
- 2) ในการหาค่า SUVr จะต้องทำการนำเข้าข้อมูลของภาพ PET และภาพ MRI ในรูปแบบ ไฟล์ DICOM
- 3) โปรแกรมจะทำการเปิดไฟล์ภาพ PET scan และภาพ MRI ขึ้นมาและโปรแกรมจะทำการ ซ้อนทับภาพทั้งสองเพื่อหาค่า SUVr
- 4) โปรแกรมจะทำการ normalization ภาพทั้งสอง จากนั้นโปรแกรมจะให้เลือก Segment Brain ที่สนใจเพื่อดูค่า SUVr
- 5) โปรแกรมจะทำการแยกส่วนของแต่ละบริเวณของสมองส่วนต่าง ๆ อย่างชัดเจน จากนั้น โปรแกรมจะทำการแยกบริเวณสมองให้พร้อมทั้งสร้างรูปแบบของแต่ละส่วนด้วยโปรแกรมอัตโนมัติ เพื่อให้พร้อมสำหรับการวาดรูปบริเวณที่ โปรแกรมก็จะทำการวาดภาพให้อัตโนมัติ ซึ่งจะได้ตำแหน่งที่ ถูกต้องจากการวาดด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปและนำไปเปรียบเทียบกับภาพที่สนใจด้วยมือจาก โปรแกรม MRICro v8
- 6) จากนั้นจะเห็นปริมาณการได้รับสารเรดิโอของสมองแต่ละส่วนในช่องนำค่าที่ได้มา วิเคราะห์ผล
- 7) หลักจากนั้นใช้โปรแกรม MRICro เพื่อทำการวาดภาพของสมองในส่วนที่สนใจเพื่อหา ตำแหน่งบริเวณนั้น
- 8) ทำการวาดด้วยเครื่องมือวาดของโปรแกรม MRICro จะได้ตำแหน่ง x,y,z ออกมาเพื่อนำไปใช้ในการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการได้รับสารเรดิโอซังกับเฟรมของภาพ

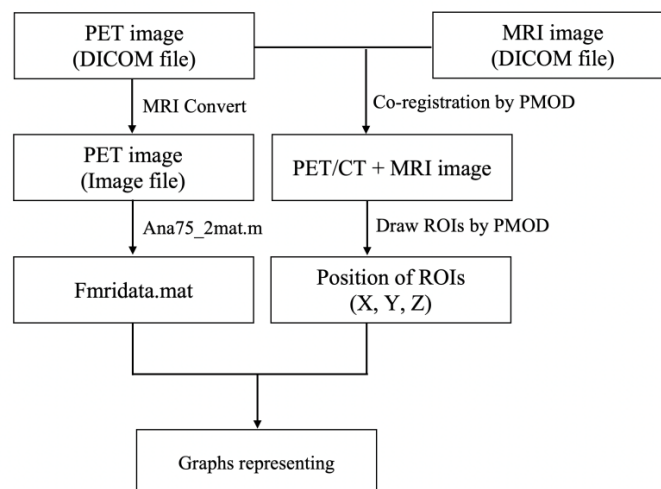
3.5 การสร้างกราฟเพื่อระบุช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพ

หลังจากทำการ Draw ROI เป็นที่เรียบร้อยแล้วจะได้ตำแหน่งของบริเวณสมองที่สนใจรูป x,y,z จากนั้นจะทำการนำภาพ 4 เฟรมที่เป็นไฟล์ .img มาเรียงต่อกันด้วยโปรแกรม ana75_2mat.m ซึ่ง

จะดำเนินการบนโปรแกรม MATLAB เพื่อสร้างไฟล์ใหม่ชื่อ fmidata.mat ขึ้นมาไฟล์นี้จะเป็นไฟล์ที่นำเอาภาพ 4 เฟรมมาเรียงต่อกันและรวมเป็นไฟล์เดียว จากนั้นทำการใส่ ตำแหน่ง x,y,z ที่ได้เพื่อสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการได้รับสารเภสัชรังสีกับเฟรมของภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน

3.5.1 ขั้นตอนการสร้างกราฟเพื่อระบุช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพ

- 1) ใช้โปรแกรม MATLAB เพื่อทำการดำเนินการเรียงไฟล์ภาพด้วย ana75_2mat.m
- 2) ทำการ set path ของโปรแกรมเข้าไปในโปรแกรม MATLAB เพื่อให้สามารถดำเนินการโปรแกรม ana75_2mat.m ได้
- 3) หลักจากนั้นทำการเปิดโฟลเดอร์ที่มีไฟล์ของภาพ 4 เฟรมเพื่อจะใช้โปรแกรม ana75_2mat.m นำภาพ 4 เฟรมมาเรียงต่อกันและสร้างเป็นไฟล์เดียว โดยใส่เมทริกซ์ไซส์ของภาพ $168 \times 168 \times 81$ และ int 16 เพื่อให้แสดงเป็นเลขจำนวนเต็ม
- 4) จากนั้นจะได้ไฟล์ที่มีชื่อว่า fmidata.mat สำหรับใช้ในการสร้างกราฟ
- 5) หลังจากได้ไฟล์ fmidata แล้วทำการโหลดไฟล์ fmidata ขึ้นมาใน MATLAB เพื่อใช้ไฟล์นี้เป็นหลักในการสร้างกราฟ
- 6) ใส่คำสั่ง `ts=zeros(1,4);` เพื่อบอกว่าอนุกรมเวลานี้เริ่มตั้งแต่เฟรมที่ 1 ถึง เฟรมที่ 4
- 7) จากนั้นใส่คำสั่ง `ts(:) = fmidata(x,y,z,:);` เพื่ออนุกรมเวลานี้มีสองมิติ และให้ระบุตำแหน่ง x,y,z ลงไปในไฟล์ fmidata ในทุกช่วงเวลาซึ่งบอกด้วยเครื่องหมาย (:) หลังตำแหน่ง z
- 8) จากนั้นใส่คำสั่ง `plot (ts)` โปรแกรม MATLAB ก็จะสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์กับเฟรมของภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนออกมา แล้วจึงนำกราฟที่ได้มาวิเคราะห์โดยวิธีต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นสามารถสรุปเป็นแผนผังได้ดังนี้



รูปที่ 3.4 แสดงลำดับขั้นตอนวิธีการดำเนินงานวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

จากการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 ในคนไทยเพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสีในกลุ่มคนไทยปกติ หลังจากได้ภาพถ่ายทางการแพทย์ของอาสาสมัครเป็นที่เรียบร้อยแล้วนำภาพเข้าสู่กระบวนการปรับปรุงภาพและนำมาซึ่งผลการวิจัย ซึ่งจะอธิบายตามหัวข้อดังต่อไปนี้

4.1 การศึกษากลุ่มตัวอย่างของคนไทย

ก่อนที่จะได้กลุ่มอาสาสมัครมาทำการวิจัยในครั้งนี้ ได้มีการทดสอบด้วยแบบสอบถามเพื่อประเมินภาวะสมองเสื่อม (Montreal Cognitive Assessment) โดยมีคะแนนเต็มเท่ากับ 30 ผู้ที่ผ่านการทำแบบสอบถามต้องได้คะแนนในการทำแบบสอบถามมากกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน ซึ่งมีผู้ผ่านการทำแบบสอบถาม 25 คน ซึ่งแสดงผลการทำแบบทดสอบแสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ผลคะแนนจากแบบสอบถามประเมินสภาวะสมองเสื่อมของกลุ่มตัวอย่าง

ลำดับที่	อายุของกลุ่มอาสาสมัคร	คะแนนแบบสอบถามประเมินสภาวะสมองเสื่อม
1	79	25
2	44	27
3	46	28
4	49	26
5	50	29
6	42	28
7	54	26
8	51	30
9	53	29
10	41	30
11	51	29
12	67	29
13	64	25
14	61	27
15	67	27
16	61	27

17	77	25
18	73	29
19	70	30
20	60	26
21	61	26
22	58	26
23	51	28
24	67	26
25	76	30
เฉลี่ย	58.92 ± 11.18	27.52 ± 1.71

หลังจากกลุ่มของอาสาสมัครทั้ง 25 คนได้ทำการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยสารเภสัชรังสี (THK5351) ด้วยเทคนิคการถ่ายภาพแบบ head first supine brain dynamic list mode scan ตั้งแต่ 0-90 นาทีสำหรับภาพถ่ายรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร THK5351 ค่าการได้รับสารเภสัชรังสีของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดสารของแต่ละบริเวณเนื้อเยื่อสมองที่สนใจเทียบกับสมองส่วน cerebellum ในช่วง 40 – 60 นาที และนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ค่าดังตารางที่ 4.2 สำหรับสาร THK5351

ตารางที่ 4.2 ค่า Standardized Uptake Value ratio (SUVR) ของสาร THK5351 ในแต่ละส่วนของสมองเทียบกับสมองส่วน cerebellum ของกลุ่มอาสาสมัครในงานวิจัยและกลุ่มผู้ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์

ROI	AD mean[49]	PP mean	p value
Anterior cingulate	1.89	1.76	< 0.001 ^a
Brainstem	1.95	1.85	< 0.001 ^a
Caudate nucleus	2.44	1.68	< 0.001 ^a
Eroded white matter	1.82	1.73	< 0.001 ^a
Entorhinal cortex	2.06	2.00	< 0.001 ^a
Frontal cortex	1.48	1.45	< 0.001 ^a

Fusiform gyrus	1.89	1.67	< 0.001 ^a
Hippocampus	2.48	2.37	< 0.001 ^a
Inferior temporal	1.95	1.53	< 0.001 ^a
Lingual gyrus	1.51	1.30	< 0.001 ^a
Middle temporal	1.91	1.57	< 0.001 ^a
Occipital cortex	1.41	1.32	< 0.001 ^a
Pallidum	3.66	3.31	< 0.001 ^a
Parahippocampal	1.9	1.65	< 0.001 ^a
Parietal cortex	1.65	1.35	< 0.001 ^a
Posterior cingulate	1.93	1.61	< 0.001 ^a
Putamen	2.96	2.65	< 0.001 ^a
Thalamus	2.83	2.40	< 0.001 ^a

Key: AD, ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์; PP, กลุ่มอาสาสมัครในงานวิจัย

^a ค่าความเชื่อมั่นทางสถิติโดยการทดสอบแบบทางเดียว

การคำนวณค่า Standardized Uptake Value ratio (SUVR) เป็นการคำนวณสัดส่วนของการดูดกลืนสารเภสัชรังสีในเนื้อเยื่อของสมองต่อสมองส่วน cerebellum โดยจะวัดเมื่อการดูดกลืนสารเภสัชรังสีในสมองสูงสุด ตำแหน่ง neocortical ที่นำมาหาค่า SUVR ได้แก่สมองส่วน inferior temporal lobe โดยการศึกษาของ Lockhart และคณะ[49] พบว่าบริเวณที่แม่นยำที่สุดในการวินิจฉัยแยกผู้ป่วย AD ออกจากคนปกติด้วยความไวร้อยละ 100 คือ บริเวณ inferior temporal lobe มีค่า SUVR มากกว่า 1.68 ซึ่งจากการวัดค่า SUVR ของกลุ่มอาสาสมัครในงานวิจัยนี้ มีค่า SUVR ที่บริเวณ inferior temporal lobe 1.53 ซึ่งน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

4.2 กระบวนการสร้างภาพ

หลังจากกระบวนการแปลงไฟล์ภาพที่ได้จากการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสีนำมาทำการ co-registration กับภาพถ่ายเรโซแนนซ์แม่เหล็ก (MRI) ด้วยโปรแกรม PMOD ในกระบวนการวาดในส่วนที่สนใจของเนื้อเยื่อสมอง ทำให้ได้ตำแหน่งของสมองใน

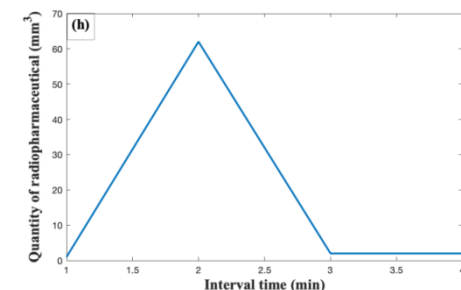
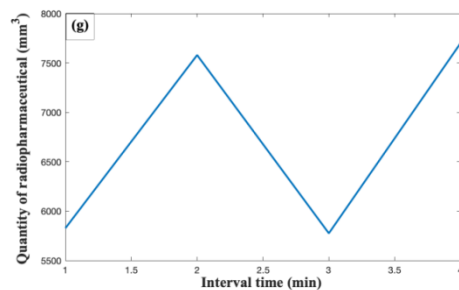
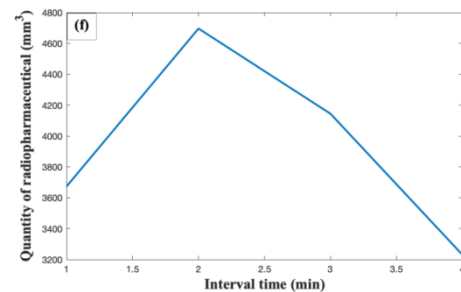
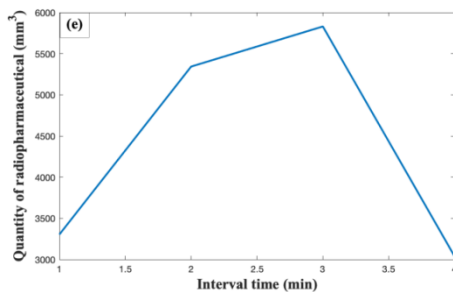
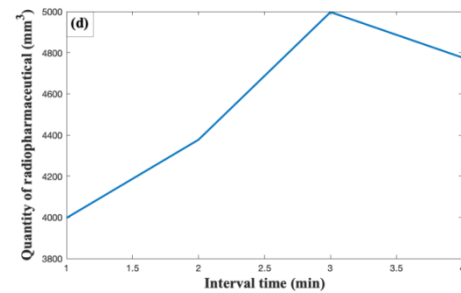
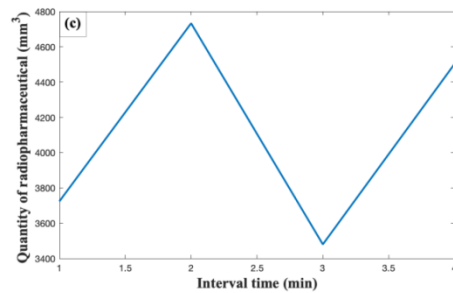
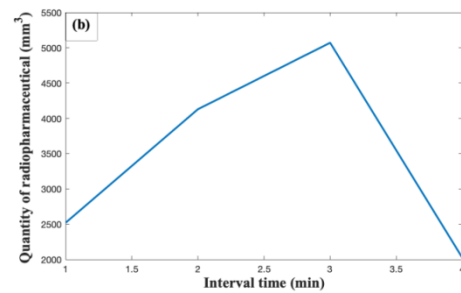
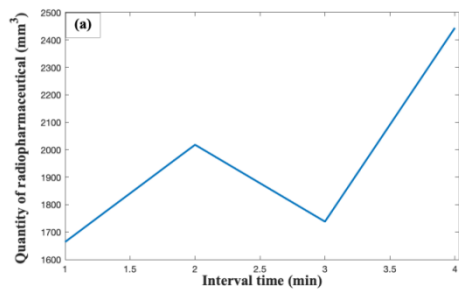
ส่วนที่สนใจในรูปแบบของระบบแกน 3 มิติ (X,Y,Z) โดยตำแหน่งของสมองที่สนใจทั้งหมด 10 ตำแหน่งถูกแสดงในตารางที่ 4.3

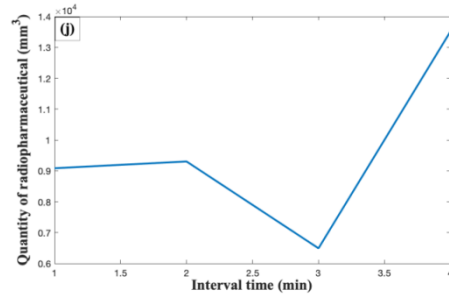
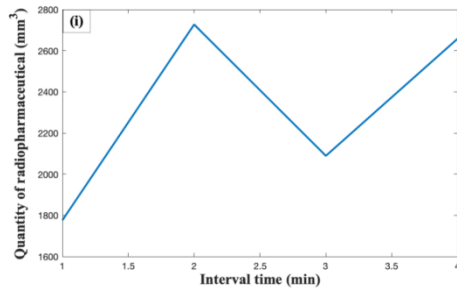
ตารางที่ 4.3 แสดงตำแหน่งบริเวณที่สนใจของสมองในรูปแบบแกนระนาบ 3 มิติ

Regions	Position of brain (x, y, z)
Frontal cortex	(85, 92, 48)
Fusiform gyrus	(97, 74, 30)
Inferior temporal cortex	(80, 67, 16)
Lingual gyrus	(82, 88, 33)
Middle temporal gyrus	(70, 76, 35)
Occipital cortex	(82, 81, 21)
Parahippocampal gyrus	(92, 78, 30)
Parietal cortex	(82, 65, 58)
Posterior cingulate	(85, 93, 47)
Precuneus	(82, 88, 59)

4.3 กราฟความสัมพันธ์ของช่วงเวลาที่เหมาะสม

จากกระบวนการทั้งหมดถูกนำมาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารเภสัชรังสีที่บริเวณที่สนใจของเนื้อเยื่อสมองกับช่วงเวลาที่ทำการถ่ายภาพ (Interval time) เพื่อใช้ในการหาช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระดับด้วยสารเภสัชรังสีดังแสดงในรูป 4.1 และ 4.2 และในขณะเดียวกัน

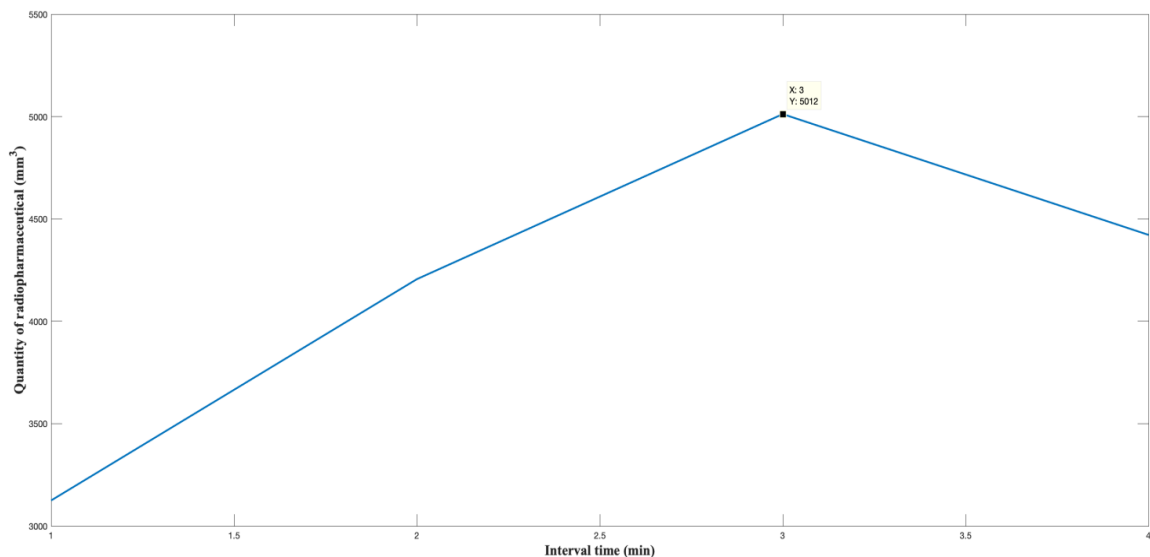




ภาพที่ 4.1 (a) – (j) แสดงให้เห็นถึงปริมาณของสารเภสัชรังสีที่ได้รับของกลุ่มตัวอย่าง เฉลี่ยทั้ง 10 region ของสมอง เป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Quantity of radiopharmaceutical กับ Interval time (Interval time 1 = 0–20 นาที, Interval time 2 = 20-40 นาที, Interval time 3 = 40-60 นาที, Interval time 4 = 60-80 นาที)

หลังจากได้กราฟความสัมพันธ์ของทั้ง 10 บริเวณที่สนใจเป็นที่เรียบร้อยแล้ว ได้นำค่าที่ได้ทั้งหมดมาทำการหาค่าเฉลี่ยด้วยสมการที่ (1) ด้วยโปรแกรม MATLAB จึงได้กราฟค่าเฉลี่ยระหว่าง Quantity of radiopharmaceutical กับ Interval time ดังแสดงในรูปที่ 4.2

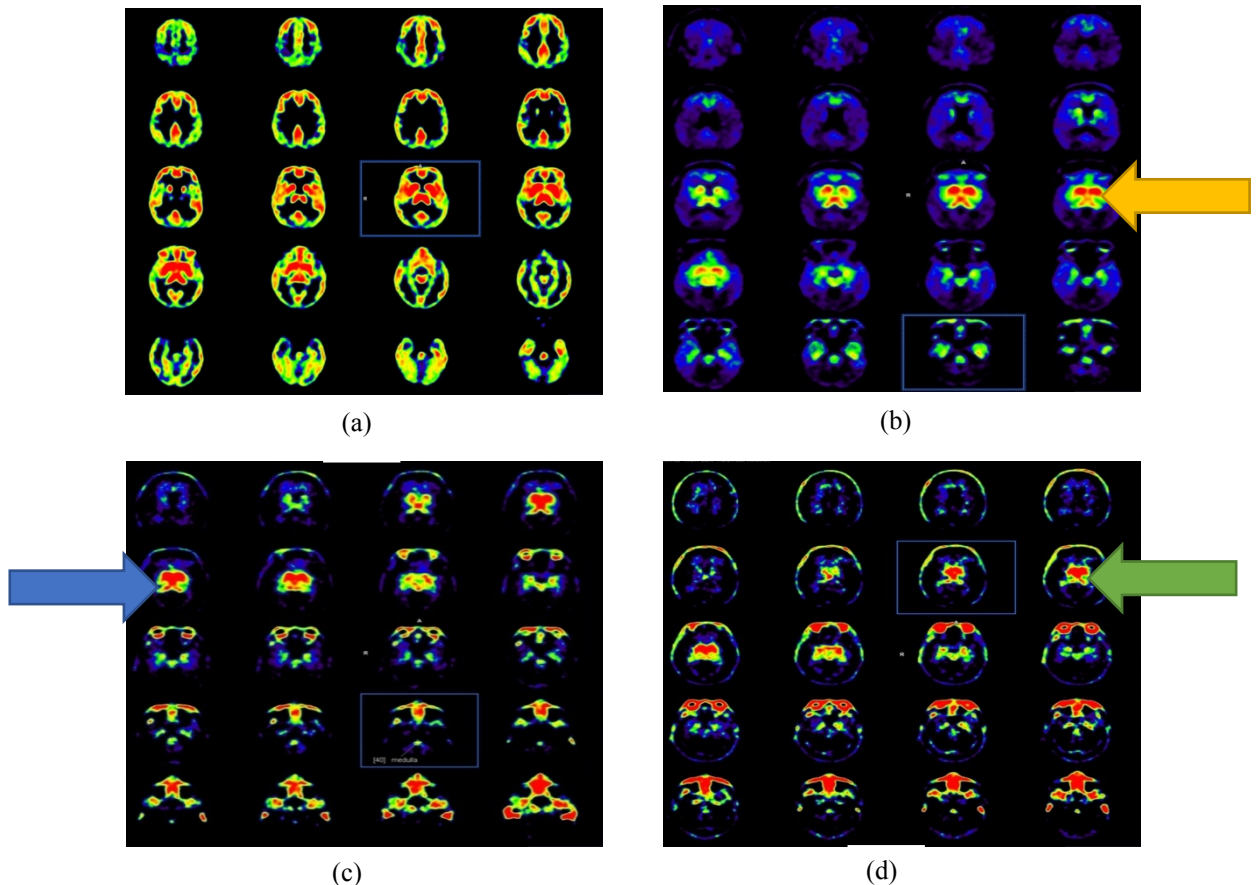
$$\frac{fmridata_1 + fmridata_2 + fmridata_3 + \dots + fmridata_{10}}{10} \quad (1)$$



รูปที่ 4.2 กราฟแสดงความสัมพันธ์เฉลี่ยระหว่าง Quantity of radiopharmaceutical กับ Interval time ของทั้ง 10 regions

จากรูปที่ 4.2 พบว่าปริมาณของสารเภสัชรังสีมีค่ามากที่สุดที่ Interval time ที่ 3 ค่าปริมาณของสารเภสัชรังสีมากที่สุด ซึ่งเริ่มมีค่าสูงสุดที่ Interval time ที่ 2 สูงสุดที่ Interval time ที่ 3 และเริ่มลดลง

ที่ Interval time ที่ 4 จากกราฟรูปที่ 4.2 ปริมาตรของสารเภสัชรังสีเฉลี่ย 10 บริเวณที่สนใจ ของกลุ่มอาสาสมัครคนไทย อยู่ที่ Interval time ที่ 3 ซึ่งปริมาตรของสารเภสัชรังสีมีปริมาณเยอะที่สุด Interval time ที่ 3 คือช่วงเวลาการถ่ายภาพที่เวลา 40-60 นาที เพราะฉะนั้นข้อมูลจากกราฟในรูปที่ 4.2 นี้ให้เห็นว่าช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี (THK5351) คือช่วงเวลา 40-60 นาที ซึ่งสามารถรับรองช่วงเวลาที่เหมาะสมด้วยภาพจากโปรแกรม Syngo-via (Siemens Healthcare) ในรูปที่ 4.3



รูปที่ 4.3 รูปแสดงการดูดกลืนปริมาณสารเภสัชรังสีของสมองเพื่อแสดงให้เห็นถึงช่วงเวลาต่าง ๆ ในการดูดกลืนสารเภสัชรังสีในสมอง (a) Interval time 1 (0-20 นาที), (b) Interval time 2 (20-40 นาที), Interval time 3 (40-60 นาที), และ Interval time 4 (60-80 นาที)

ในการยืนยันช่วงเวลาที่เหมาะสมจะใช้ภาพที่ 4.3 เป็นการยืนยันช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 จากภาพที่ 4.3 แสดงให้เห็นถึงปริมาณการดูดกลืนของสารเภสัชรังสีของสมองส่วน Thalamus หลังจากกลุ่มอาสาสมัครถูกฉีดสารเภสัชรังสีเข้าสู่กระแสเลือด การกระจายตัวของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 จะมีการเกาะตัวที่สมองส่วน Thalamus (สังเกตที่ลูกศรสีเหลือง, ฟ้า, และสีเขียวดังรูปที่ 4.3) เมื่อเวลาในการดูดกลืนสารมากขึ้นก็จะมีเกาะตัวของสารเภสัชรังสีมากขึ้น ซึ่งมีความชัดเจนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ที่ Interval time

2 ถึง 4 ซึ่งจะเพิ่มขึ้นที่ Interval time ที่ 2 และมากที่สุดที่ Interval time ที่ 3 (จากรูปที่ 4.3 b และ c) และลดลงใน Interval time ที่ 4 (จากรูปที่ 4.3 c) จากภาพที่ 4.3 a เป็นภาพหลังจากการฉีดสารเภสัชรังสีเข้าในกระแสเลือดเป็นเวลา 20 นาที โดยพื้นฐานของสมองที่มีความปกตินั้น จะมีการดูดกลืนสารเภสัชรังสีในช่วงแรกเป็นจำนวนมากและจะค่อยๆ ลดลงตามลำดับ เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า Perfusion imaging ดังนั้นเพื่อให้เกิดการวินิจฉัยอย่างเหมาะสมจึงเลือกภาพหลังจากนาที่ที่ 20 เป็นต้นไป เพราะฉะนั้นจากภาพยืนยันและกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่า Quantity of radiopharmaceutical กับ Interval time สามารถระบุช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 ในสมองของคนไทยปกติคือ ช่วงเวลาที่ 40 ถึง 60 นาที จากกราฟความสัมพันธ์ในรูปที่ 4.2 เนื่องจากเป็นข้อมูลจากคนละจุดในส่วนของสมองแต่มีระยะที่ใกล้เคียงกันมาก จึงใช้ค่าเฉลี่ยเลขคณิตเป็นค่าทางสถิติในการหาค่าของกราฟเฉลี่ย

จากการศึกษาของ Hsiao และคณะพบว่าช่วงเวลาที่เหมาะสมของการใช้สารเภสัชรังสี THK5351 และมีการดูดกลืนสูงที่สุดอยู่ที่เวลา 60 นาที[50] ในขณะที่การศึกษาของ Lockhart และคณะพบว่าช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการใช้สารเภสัชรังสี THK5351 อยู่ในช่วงเวลา 40-60 นาที[49] ซึ่งค่าที่ได้มีค่าของช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสาร ^{18}F -THK5351 ที่ใกล้เคียงกัน

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสีในสมองของคนไทยซึ่งไม่มีความผิดปกติทางสมองหรือมีโรคที่เกี่ยวกับระบบประสาทและสมอง เพื่อทำการวิจัยเพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 ในคนไทย ซึ่งจะได้นำมาเป็นรูปแบบของการเลือกภาพที่ได้จากการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ส่งผลให้มีความสะดวกสบายต่อการนำภาพถ่ายทางการแพทย์มาใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยต่อไป

เครื่องถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอน เป็นเครื่องมือถ่ายภาพทางการแพทย์ที่ศึกษากระบวนการดูดกลืน เฝ้ามลภายในเซลล์ของมนุษย์ กลุ่มอาสาสมัครทั้ง 17 คน ผ่านการทดสอบด้วยแบบทดสอบประเมินสภาวะสมองเสื่อม ซึ่งทั้ง 17 ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน หลังจากหลังได้ทำการฉีดสารเภสัชรังสี THK5351 เข้าสู่กระแสเลือดและทำการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี นำค่าดูดกลืนสารเภสัชรังสีมาเปรียบเทียบกับกลุ่มคนที่เป็นอัลไซเมอร์ผลคือ มีค่าน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ว่ากลุ่มอาสาสมัคร ไม่มีความผิดปกติ และไม่มีโรคทางระบบประสาทและสมอง หลักจากนั้นนำภาพถ่ายของกลุ่มอาสาสมัครมาเข้าสู่กระบวนการปรับปรุงภาพและนำไฟล์ข้อมูลที่ได้มาทำการ Draw ROI ในส่วนของสมองที่สนใจ 10 ส่วน เพื่อหาตำแหน่งของสมองในรูปแบบพิกัดสามมิติ (X,Y,Z) จากนั้นนำค่าที่ได้มาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Quantity of radiopharmaceuticals กับ Interval time จาก fmridata.mat ที่ได้ในกระบวนการปรับปรุงภาพด้วยโปรแกรมทางคณิตศาสตร์ นำกราฟที่ได้ทั้งหมด 10 กราฟ จากทั้ง 10 ตำแหน่งที่สนใจมารวมกันเพื่อสร้างกราฟความสัมพันธ์เฉลี่ย กราฟที่ได้บ่งชี้ถึงช่วงเวลาที่เหมาะสมของการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 คือ Interval time ที่ 3 ดังนั้นช่วงเวลาที่เหมาะสมต่อการถ่ายภาพรังสีระนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนของสารเภสัชรังสี ^{18}F -THK5351 ในสมองของคนไทยปกติคือช่วงเวลา 40 - 60 นาที

5.2 ข้อเสนอแนะ

1. กลุ่มอาสาสมัครในงานวิจัยมีจำนวนที่ค่อนข้างน้อย ถ้ามีจำนวนอาสาสมัครที่มากกว่านี้ ข้อมูลจะน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น
2. ข้อผิดพลาดในการ Draw ROI ด้วยมือส่งผลให้มีข้อผิดพลาดในเรื่องของตำแหน่งเล็กน้อย

3. สารเภสัชรังสีที่ผลิตได้ในแต่ละการถ่ายภาพอาจจะมีปริมาณและความเข้มที่ไม่เท่ากันทั้งหมด เนื่องจากผลิตคนละวัน คนละเวลา

เอกสารอ้างอิง

- [1] World Health Organization. WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) 2008.
- [2] Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer disease begin? *Curr Opin Neurol.* 2012 25(6):708-14.
- [3] Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, Doraiswamy PM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting Cognitive Decline in Subjects at Risk for Alzheimer Disease by Using Combined Cerebrospinal Fluid, MR Imaging, and PET Biomarkers. *Radiology.* 2013 266(2) 583-91.
- [4] Hebert L., Scherr P. Alzheimer disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch. Neurol.* 2003 (60), 1119-1122
- [5] Fripp, J., et al., Appearance modeling of 11CPIBPET images: characterizing amyloid deposition in Alzheimer's disease mild cognitive impairment and healthy aging. *Neuroimage.* 2008 43, 430-439
- [6] Matsuda, H., Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J.Nucl. Med.* 2007 48, 1289-1300
- [7] Greicius, M.D., et al., Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004 101, 4637-4642
- [8] Hamley IW. "The Amyloid Beta Peptide: A Chemist's Perspective. Role in Alzheimer's and Fibrillization". *Chemical Reviews.* 2008 112, 5147-5192
- [9] Alonso A, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. "Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (12): 6923-8.
- [10] Valk P.E., et al., eds. Positron Emission Tomography. Basic Science and Clinical Practice. 2003, Springer: Heidelberg.
- [11] T. Jones, "The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging," *Euro. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 1996 23(7), 807-813
- [12] Sibylle I. Z, Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. *Nuclear Physics A.* 2005 752, 679c-687c
- [13] Sodickson L, Bowman W, Stephenson J, Weinstein R. "Single-Quantum Annihilation of Positrons". *Physical Review.* 1970 124: 1851

- [14] จิราภรณ์ โตเจริญชัย, ภาวนา ภูสุวรรณ. เทคโนโลยีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ฉบับแก้ไขปรับปรุง. กรุงเทพฯ: พี เอ ลีฟวิ่ง; 2545.
- [15] Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012.
- [16] PED RB, James KL. Nuclear Medicine Technology and Techniques. 3rd edition. Missouri: Mosby; 1994
- [17] Fred AM, Jr, MPH MJG. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2012.
- [18] Gopal BS, Basic of PET Imaging. New York: Springer International Publishing; 2016.
- [19] Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, Buchert R, Klumann S, Mester J, et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer. J Nucl Med off Oubl Soc Nucl Med. 1999 40(12), 2021-4
- [20] Harvey A, Ziessman MD, Janis P, Malley O. Nuclear Medicine: The Requisites. 4th edition. Pennsylvania: Saunders; 2013
- [21] Hicks RJ. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. J Nucl Med. 2004 45(11), 1973-4
- [22] Paul EC, Kristen M, Waterstram R. Nuclear Medicine and PET/CT: Technology and Techniques, 7th edition . St. Louis: Mosby Elsevier; 2012
- [23] Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003.
- [24] IAEA. Nuclear Medicine Physics: A handbook for teachers and students. IAEA; 2014
- [25] IAEA. Quality assurance for PET and PET/CT systems. IAEA; 2009
- [26] Varrone A, Asenbaum S, Vander BT, Booij J, Nobil F, Nagren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 36(12), 2013-10.
- [27] Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med off Publ Soc Nucl Med. 2000 41(8), 1369-79.
- [28] Lin EC, Alavi A. PET and PET/CT: A Clinical Guide. 2nd edition. New York: Thieme; 2009
- [29] Jennifer P. Nuclear Medicine Instrumentation. 2nd edition. Washington: Jones&Bartlett Learning; 2012.

- [30] Tamer BS, Cyclotron-Produced Radionuclides in Basic Science of Numed. New York: Springer; 2011.
- [31] Bai C, Kinahan PE, Brasse D, Comtat C, Townsend DW, Meltzer CC, et al. An analytic study of the effects of attenuation on tumor detection in whole-body PET oncology imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013 44(11), 1855-61.
- [32] Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, Rosenzweig KE, Mageras G, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVr. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2004 45(8), 1287-92.
- [33] Wahl RL. To AC or not to AC: that is the question. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1999 40(12), 2025-8.
- [34]. Vallabhajosula S. (18F)-labeled positron emission tomography radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med.* 2007 37(6), 400-19.
- [35] มนตรี ตั้งใจ. ความรู้พื้นฐานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (สารเภสัชรังสี). เชียงใหม่: คณะเทคนิคการแพทย์ ภาควิชารังสีเทคนิค มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2554.
- [36] Saha GB. Synthesis of PET radiopharmaceuticals in Basics of PET PET Imaging Physics Chemistry and Regulations Vol. New York: Springer; 2004.
- [37] British Pharmacopoeia Commission. Monographs: Radiopharmaceutical preparation. British Pharmacopoeia; 2015.
- [38] Richard J, Kowalsky SWF. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine: 2nd edition. Washington DC: American Pharmacist Association; 2004.
- [39] Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, et al. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2016 57(2), 208-14.
- [40] Vila J, Lucas JJ, Perez M. Role of tau protein in both physiological and pathological condition. *Physiol Rev.* 2004 84, 361-384.
- [41] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 12, 609-622.
- [42] Qbal K, Liu F, Gong C-X. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res.* 2010 7, 656-664.
- [43] Shahani N, Brandt R. Functions and malfunctions of tau proteins. *Cell Mol Life Sci.* 2002 59, 1668-1680.

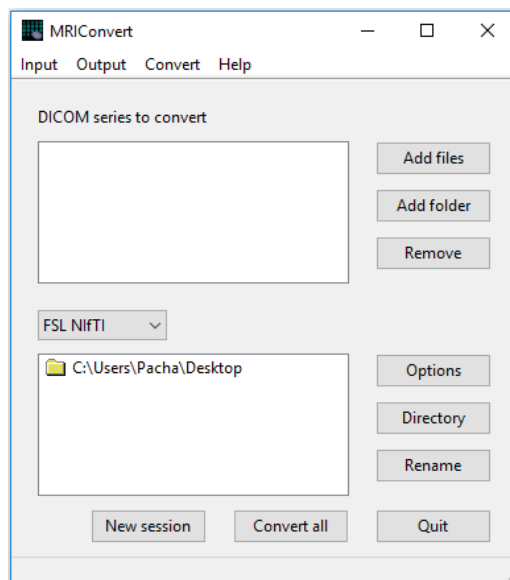
- [44] Liscic RM, Srulijes K, Groger A. Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta Neurol Scand.* 2013 127, 362-370.
- [45] Dickson DW. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol.* 1999 246, 116-115.
- [46] Attems J, Ewers M. Spreading of amyloid, tau and microvascular pathology in Alzheimer's disease: finding from neuropathological and neuroimaging studies. *Alzheimer's Dis.* 2014 42, 421-429.
- [47] Grijalvo-Perez A, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol.* 2014 34, 160-173.
- [48] Villemagne VL, Okamura N. Tau imaging in the study of aging, Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. *Curr Opin Neurobiol.* 2016 36, 43-51.
- [49] Lockhart SN, Baker S, Okamura N, et al. Dynamic PET measures of tau accumulation in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients measured using [18F]THK-5351. 2016 *PLOS One* 11 e0158460.
- [50] Hsiao I-T, Lin K-J, Huang K-L, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the tau tracer ¹⁸F-THK-5351 in healthy human subjects. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2017 58(9) 1498-1503.

ภาคผนวก

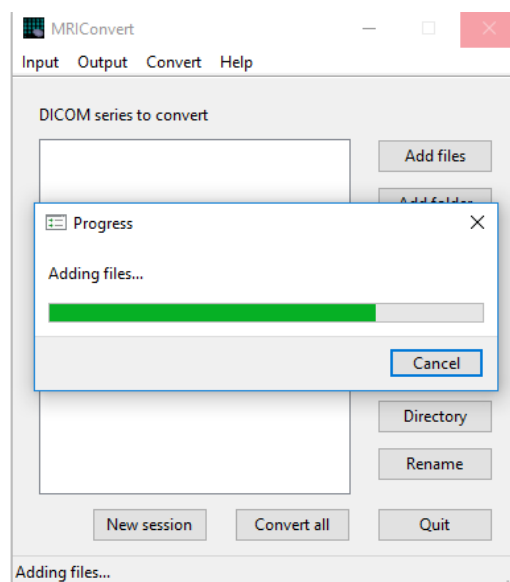
ภาคผนวก ก

วิธีการใช้โปรแกรม MRI convert

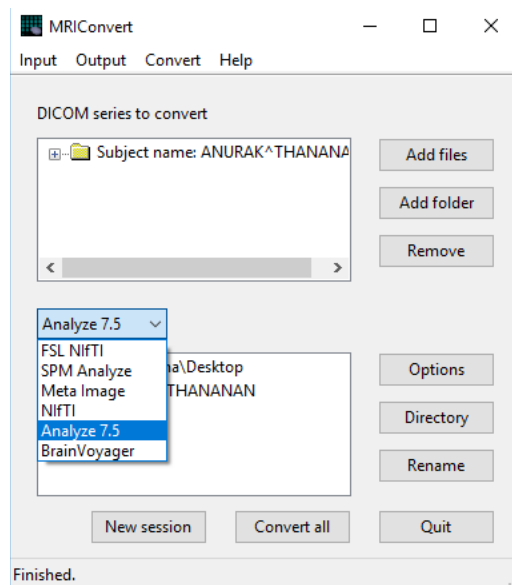
1. เปิดโปรแกรม MRI convert ที่ติดตั้งอยู่บนเครื่องคอมพิวเตอร์
2. รอนโปรแกรมปรากฏหน้าจอแสดงผลดังรูป



3. เพิ่มไฟล์ที่ต้องการแปลงไฟล์จาก DICOM เป็นไฟล์ IMG ด้วยการกดปุ่ม Add files



4. เมื่อทำการเพิ่มไฟล์แล้ว เลือกการแปลงไฟล์แบบ Analyze 7.5 แล้วทำการแปลงไฟล์ จะได้ไฟล์ในรูปแบบไฟล์ img

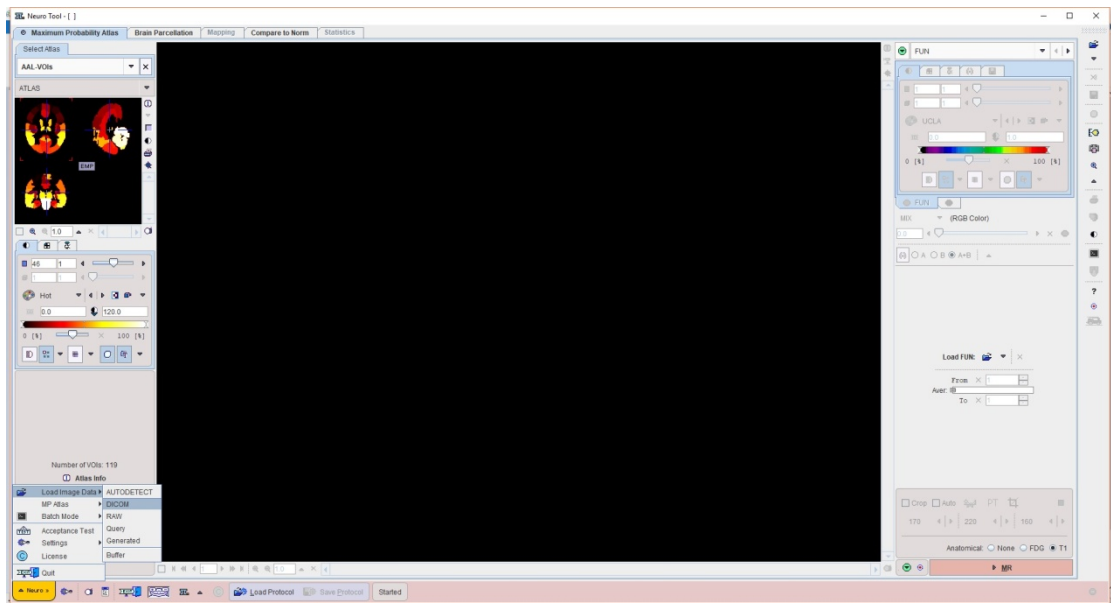


วิธีการใช้โปรแกรม PMOD

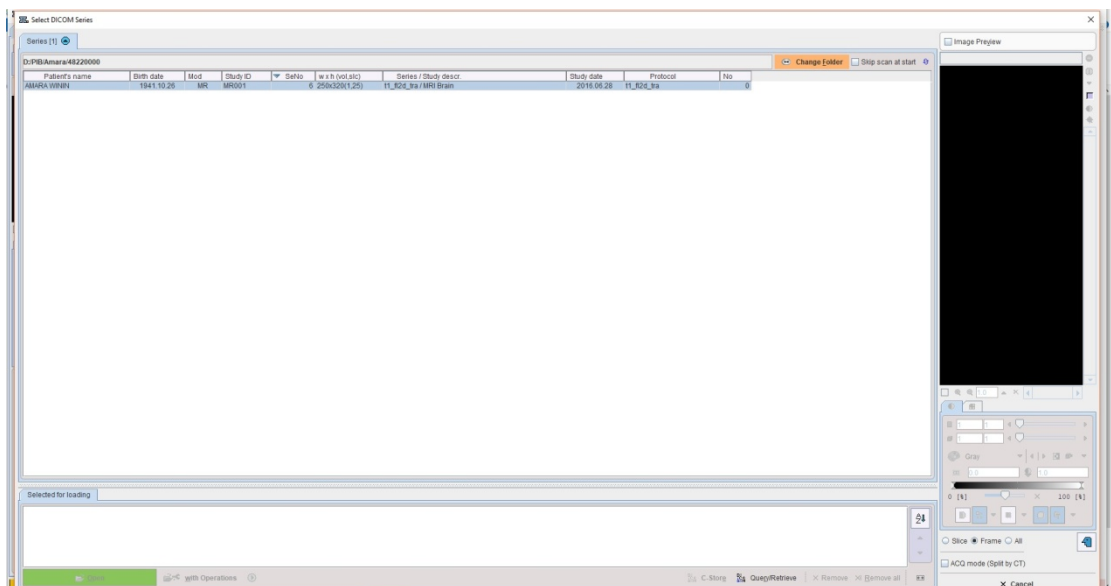
1. เปิดโปรแกรม PMOD ที่ได้ทำการติดตั้งบนเครื่องคอมพิวเตอร์
2. รोजนโปรแกรมปรากฏบนหน้าจอแสดงผลดังรูป



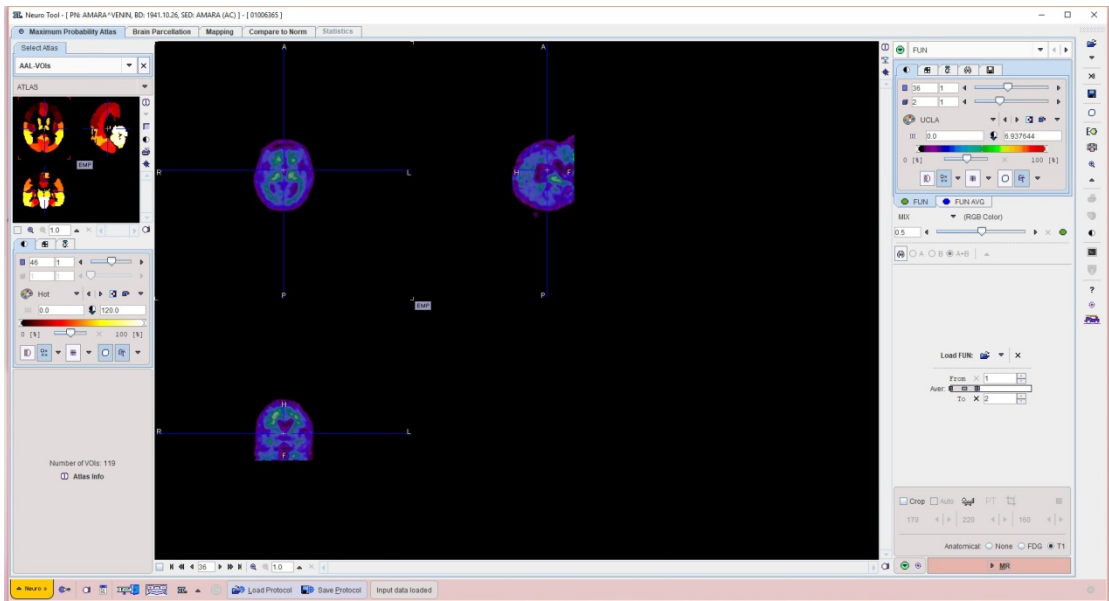
3. เลือกโปรแกรมดำเนินการในโหมดตัวเลือก Neuro มุมล่างซ้าย จากนั้นเลือกตัวเลือก Load image Data จากนั้นเลือกประเภทไฟล์ DICOM



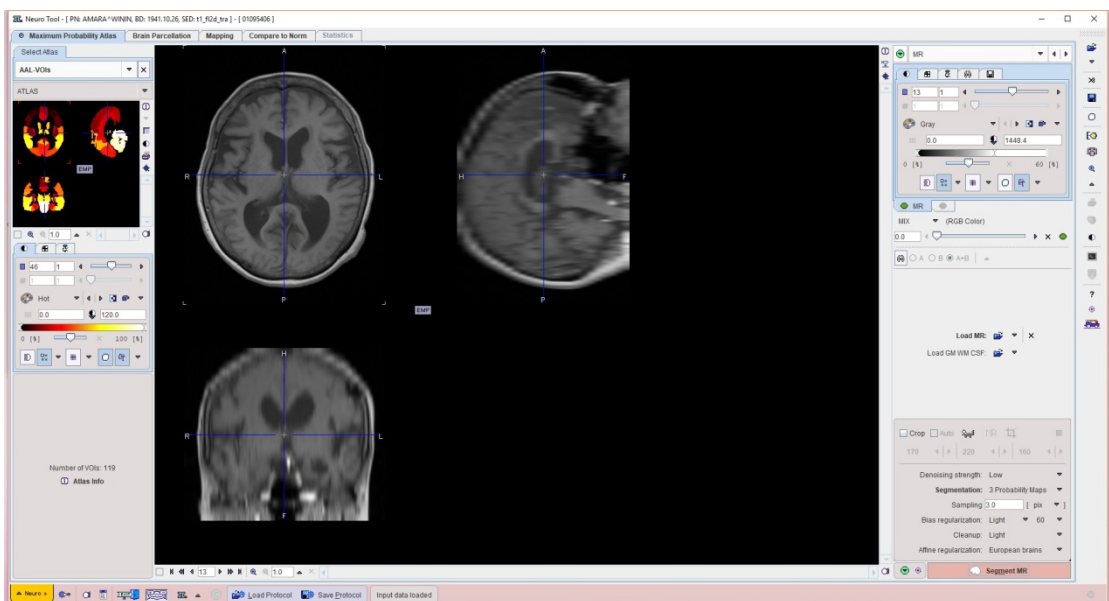
4. เลือกไฟล์ DICOM ของภาพที่ได้จากการถ่ายภาพ PET และภาพที่ได้จากการถ่ายภาพ MRI



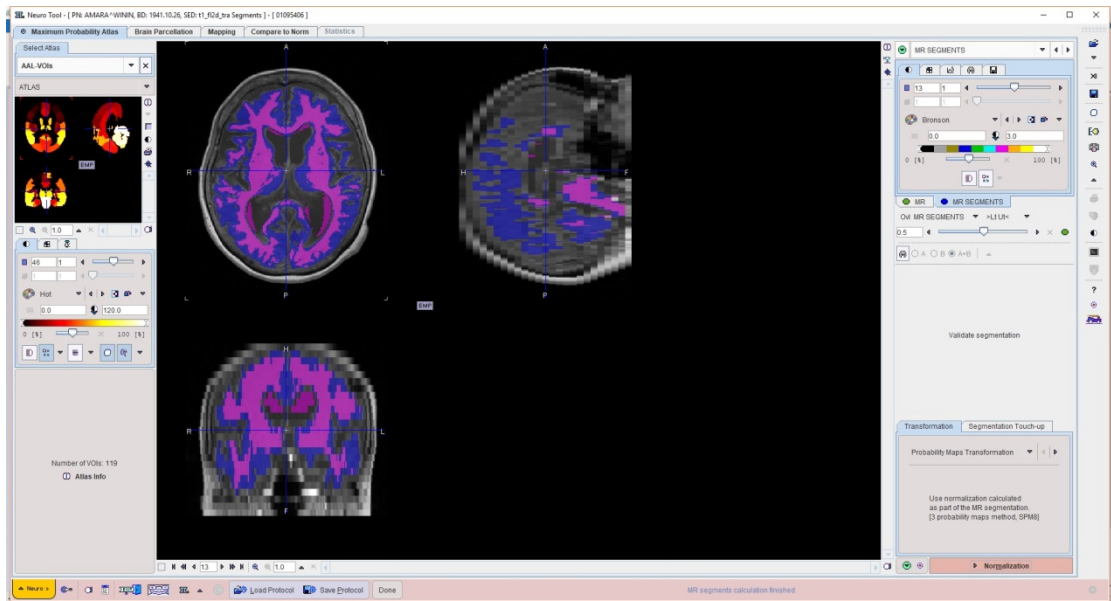
5. โปรแกรมจะทำการเปิดไฟล์ภาพ PET ขึ้นมา หลักจากนั้นเลือกคำสั่ง MR บริเวณด้านล่างขวา



6. จากนั้นโปรแกรมจะทำการเปิดภาพ MRI ขึ้นมาเลือกคำสั่ง Segment MR ด้านล่างขวา



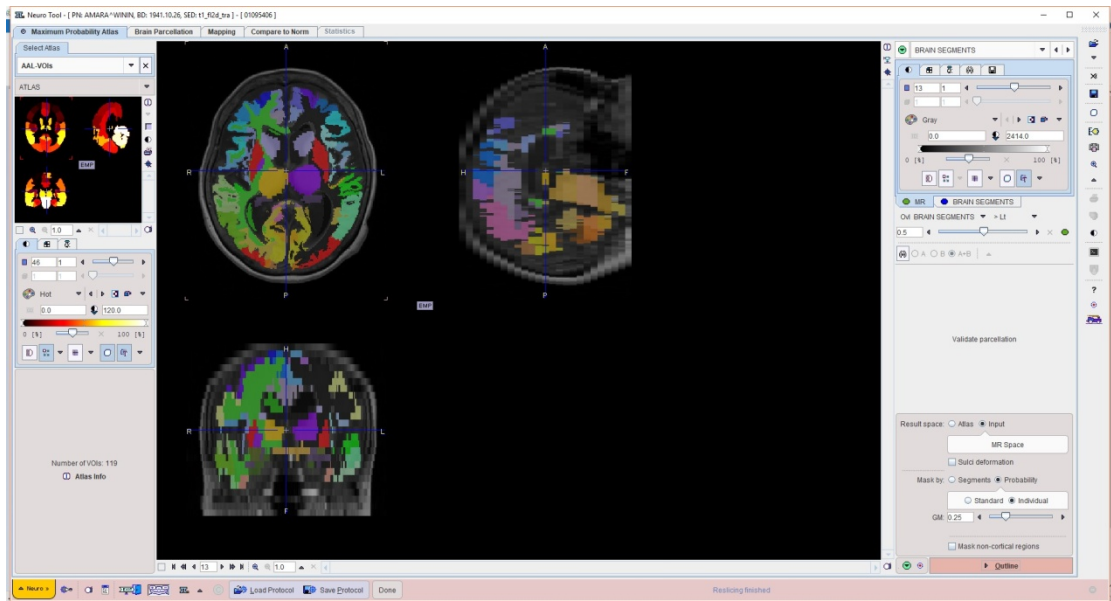
7. โปรแกรมจะทำการผสานภาพ PET และภาพ MRI ให้ตำแหน่งของสมองตรงกัน จากนั้นเลือกคำสั่ง Normalization บริเวณด้านล่างขวา



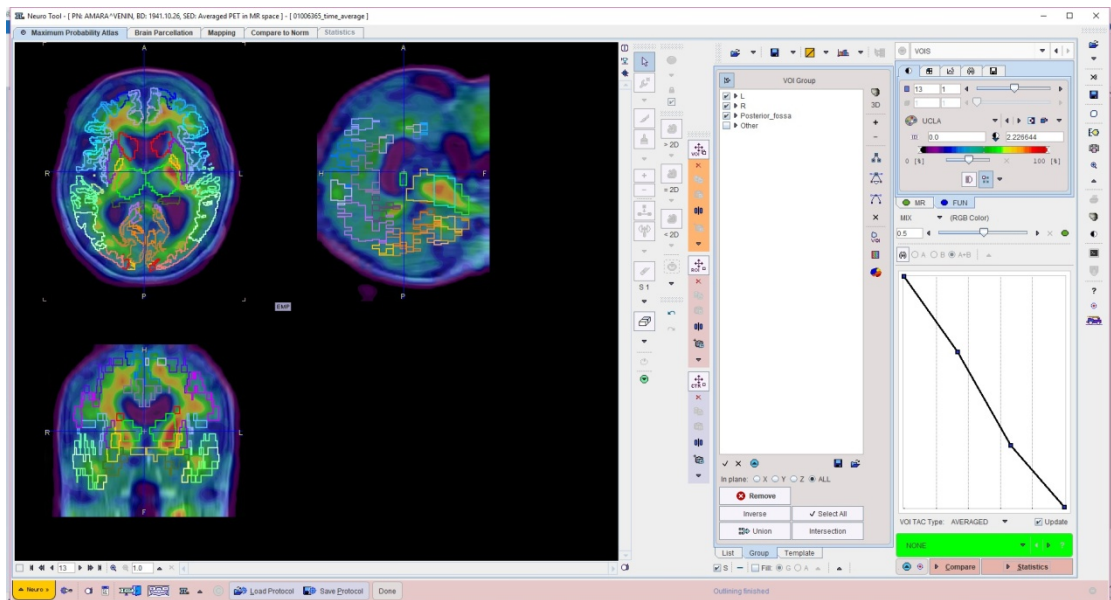
8. โปรแกรมจะทำการ normalization ภาพทั้งสอง จากนั้นเลือกคำสั่ง Segment Brain



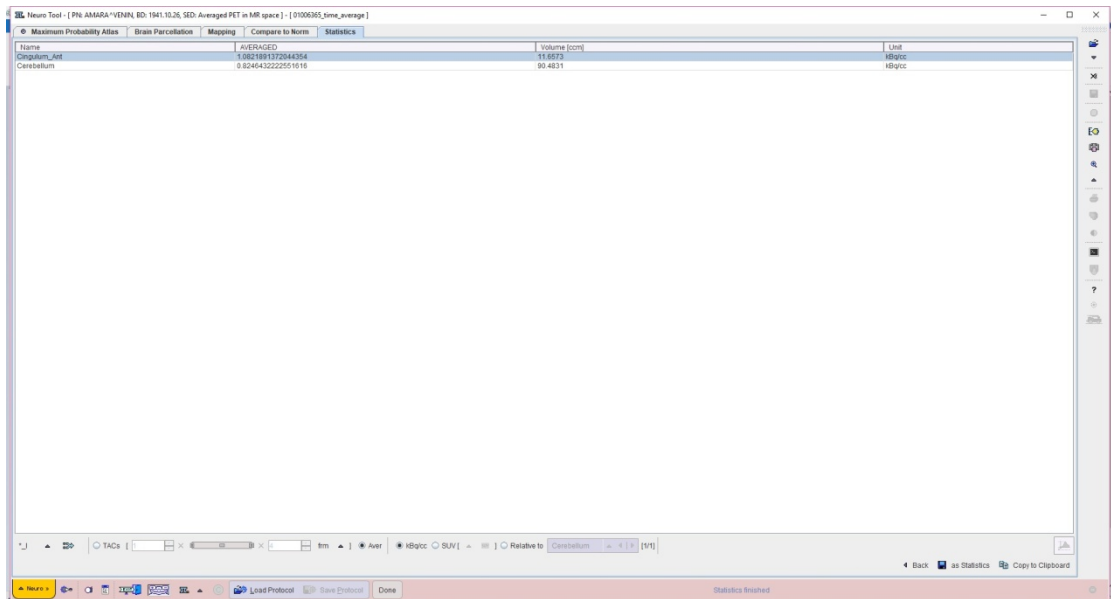
9. โปรแกรมจะทำการแยกส่วนสมองของแต่ละบริเวณของสมองส่วนต่าง ๆ อย่างชัดเจน จากนั้นเลือกคำสั่ง Outline ด้านล่างมุมขวา



10. โปรแกรมจะทำการแยกบริเวณสมองให้พร้อมทั้งสร้างรูปแบบของแต่ละส่วนด้วยโปรแกรมอัตโนมัติเพื่อให้พร้อมสำหรับการวาดรูปบริเวณที่สนใจ โดยการทำเครื่องหมายในช่องด้านขวา โปรแกรมก็จะทำการวาดภาพให้อัตโนมัติ เราก็จะได้ตำแหน่งที่ถูกต้องจากการวาดด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป



11 จากนั้นจะหาปริมาณสารเภสัชรังสีที่ได้รับในสมองส่วนที่สนใจ เลือกคำสั่ง Statistics จะเห็นปริมาณสารเภสัชรังสีที่ได้รับของสมองแต่ละส่วนในช่อง AVERAGED

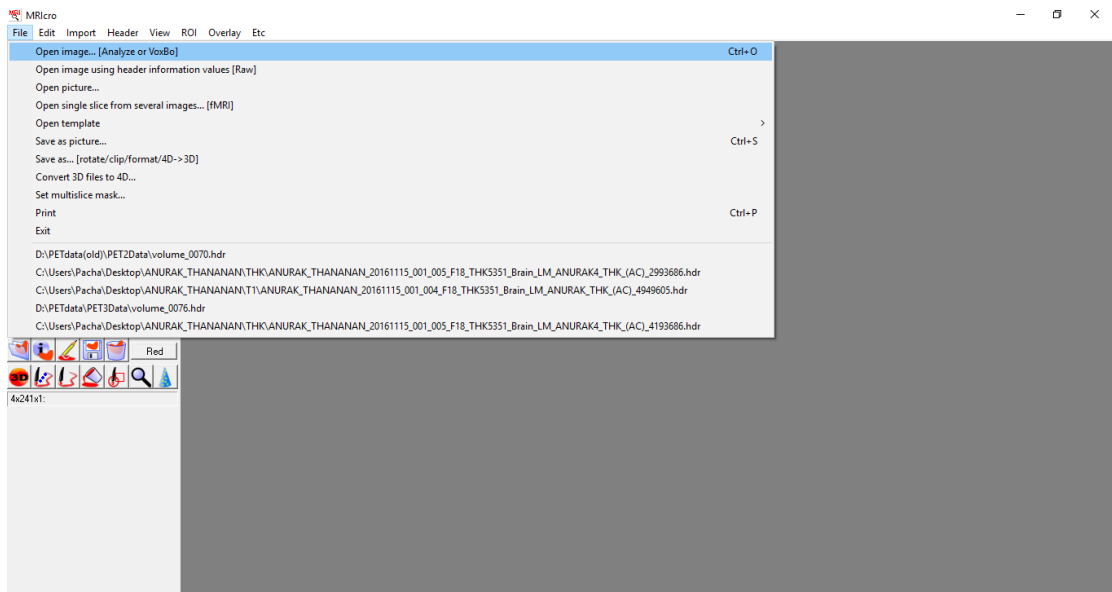


วิธีการใช้โปรแกรม MRICro Vat 8

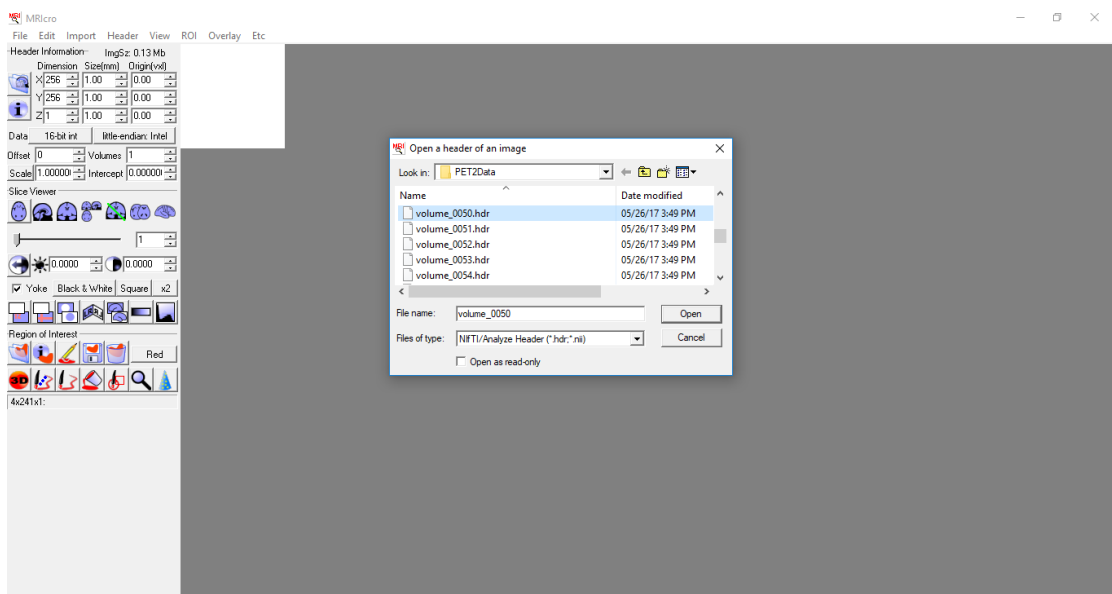
1. เปิดโปรแกรม MRICro Vat 8 ที่ติดตั้งอยู่บนเครื่องคอมพิวเตอร์
2. รोजนโปรแกรมปรากฏหน้าจอแสดงผลดังรูป



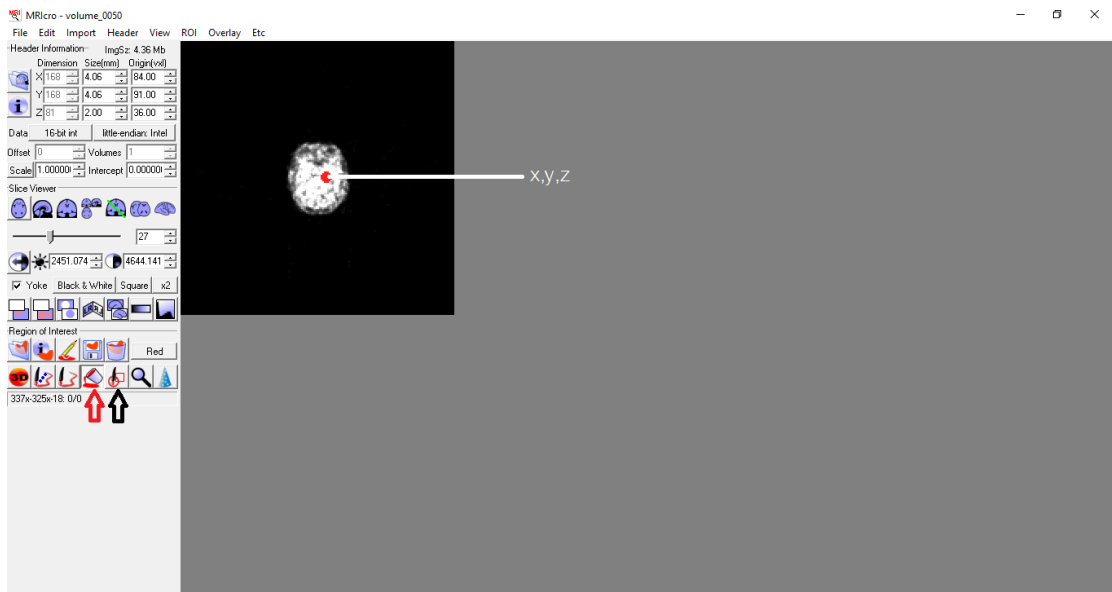
3. เลือกตัวเลือก File เลือกคำสั่ง Open image..[Analyzer of VoxBo]



4. โปรแกรมจะบังคับให้เลือกไฟล์ภาพที่เป็นไฟล์ IMG ที่ได้ทำการแปลงไฟล์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

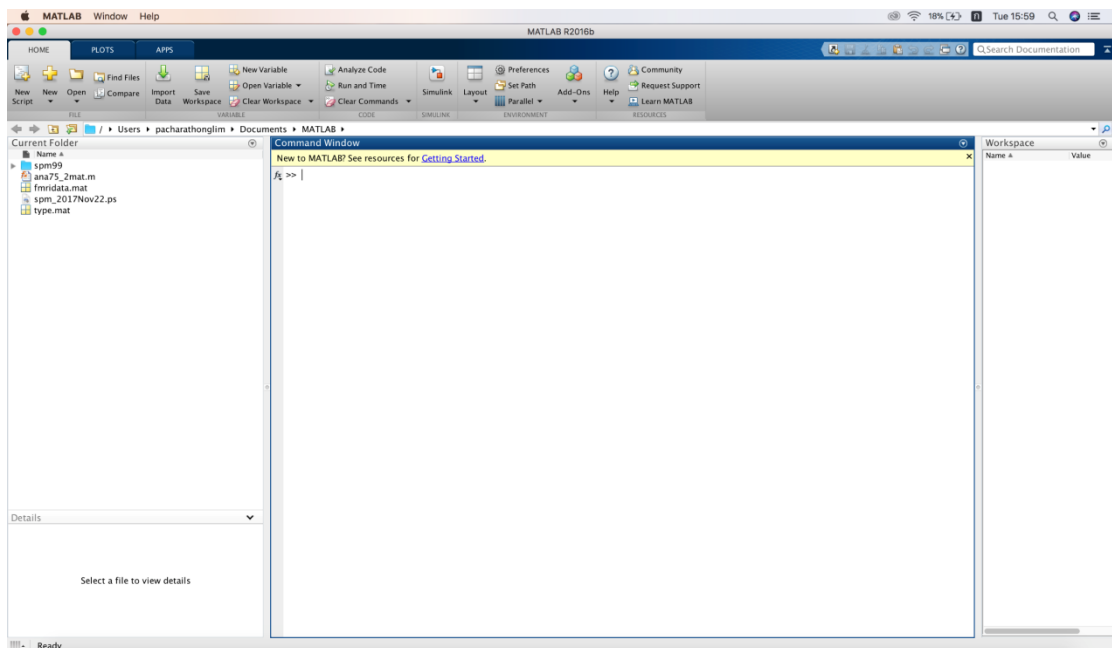


5. ภาพจากการถ่ายภาพด้วยเครื่อง PET จะแสดงขึ้นมาแล้วทำการวาดด้วยเครื่องมือวาดตามที่ถูกครีส์ดำชี้ และเทสีลงไปไปในวงกลมด้วยเครื่องตามที่ถูกครีส์แดงชี้ เราก็จะได้ตำแหน่ง x,y,z ออกมาเพื่อนำไปใช้ในการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการได้รับสารเรดิโอแทรเซอร์กับเฟรมของภาพ

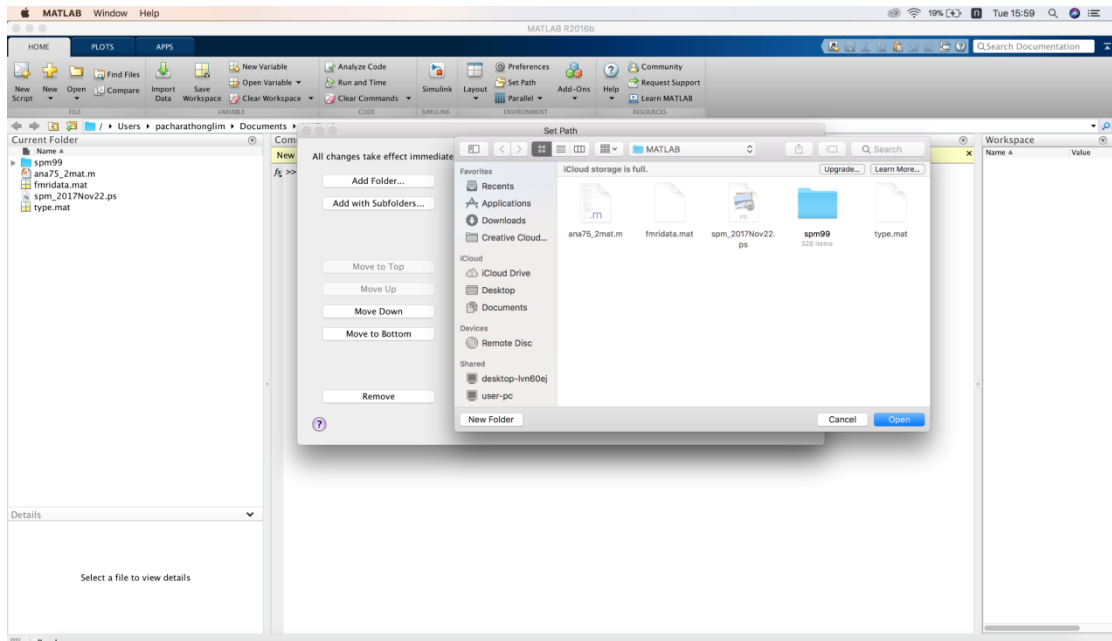


วิธีการใช้โปรแกรม MATLAB

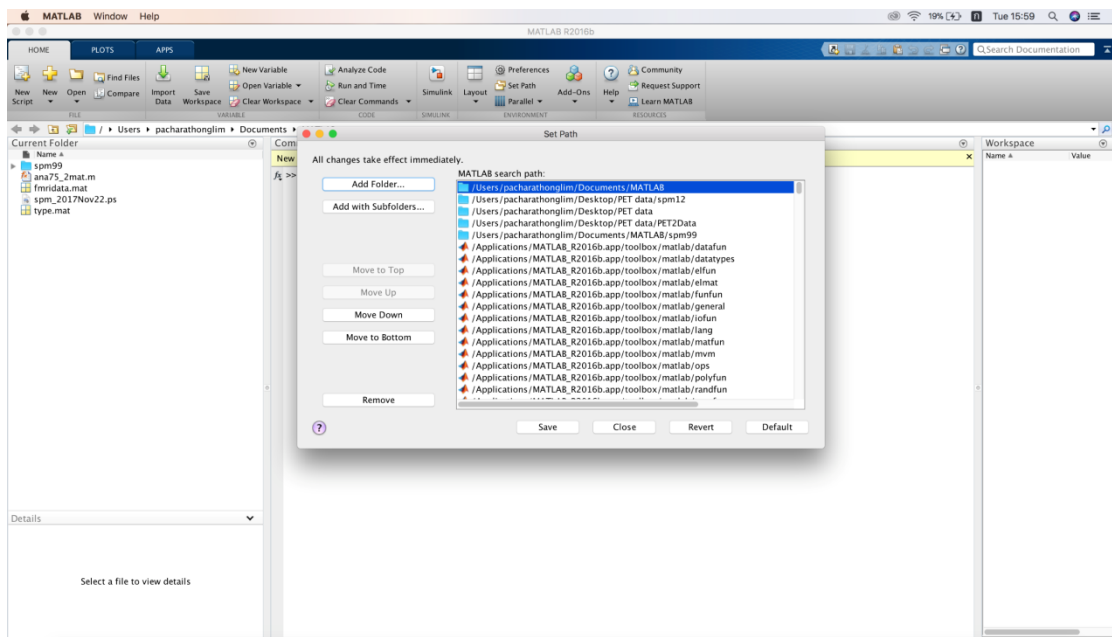
1. เปิดโปรแกรม MATLAB ที่ติดตั้งอยู่บนเครื่องคอมพิวเตอร์
2. รอนโปรแกรมปรากฏหน้าจอแสดงผลดังรูป



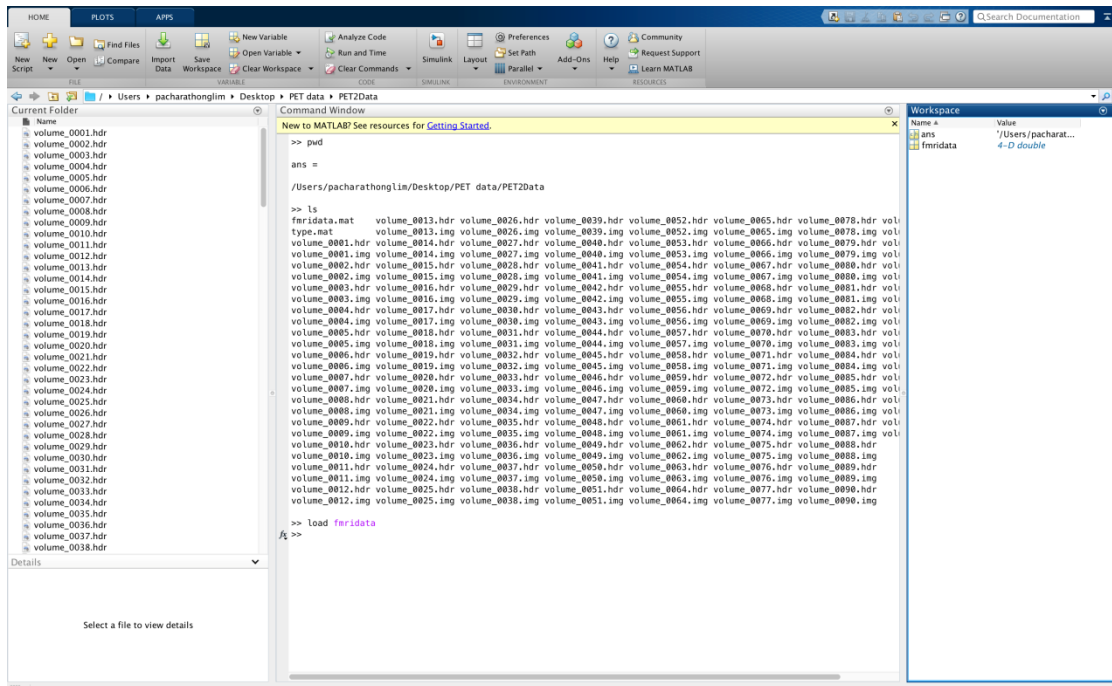
3. ทำการ SET PATH ของโปรแกรม ana75_2mat.m โดยการเลือกคำสั่ง Set path โปรแกรมจะทำการให้เลือกไฟล์ที่ต้องการจะเพิ่มลงไป จากนั้นเลือก Open



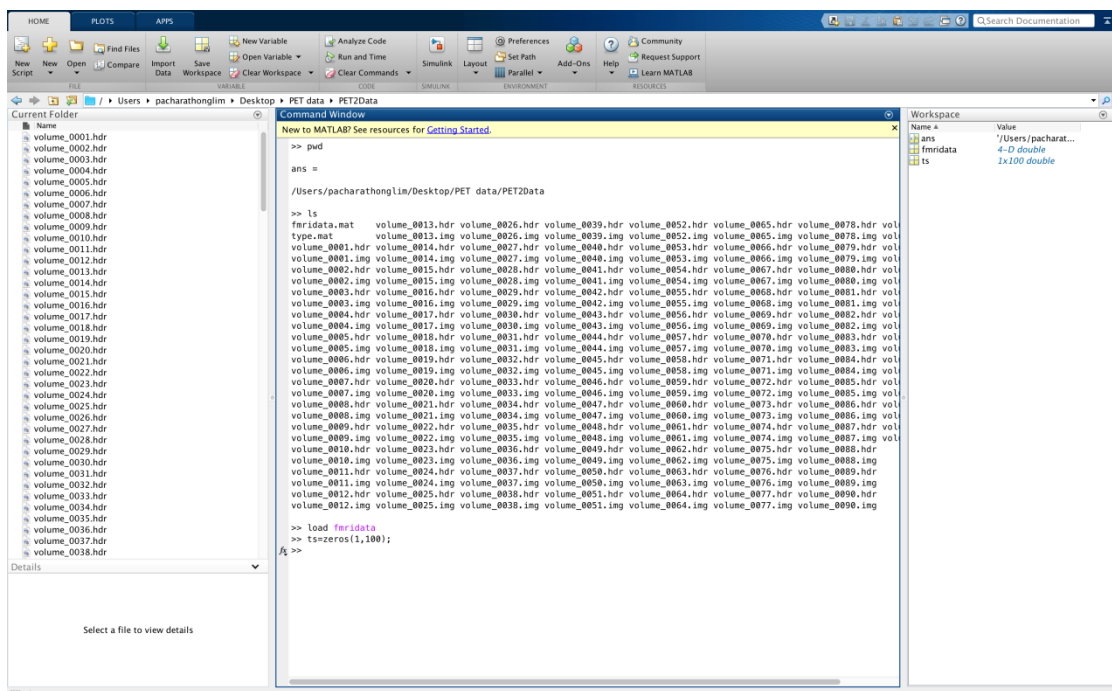
4. โปรแกรมจะทำการเพิ่มโปรแกรมที่เราเลือก จากนั้นเลือก save โปรแกรม ana75_2mat.m ก็จะสามารถใช้งานได้บนโปรแกรม MATLAB



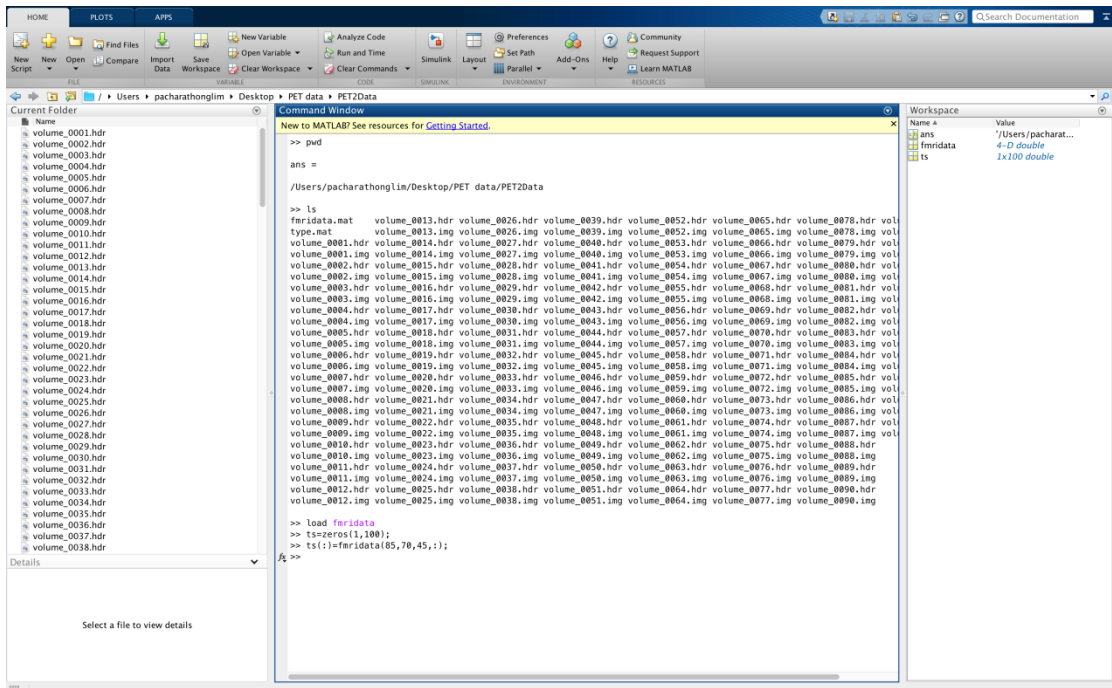
5. หลักจากนั้นทำการเปิดพล็อตที่มีไฟล์ภาพ PET เพื่อจะใช้โปรแกรม ana75_2mat.m เรียงภาพที่ได้ โดยใส่เมทริกซ์ของภาพ $168 \times 168 \times 81$ และ int 16 เพื่อให้แสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็ม



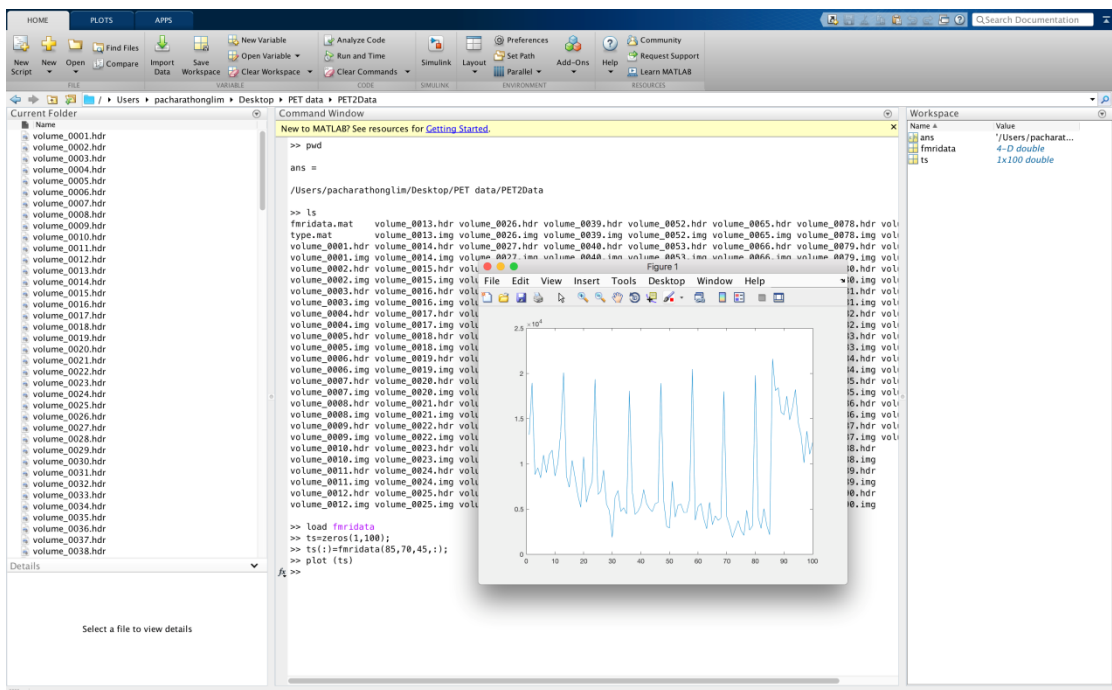
8. ใส่คำสั่ง `ts=zeros(1,4);` เพื่อบอกว่าอนุกรมเวลานี้เริ่มตั้งแต่เฟรมที่ 1 ถึง เฟรมที่ 4



9.) จากนั้นใส่คำสั่ง `ts(:) = fmrldata(x,y,z,:);` เพื่ออนุกรมเวลานี้มีสองมิติ และให้ระบุตำแหน่ง `x,y,z` ลงไปในไฟล์ `fmrldata` ในทุกช่วงเวลาซึ่งบอกด้วยเครื่องหมาย `(:)` หลังตำแหน่ง `z`



10. จากนั้นใส่คำสั่ง plot (ts) โปรแกรม MATLAB ก็จะช่วยสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการได้รับสารเรดิโอเทรเซอร์กับเฟรมของภาพถ่ายรังสีระดับนาบด้วยการปล่อยโพซิตรอนออกมา แล้วจึงนำกราฟที่ได้มาวิเคราะห์



ภาคผนวก ข

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องตลอดหลักสูตร

1. Thonglim P., Sungkarat W., Chotipanich C., Somphonsane R., Phoemphoonthanyakit S., etal. The optimized Time of 18F-THK5351 PET/CT in normal Thai population.Proceeding of SPIE Vol.10685, 106852A. 2018; SPIE DigitalLibrary.doi10.1117/12.2303399.
2. Thonglim P., Chotipanich, C., Iamsa-Art, C., Jantarato, A., Buranasiri, P. Surface of quantitative uptake value of radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population. Proceedings Volume 10868, Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVII; 108681I. 2019
3. Thonglim P, Chotipanich C, Buranasiri P. Optimized uptake time of ¹⁸F-THK5351 PET/CT in normal Thai brain. J. Phys. Commun. 2019 8(3).

PROCEEDINGS OF SPIE

[SPIDigitalLibrary.org/conference-proceedings-of-spie](https://spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie)

The optimized time of ¹⁸F-THK5351 PET/CT in normal thai population

Pachara Thonglim, Witaya Sungkarat, Chanisa Chotipanich, Ratchanok Somphonsane, Suwaphit Phoemphoonthanyakit, et al.

Pachara Thonglim, Witaya Sungkarat, Chanisa Chotipanich, Ratchanok Somphonsane, Suwaphit Phoemphoonthanyakit, Prathan Buranasiri, "The optimized time of ¹⁸F-THK5351 PET/CT in normal thai population," Proc. SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI, 106852A (17 May 2018); doi: 10.1117/12.2303399

SPIE.

Event: SPIE Photonics Europe, 2018, Strasbourg, France

The Optimized Time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in Normal Thai Population

Pachara Thonglim^a, Witaya Sungkarat^b, Chanisa Chotipanich^c, Ratchanok Somphonsane^a,
Suwaphit Phoemphoonthanyakit^a, Prathan Buranasiri^{a*}

^a Department of Physics, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Bangkok 10520, Thailand; ^b Department of Radiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand; ^c Division of Nuclear Medicine, National Cyclotron and PET Centre, Chulabhorn Hospital, Bangkok 10210, Thailand

ABSTRACT

In this paper, we investigated ^{18}F -THK5351 PET/CT image of normal Thai population for the optimized time of radioactive tracer PET/CT. Twenty-five volunteers without neurological or psychiatric illnesses and all of them have no abnormalities detected on neurologic examination. All subject were underdiagnosed on ^{18}F -THK5351 PET/CT and 3.0 Tesla MR imaging. THK5351 PET/CT were operated on the co-registered MRI comprised for drawing an ROI. The DICOM file was converted to .img file, .hdr file and then merge with each other for obtaining an fmridata.mat. Position of ROI and fmridata.mat were used to plot graph showing the relationship between quantitative uptake with the frame of image. The optimized time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population is founded 50 to 70 minutes.

Keywords: ^{18}F -THK5351, Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET/CT), Optimized time, Tau

1. INTRODUCTION

In 2008, the World Health Organization (WHO) announced through the Mental Health Gap Action Program that the dementia has been in a serious condition because it is expected that the world population would have much higher to this condition and probably continued to increase. Especially, elderly people in the countries with crowded populations could reach to the dementia condition easily.

Alzheimer disease (AD) is the syndrome characteristics to demonstrate the decreasing of commemoration, contemplation, language and learning capacity continuously. Normally, the symptoms of Alzheimer patients begin with the mild indication and end in a severe condition of brain [2], by comparing to the normal people. Besides, the symptoms usually have been presented much heavily with the people age over 65 years old. The cause of the AD is occurred by the abnormal operation, procedure, or mechanism of the cells in hippocampus region, which is relevant to the remembrances and learning of the human [3]. AD is the most unique form of dementia and has worldwide assumption [4].

There is no mainly-accepted recovery for far-progressed AD in the present, hence the early detection in the disease is important. For the detection method of the disease, there are many machines such as the positron emission tomography (PET) [5], The Single Photon Emission Tomography (SPECT) [6], and The Magnetic Resonance Imaging (MRI) [7] by tracking the medical imaging. In Alzheimer patients, the tau proteins will be formed in their brains, which can be detected by used ^{18}F -THK5351 PET/CT [8]. In addition to AD, effect from hyperphosphorylation of the tau protein can result in the pathogenesis frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy and other tauopathies depend on the tau protein which was built in each region of brain [9]

*prathan.bu@kmitl.ac.th

Positron Emission Tomography (PET) is the best optical physics instrument for reliable diagnosing the disease. The diagnosis of the disease with PET used for observed metabolism process in vivo is different when comparing with the other techniques just used for observing the cross section of the body (Magnetic Resonance Imaging, Computerized Tomography). In the order to diagnosis of patient with PET the radioactive tracers are needed for attach protein in brain and emission photon to PET image. However, when using PET method we need to have the optimized time of PET acquired suitable image for properly diagnose. The purpose of this study is to find the optimized time of radioactive tracer PET/CT in normal Thai brain.

2. MATERIALS AND METHODS

In this article, it has to be allowed from the Human Research Ethics Committee Chulabhorn Research Institute (Project code: 049/2560), which there is no financial conflict of the interest. In this section, subjects, PET/CT image, image processing and ROI and graphs represent the optimized time of PET/CT are detailed below.

2.1 Subjects

Demography of total 25 people composed of 11 men and 14 women in the age range of 41 to 80 years. Demography have to be the volunteers with no neurological or psychiatric illnesses and all of 25 subject also have no abnormalities detected on neurologic examination. They must be passed the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Thai version test, which has the 30 full scores. To pass the MoCA test the representative samples have been obtained the score more than 25 points up. After getting the PET scan, their real names of each sample were replaced with the new one to avoid an effect on demography in the future.

Table 1. The details of representative samples' characteristics

Characteristics	Number (%)
Sex	
Male	11(44%)
Female	14(56%)
Age (years)	
Mean	58.92
Range	41-80

2.2 PET imaging

The results of THK5351-PET/CT images were provided by the National Cyclotron and PET Centre. For THK5351-PET the following parameter used are from a Siemens Biograph 16 PET/CT system in 3D scanning mode. PET/CT images were reconstructed in a 168 x 168 x 81 matrix with voxel size 4.06 x 4.06 x 2 millimeter.

Thai cohort of 25 subject underwent cognitive testing and 90 min dynamic[10] (0-90 min) PET/CT of the brain was acquired. ^{18}F -THK5351 was intravenous injected with total activity 6.6 ± 0.3 mCi[11] and ^{18}F -THK5351 data were acquired from 41-60 min after injection. All subject were also imaged of T1-weighted MRI (3 Tesla Philips scanner) for subsequent screening co-registration with PET image at National Cyclotron and PET Centre Chulabhorn Hospital, from October 2017 to January 2018. ^{18}F -THK5351 was synthesized radiotracer at National Cyclotron and PET Centre Chulabhorn Hospital as well.

MR imaging-based correction of PET data for partial quantitative uptake was carried out using the PMOD (PMOD Technologies Ltd., Adliswil, Switzerland). In general quantitative analysis standardized uptake value ratio (SUVR) of THK5351 were operated on the co-registered MRI comprised of following 22 cortical regions : Frontal, Parietal, Posterior cingulate, Occipital, Parahippocampus, Lingual, Fusiform, Middle temporal, Inferior temporal, Medulla midbrain, Pons, Caudate, Putamen, Pallidum, Talamus, Anterior cingulate, Temporal, Hippocampus, White matter,

Entorhinal, Brainstem and SUVR relative to SUVR of cerebellum. The region with highest value of SUVR will be used to draw region of interest (ROI).

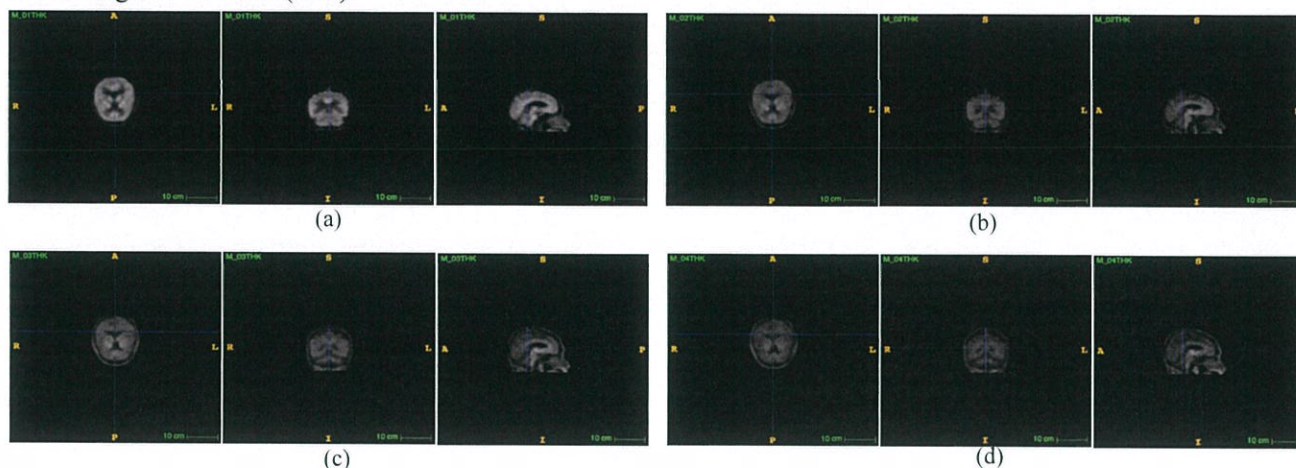


Figure 1. THK5351 image PET/CT after injection 4 frame per 20 min.

2.3 Image processing and ROIs

Reconstruction process of THK5351 PET/CT image were done after acquired image of PET/CT in form Digital Imaging and Communications in Medicine file (DICOM file: .DCM). With total 4 frame Image, here, was reconstructed 20 min per each frame. After this process, then 4 frame of DICOM file were converted to image file (.img) and high dynamic range file (.hdr) using a program MRI convert. The DICOM file has been converted to .img file, .hdr file and then merge together with ana75_2.mat run on MATLAB_R2016b. In this step, fmridata.mat was obtained.

Meanwhile, regions of interest were automatically template drawn on the co-registered MRI in PMOD for getting the position of observation brain area in the Cartesian co-ordinate (x,y,z). The position drawing region of interest which had highest SUVR was the Pallidum region based on Figure 2.

Maximum Probability Atlas	Brain Parcellation	Mapping	Compare to N
Name		Relative AVERAGED	
Midbrain		2.2901875528440843	
Pons		1.4785902568575044	
Caudate		1.6840541927730899	
Putamen		2.651071997450232	
Pallidum		3.3105314545565054	
Talamus		2.402648200275571	
Cerebellum		1.0	
Post_Cingulate		1.6060818268054011	
Ant_Cingulate		1.959889994809362	
Temporal		1.7504320424158657	
Occipital		1.3246803391805508	
Hippocampus		2.3654686350751595	
Parahippocampus		2.2144838112714607	
Fusiform		1.6669895581909855	
Parietal		1.3483750489637827	
Middle Temporal		1.56553933016051	
Inferior Temporal		1.7340783438313592	
Frontal		1.4487881420505202	
Lingual		1.302397862114979	
White matter		1.7295393656187026	
Entorhinal		2.833006488249694	
Brainstem		1.8508148197837966	

Figure 2. SUVR ^{18}F -THK5351 relative of cerebellum in region of interested.

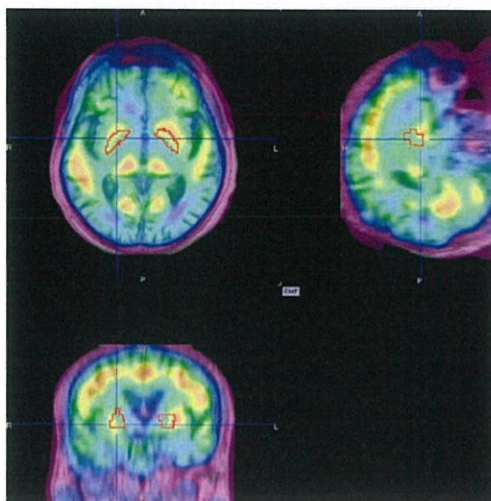


Figure 3. Automatically template drawn PET image on the co-registered MRI in PMOD software.

```
function ret = ana75_2mat(imgsize,imgsize2,nsl,type)
%
% ret = ana75_2mat(imgsize,imgsize2,nsl,type)
%
% e.g.,
%
% ana75_2mat(157,189,136,'float');
%
% ana75_2mat(168,168,81,'int16');
%
% imgsize = side of the square, e.g. 64, 128
% nsl = # of slices
% prefix = the float map file name 'string' without ****.img, e.g. 'beta_'
% istart = the float map file # start
% iend = the float map file # end
%
% only for data created by fmridata2spm2
%
% SPM float file ==> *.mat of Wit's standard
% will be named f_'prefix'.mat and f_'prefix'1.mat, f_'prefix'2.mat, ...
%
% e.g. beta_0001.img spmT_0003.img
%
% float2mat(64,10,'beta_',1,5)
% return matrix as an output
%
%prefix = input('>> Type the float map file name without ****.img: ','s');
%istart = input('>> Type the float map file # start: ');
%iend = input('>> Type the float map file # end: ');

fnames = dir('*.img');
nimg = size(fnames,1);

fmridata = zeros(imgsize,imgsize2,nsl,nimg);
imgsizeS = imgsize*imgsize2;
icount = 0;

for i = 1:nimg

    icount = icount+1;
    file_name_r = fnames(i).name
    fid_r = fopen(file_name_r,'r');

    if nsl == 1
        %%floatmap = zeros(imgsize,imgsize2);
        [I Count]= fread(fid_r,[imgsize imgsize2],type);

        %I2 = fliplr(flipud(I));
        I2 = fliplr(I);
        fmridata(:, :, 1, icount) = I2;
        %%floatmap(:, :) = I2;
    else
        %%floatmap = zeros(imgsize,imgsize2,nsl);
        [IA Count]= fread(fid_r,type);
        for k = 1:nsl
            lstart = (k - 1)*imgsizeS + 1;
            lend = lstart + imgsizeS - 1;
            Ik = IA(lstart:lend);
            I = reshape(Ik, imgsize, imgsize2);
            %I2 = fliplr(flipud(I));
            I2 = fliplr(I);
            fmridata(:, :, k, icount) = I2;
            %%floatmap(:, :, k) = I2;
        end
    end % if

    fclose(fid_r);

end

if nimg == 1
    old = fmridata;
    fmridata = zeros(imgsize, imgsize2, nsl);
    fmridata(:, :, :) = old(:, :, :);
end % if

ret = fmridata;
save fmridata.mat fmridata
save type.mat type
```

Figure 4. Format of ana75_2.mat run on MATLAB.

2.4 Graphs represent the optimized time of PET/CT

After ROI were drawn in PMOD, the chosen position in the Cartesian co-ordinate format (x,y,z) was used to plot graph showing the relationship between quantitative uptake with frame of image using MATLAB_R2016b. This graph was shown impulse response's quantitative uptake of ^{18}F -THK5351 relative to time series for finding the optimized time of radioactivetracer PET/CT. In this process, position of ROI (x,y,z) and fmridata.mat was taken to plot graph which was run on MATLAB.

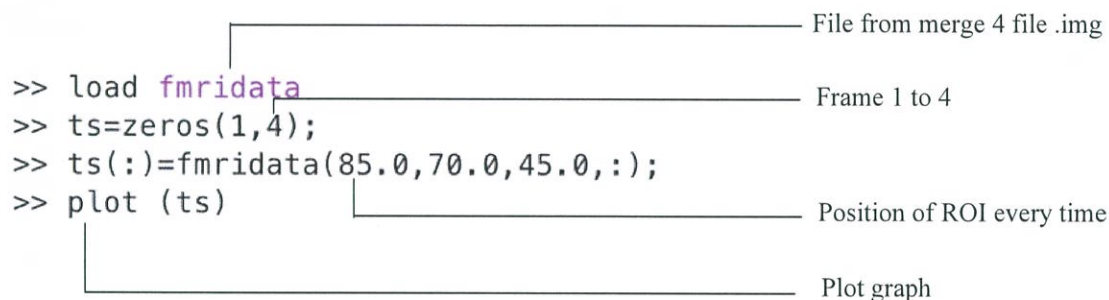


Figure 5. Code for Graphs represent the optimized time of PET/CT.

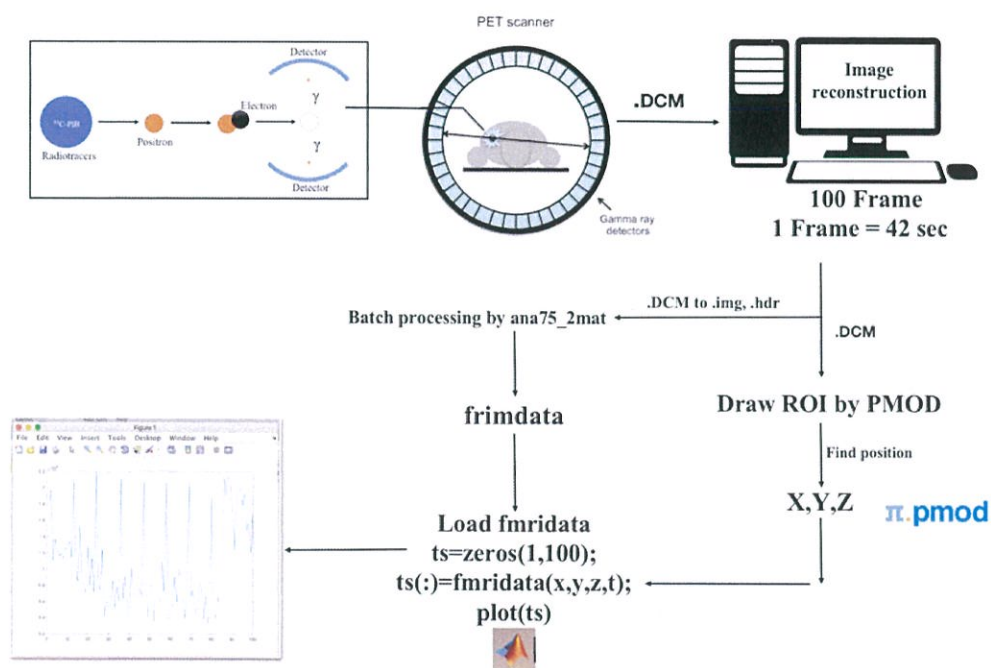


Figure 6. Experimental process.

3. RESULTS AND DISCUSSION

A graph of the relationship between quantitative uptake with frame of image was gotten from the result of ROI position with fmridat as shown in Figure 7. Position of Pallidum region in form of Cartesian coordinate is at (85, 70, 45) whose graph relationship between quantitative uptake with frame of image was shown in Figure 7.

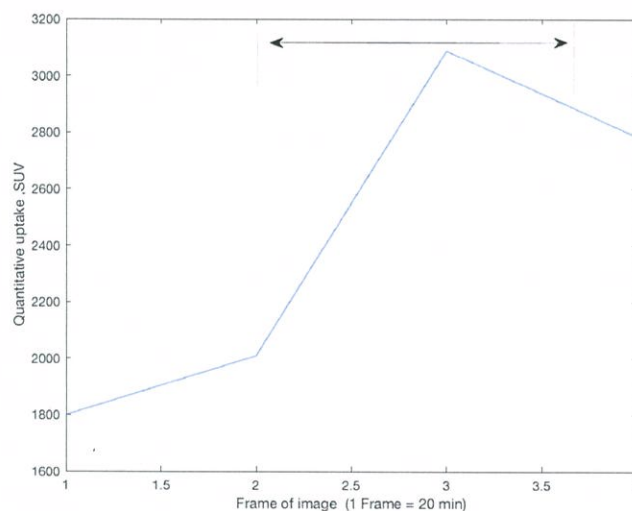


Figure 7. Graph relationship between quantitative uptake with frame of image.

The graph shown in Figure 7 shows the optimized time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population in the period of frame 2.5 to frame 3.5. The optimized time is written as

$$y = 20x \quad (3.1)$$

Here y is the optimized time (min) and x is frame of image. Therefore, the optimized time of this radioactive tracer PET/CT is 50 to 70 min. Using this optimize time, the data can be confirmed with images from Syngo-via program as shown in Figure 8

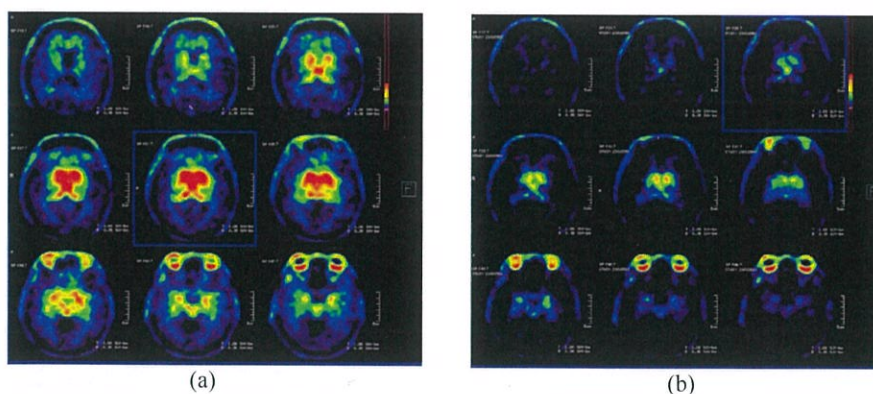


Figure 8. Showing quantitative uptake in brain for confirming the optimized time which (a) is Frame 3 at 60 minutes and (b) is Frame 4 at 80 minutes

4. CONCLUSION

In this work, the optimized time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population was investigated by using the process as following. First, Digital Imaging and Communications in Medicine file of normal Thai brain (DICOM file) was converted to image file (.img) and high dynamic range file (.hdr). Then we merged them together with ana75_2.mat getting fmridata. Meanwhile, ROI were automatically template drawn on PMOD for getting the position of observation brain area is Pallidum region. Position of ROI and fmridata were used to plot graph of relationship between quantitative uptake and frame of image. Resulting, graphs was shown the optimized time at 2.5 frame to 3.5 frame or 50 to 70 min which was confirmed by using image from Syngo-via program.

5. ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank Chulabhorn Hospital and Chulabhorn Royal Academy for the funding support towards the success and accomplishment of this study. We sincerely appreciated the University of Tohoku, Sendai, Japan for the provision of the THK precursor throughout the completion of this study. Finally, our gratitude and most appreciation is specially extended to Prof. Eyal Mishani, PhD, Director of Cyclotron/ Radiochemistry unit, Department of Nuclear Medicine, Hadssah Medical Center, Israel, as a visiting professor and consultant for our radiotracer production at the National Cyclotron and PET Center, Bangkok, Thailand.

REFERENCES

- [1] World Health Organization., "WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP)", slate, 30 August 2017, http://www.who.int/mental_health/mhgap/en (9 October 2008).
- [2] Braak H, Del Tredici K. "Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer disease begin?," *Curr Opin Neurol.* 25(6), 708-14 (2012).
- [3] Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, "Doraiswamy PM;zheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting Cognitive Decline in Subjects at Risk for Alzheimer Disease by Using Combined Cerebrospinal Fluid, MR Imaging, and PET," *Biomarkers. Radiology.* 266(2), 583-591 (2013).
- [4] Hebert L., Scherr P. "Alzheimer disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census," *Arch. Neurol.* 60, 1119-1122 (2003).
- [5] Fripp, J., et al., "Appearance modeling of 11CPIBPET images: characterizing amyloid deposition in Alzheimer's disease mild cognitive impairment and healthy aging," *Neuroimage.* 43, 430-439 (2008).
- [6] Matsuda, H., "Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT," *J. Nucl. Med.* 48, 1289-1300 (2007).
- [7] Greicius, M.D., et al., "Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from health aging evidence from functional MRI," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 4637-4642 (2014).
- [8] Kang, M. J., Lee, S., Seo, S., et al., "Tau positron emission tomography using [^{18}F]THK5351 and cerebral glucose hypometabolism in Alzheimer's disease." *NEUROBIOL AGING* 59, 210-219 (2017).
- [9] Alonso A., Zaidi T., Novak M., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., "Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (12) 6923-6928 (2001)
- [10] Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., et al., " ^{18}F -THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease," *J Nucl Med* 57(2), 208-214 (2016)
- [11] Jang, J. Y., Lyoo, H.C., Park, S., et al., "Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ^{18}F -THK5351 uptake in the human brain," *Alzheimers Res Ther.* 25(9), 5374697 (2017)

PROCEEDINGS OF SPIE

[SPIDigitalLibrary.org/conference-proceedings-of-spie](https://spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie)

Surface of quantitative uptake value of radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population

Pachara Thonglim, Chanisa Chotipanich, Chanidapa Iamsa-art, Attapon Jantarato, Prathan Buranasiri

Pachara Thonglim, Chanisa Chotipanich, Chanidapa Iamsa-art, Attapon Jantarato, Prathan Buranasiri, "Surface of quantitative uptake value of radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population," Proc. SPIE 10868, Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVII, 108681I (26 February 2019); doi: 10.1117/12.2507444

SPIE.

Event: SPIE BiOS, 2019, San Francisco, California, United States

Surface of Quantitative Uptake Value of Radiopharmaceutical PET/CT in Normal Thai Population

Pachara Thonglim^{a,b}, Chanisa Chotipanich^b, Chanidapa Iamsa-art^b, Attapon Jantarato^b,
and Prathan Buranasiri^{a,*}

^aDepartment of Physics, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Thailand

^bDivision of Nuclear Medicine, National Cyclotron and PET Centre, Chulabhorn Hospital, Thailand

ABSTRACT

The objective of this study was to create a surface of quantitative uptake value with radioactive tracer PET/CT in normal Thai brain. The surface was generated from the matrix of quantitative uptake value by MATLAB software. Data of PET/CT image was modified to High dynamic range imaging file format by MRI convert and merge together with ana75_2.mat, in this step surfacedata.mat was obtained. The surface data was taken to create a surface of quantitative uptake value to observe the distribution of radiopharmaceuticals in the region of interest.

Keywords: Positron emission tomography, Quantitative Uptake Value, Standardized uptake value, Surface, ¹¹C-PIB

1. INTRODUCTION

The standardized uptake value (SUV) is a nuclear medicine term, used in positron emission tomography (PET) [1]. SUV is defined as the ratio of activity in tissue per millimeter to the activity in the injected dose per body weight. The SUV has also been referred to as the distribution absorption ratio [2] or the differential uptake ratio [3]. The basic expression for SUV is

$$SUV = \frac{RW}{\alpha} \quad (1)$$

Where R is the radiopharmaceuticals activity concentration [kBq/ml] measured by the PET scanner within a region of interest (ROI), α is the decay-corrected amount of injected radioactive tracer [kBq], and W is the weight of the participants.

Radiopharmaceuticals, along with molecular imaging instrumentation, are the pillars that support the edifice of clinical nuclear medicine and the major driver enabling investigations of molecular phenomena for better understanding of human disease and developing effective treatments [4]. The growth of nuclear medicine has been intimately linked to availability of new radioisotopes and the discovery of novel radiopharmaceuticals. The field of radiopharmaceuticals has witnessed continuous evaluation thanks to the immense contributions of scientists from diverse disciplines such as radiochemistry, radiopharmacy, inorganic chemistry, organic chemistry, biochemistry, physiology, pharmacology and so on.

Positron emission tomography (PET), a nuclear medicine technology, has become a powerful scientific and clinical tool for probing biochemical processes in the human body [5]. This know-how technology can bring about clinical data in both molecular and cellular levels of living organism by using non-invasive technique. The clinical application of PET has mushroomed in the last decade and it has proven to be vital in the evaluation and diagnosis of disease.

*prathan.bu@kmitl.ac.th

Measurement of altered biochemical pathways and metabolic levels in vivo in a non-invasive and often quantitative manner is done routinely. This study aims to investigate the surface of quantitative uptake value of radiopharmaceutical for observing the distribution of radiopharmaceuticals in the region of interest in normal Thai people.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Subjects

The 6 participants were recruited from National Cyclotron and PET Centre Thailand. All were aged 41-50 years and underwent neurological and neuropsychological assessment. Global cognitive status was measured using Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test [6,7]. The MoCA score is derived in a ranging 0-30[8]. All of participants are healthy control subjects (HC), HC had normal cognitive function and no history of neurological or psychiatric diseases. The normal cognitive status of HC subjects was required as a MoCA score of 25 or higher [9]. All HC written informed consent for participations. The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of the Chulabhorn Research Institute (Bangkok, Thailand, Project code 049/2560).

2.2 Radiopharmaceutical

Regarding the necessary initial materials, production of ^{11}C -PIB was produce in The National Cyclotron and PET Centre Thailand. Radiopharmaceutical purity of the tracer was more than 99% and using one-step ^{11}C methyl triflate approach [10].

2.3 PET imaging

^{11}C -PIB scanning was performed on the same day as the cognitive testing. All of subject brain PET imaging was accomplished using the radioactive tracer ^{11}C -PIB. PET imaging was conducted using a Siemens biograph 16 PET/CT scanner (Seimens Healthineers, USA), all subjects underwent a 70-minute emission scan starting after 15 ± 1.5 mCi (555 MBq) of ^{11}C -PIB was injected intravenously (0-70). According to standard protocols, emission data were acquired in a 3D dynamic mode for a fixed time 10 min per bed position from head first supine. The PIB PET/CT images of the skull were acquire, and the image were reconstructed in a $168 \times 168 \times 81$ matrix, with a voxel size of $4.06 \times 4.06 \times 2$ millimeter, zoom = 1, Gaussian filter with FWHM = 2.0, 42 sec per frame (100 frame).

All of subject underwent T-1 weighed MR imaging (3 Tesla Seimen scanner) for screening and subsequent co-registration with the PET/CT images. MR imaging – based correction of PET data for draw region of interest (ROI) was carried out using the PMOD software (PMOD Technologies Ltd., Adliswil, Switzerland). ROI were automatically drawn on co-registered MR image and included the following 4 cortical region: Posterior cingulated, Parahippocampal, Occipital cortex, Parietal cortex. All of ROI was used generation surface of quantitative uptake value of radiopharmaceutical.

2.4 Surface of quantitative uptake value

Image from PET scanner informed Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM file) was converted to High dynamic range imaging (HDR file; .hdr) by MRI convert (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, USA) . HDR file rendered from 1 to 100 frames by ana75_mat.m[11] run on MATLAB_R2016b (Math Works, Inc., Massachusetts, United States.). After that, surfacedata.mat was obtained. The matrix of surfacedata was used to generate surface plot by MATLAB program.

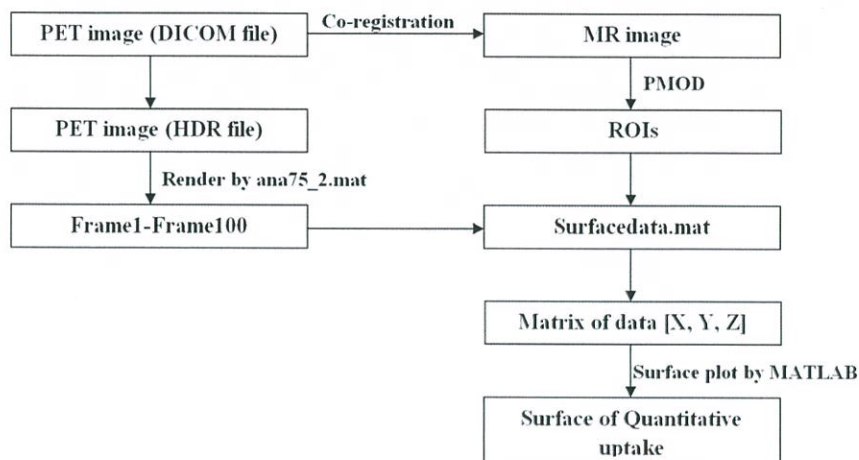


Figure 1. The flow chart of algorithm of process.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Study participants

All of the participants pass MoCA Thai version test. Which, participant have obtained a MoCA score of 25 or higher as shown in the graph the relationship between the age of participants and score of the MoCA test (Fig. 2). The graph was shown that all of the participants had normal cognitive function and no history of neurological or psychiatric diseases. A score of 26 or over is considered to be normal. In a study of Andrew Rosenzweig, MD, normal people scored an average of 27.4, people with mild cognitive impairment (MCI) scored an average of 22.1, people with Alzheimer's disease scored an average of 16.2.[8]

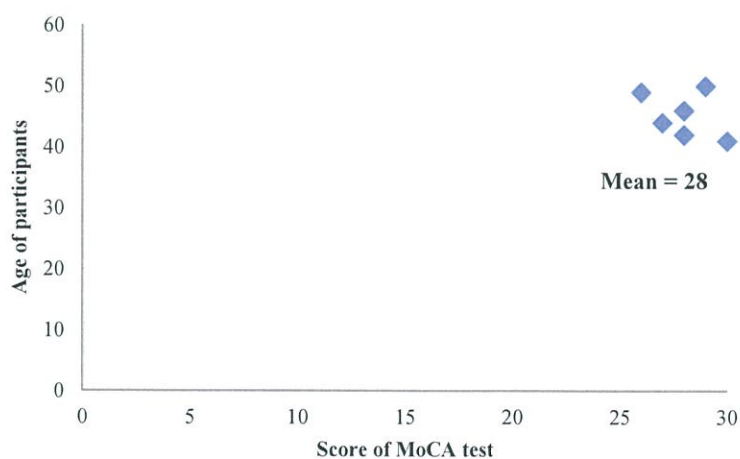


Figure 2. Graphs showing the relationship between age of participants and score of MoCA test.

3.2 Surface of quantitative uptake value

The matrix data of participants was used to plot the surface of quantitative uptake value in each region (Posterior cingulated, Parahippocampal, Occipital cortex, Parietal cortex). The surface of quantitative uptake value was shown in Figures 3.

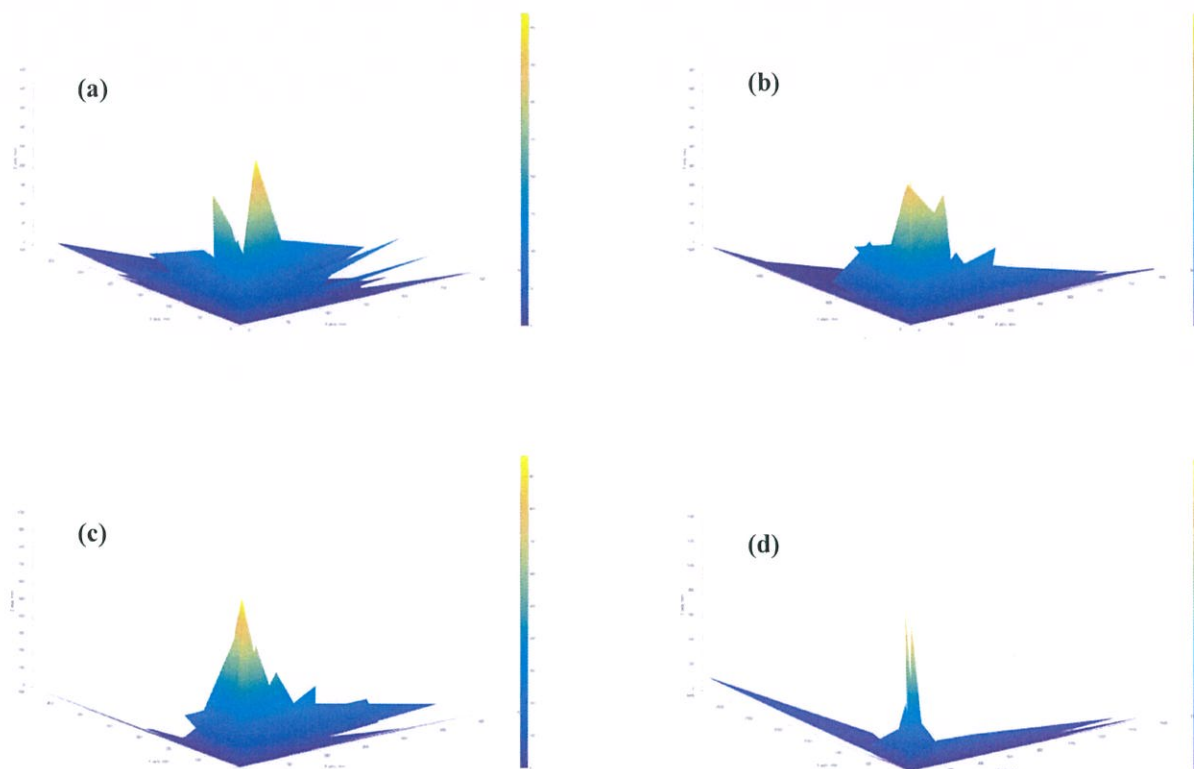


Figure 3. The surface of quantitative uptake value of radiopharmaceuticals in each region

Figure 3 displays the surface of quantitative uptake value of ^{11}C -PIB obtained after the matrix data of PET/CT image are extracted by MATLAB software. Which Figure 3(a)-3(d) are each region of interest in brain, 3(a) - Posterior cingulated, 3(b) - Occipital cortex, 3(c) - Parietal cortex and 3(b) – Parahippocampal region. The surfaces of quantitative uptake value of ^{11}C -PIB were shown the distribution of radiopharmaceuticals in the region of interest informed cartesian coordinate (x, y, z).

4. CONCLUSION

The surface of quantitative uptake value of radiopharmaceuticals PET/CT in the general Thai brain population was investigated by using the following process. First, PET image informed the Digital Imaging and Communications in Medicine file (DICOM file) was converted to the High dynamic range imaging (HDR file; .hdr) Then, HDR file was rendered by using ana75_mat.m run on MATLAB_R2016b, the surfacedata.mat was obtained. Meanwhile, ROI was

automatically template drawn on PMOD to obtain the position of the observation brain area, which is the 4 regions. The position of ROIs and surfacedata.mat were used to plot the surface of the matrix data of surfacedata.mat in ROI. As a result, the surface of quantitative uptake value showed the distribution of radiopharmaceuticals in the region of interest.

5. ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by Chulabhorn Hospital, Chulabhorn Royal Academy and King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Bangkok, Thailand. Our gratitude and appreciation is especially extended to Prof. Eyal Mishani, PhD, Director of Cyclotron/ Radiochemistry unit, Department of Nuclear Medicine, Hadssah Medical Center, Israel, as a visiting professor and consultant for our radiotracer production at the National Cyclotron and PET Center, Bangkok, Thailand

REFERENCES

- [1] Lucignani, G., Paganelli, G., Bombardieri, E., "The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: A clinical perspective," *Nuclear Medicine Communications*. 25 (7), 651–656 (2004).
- [2] Kubota, K., Matsuzawa, T., Ito, M., et al., "Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11 L-methionine," *J Nucl Med* 26, 37-42 (1985).
- [3] Strauss, L. G., Conti, P. S., "The applications of PET in clinical oncology," *J Nucl Med* 32, 623-648 (1991).
- [4] Rennie, M., "An introduction to the use of tracers in nutrition and metabolism," *Proc Nutr Soc*. 58(4), 935–944 (1999).
- [5] Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E., Maisey, M. N., [Positron-Emission Tomography], *Basic Sciences*. Secaucus, NJ: Springer-Verlag, (2005).
- [6] Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., et al., "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment," *J Am Geriatr Soc* 53, 695-699 (2005).
- [7] Smith, T., Gildeh, N., et al., "The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting," *Can J Psychiatry* 52, 329-332 (2005).
- [8] Donovan, M., Mario, C., Laurie, G., et al., [Chapter 13 - Psychiatric rating scales], *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 227–237 (2012).
- [9] Andrew, R., "Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test for Dementia," *Slate*, 26 November 2018, <https://www.verywellhealth.com/alzheimers-and-montreal-cognitive-assessment-moca-98617> (1 January 2019).
- [10] Wilson, A. A., Garcia, A., Chestakova, A. and Kung, H., Houle, S., "A rapid one-step radiosynthesis of β -amyloid imaging radiotracer N-methyl-[11C]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole([11C]-6-OH-BTA-1)," *J Label Compd Radiopharm* 46, 679-682 (2004).
- [11] Pachara, T., Witaya, S., Chanisa, C., Ratchanok, S., Suwaphit, P., Prathan, B., "The optimized time of 18F-THK5351 PET/CT in normal Thai population", *Proceedings of SPIE Vol. 10685, 106852A* (2018).

PAPER • OPEN ACCESS

Optimized uptake time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai brain

To cite this article: Pachara Thonglim *et al* 2019 *J. Phys. Commun.* **3** 075011

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



PAPER

Optimized uptake time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai brainPachara Thonglim¹ , Chanisa Chotipanich² and Prathan Buranasiri¹¹ Department of Physics, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Bangkok 10520, Thailand² Division of Nuclear Medicine, National Cyclotron and PET Centre, Chulabhorn Hospital, Bangkok 10210, ThailandE-mail: prathan.bu@kmitl.ac.th**Keywords:** ^{18}F -THK5351, positron emission tomography-computed tomography (PET/CT), optimized uptake time, discrete time, continuous time, Alzheimer's disease (AD), ana75_2m.matSupplementary material for this article is available [online](#)

OPEN ACCESS

RECEIVED
22 March 2019REVISED
1 July 2019ACCEPTED FOR PUBLICATION
15 July 2019PUBLISHED
30 July 2019

Original content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution 3.0 licence](#).

Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI.



Abstract

This study investigated ^{18}F -THK5351 positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) images to determine the optimized imaging time of radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population. Seventeen volunteers without any neurological or psychiatric illnesses, who showed no abnormalities upon neurological examination and the standardized uptake value ratio, were included. All subjects were diagnosed using ^{18}F -THK5351 PET/CT and 3.0 Tesla magnetic resonance imaging (MRI). THK5351 PET/CT was operated on the co-registered MRI to draw a region of interest (ROI). A digital imaging and communications in a medical file were converted to a .img file. Next, the image file was rendered from discrete time to continuous time for plotting graphs. The ROI positions and rendered file were then used to plot a graph showing the relationship between the radiopharmaceutical uptake quantity and the interval time to determine the optimized uptake time of THK5351 PET/CT for the brains of normal Thai population, which was consequently 40–60 min.

1. Introduction

Tau proteins are associated with cognitive impairment [1]. The hyperphosphorylation of tau proteins results in pathogenesis frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), and chronic traumatic encephalopathy [2–7]. The combination of neurological conditions caused by the accumulation of tau proteins are called tauopathies.

Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a potential nuclear medicine technology for tau protein aggregation in the brain. Initially, PET has become a powerful scientific and clinical tool for investigating biochemical processes *in vivo*, with its clinically effectiveness to detect cancers and neurological diseases, in particular the accurate diagnosis of the pre-clinical stage of Alzheimer's disease (AD). Previous studies that focused on designing of tau imaging PET radiotracers have led to the development of several types of radiopharmaceuticals for use in humans, such as ^{18}F -FDDNP [8], ^{18}F -T808 [9], and ^{18}F -THK5351 [10].

^{18}F -THK5351 can be used to accurately differentiate between patients with AD and normal individuals. A positron-emitting radionuclide is inserted via a radioactive tracer, with the emitted positrons to create a PET image. However, PET requires a considerable amount of time to acquire a suitable image. Thus, this study aimed to determine an optimized uptake time of ^{18}F -THK5351 PET/CT for a database of proper diagnosis with radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population.

2. Materials and methods

2.1. Radiosynthesis of ^{18}F -THK5351

^{18}F -THK5351 was prepared from its tosylate precursor (S)-2-(2-methylaminopyrid-5-yl)-6-[[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-tosyloxy]propoxy] quinoline (THK5352) and purified using semipreparative

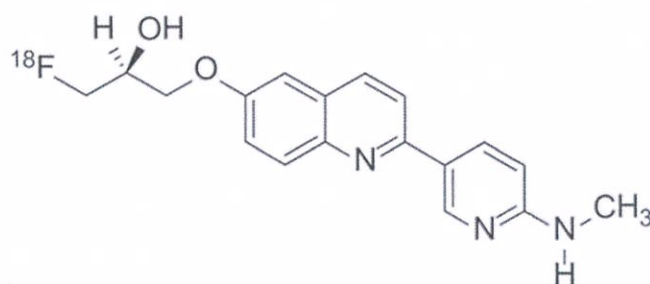


Figure 1. Structure of ^{18}F -THK5351.

high-performance liquid chromatography (column: Inertsil ODS-4 [GL Sciences, Inc.], mobile phase: $20\text{ mmol l}^{-1}\text{ NaH}_2\text{PO}_4/\text{acetonitrile}$ [75/25 for THK5351], flow rate: 5.0 mL min^{-1}). Whilst, the radiolabelled product was dissolved in ethanol, dimethylsulfoxide, or saline with polysorbate-80 (0.1%) for biologic evaluation. ^{18}F -THK5351 was then obtained with a radiochemical yield of 46% \pm 13% (decay-corrected), radiochemical purity of greater than 95%, and specific activity of 254 GBq mmol^{-1} [11]. The radiopharmaceutical systematic name was 2-propanol, 1-(fluoro- ^{18}F)-3-((2-(6-(methylamino)-3-pyridinyl)-6-quinolinyl)oxy)-, (2S)-. The common names were THK-5351 F-18, (^{18}F)(s)-THK-5351, or (18 F)THK-5351. The code name was J3.349.112 C. In figure 1, the structure of ^{18}F -THK5351 was shown with a single S-enantiomer to improve the pharmacokinetics of aryl-quinoline derivatives [12]. THK5351 was used as a tracer for attaching to tau proteins in the brain [13].

2.2. Clinical PET study subjects

A retrospective analysis was conducted in 17 subjects (male, $n = 7$; female, $n = 10$; mean age: 58.92 years; range: 41–80 years) to diagnose whether the brain was relatively constant. No neurological and psychiatric illnesses and abnormalities were observed upon the study criteria. The Montreal cognitive assessment (MoCA) and the cut point of quantitative uptake value by PMOD software (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland) were applied as criteria to distinguish normal and abnormal samples. To pass the MoCA test, a score of more than 25 points had to be achieved from representative samples. Those with AD dementia met the probable AD criteria proposed by the Helen Wills Neuroscience Institute, University of California Berkeley [14], with a standardized uptake value ratio (SUVR) of 40–60 min. Without fasting, all subjects underwent the assessment of true brain region THK5351 PET/CT between October 2017 and January 2018. Prior the acquisition of brain data, each subject was injected with 5 mCi (185 MBq) THK5351. Following the standard protocols, emission data were acquired from the brain region in the 3D dynamic scanning list mode for a fixed time of 20 min in the head first supine position. The obtained PET/CT scans were then anonymized to avoid demographic bias. This study received approval from Human Research Ethics Committee of Chulabhorn Research Institute (Project code: 050/2560).

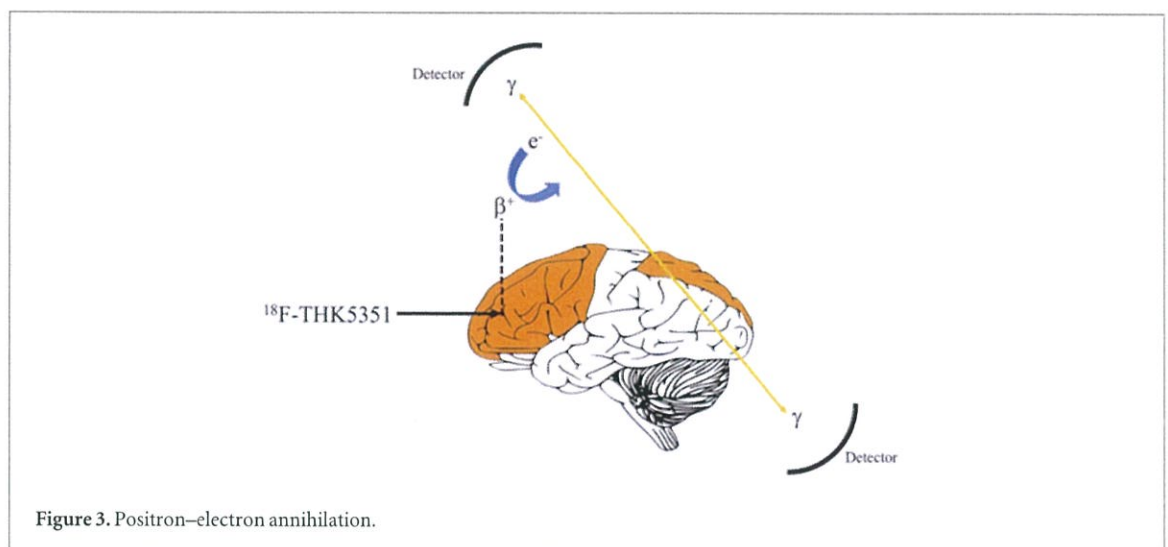
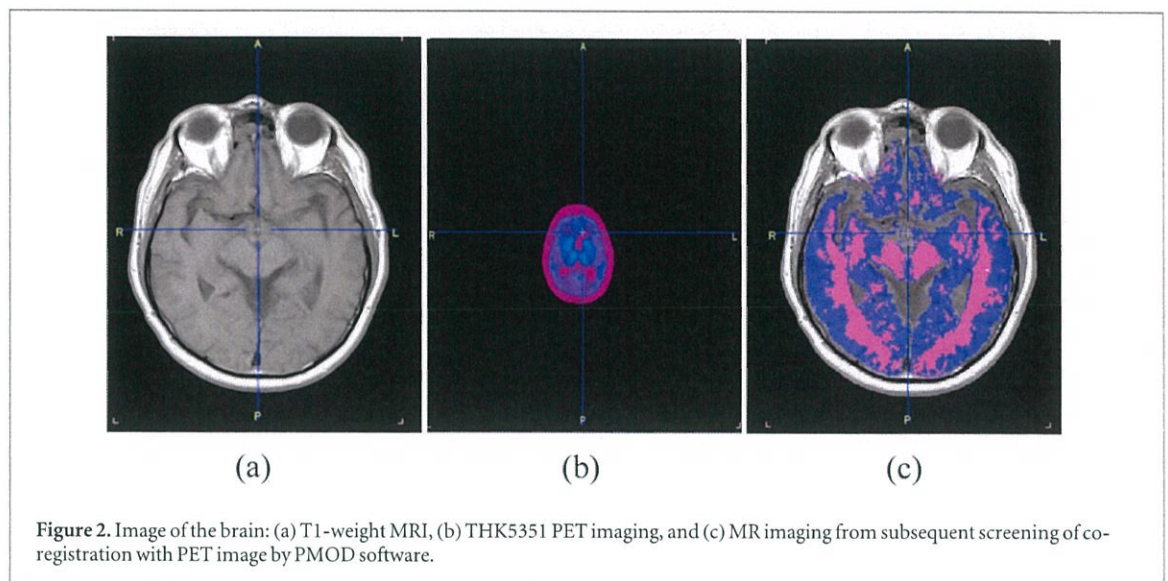
2.3. PET and MR image acquisition

2.3.1. PET imaging

All PET scans were acquired using Siemens Biograph 16 True-point PET/computed tomography scanner (Siemens Healthineers, USA) with the list mode emission acquisition. Whereas, ^{18}F -THK5351 was synthesized and radiolabelled at National Cyclotron and PET Centre, Chulabhorn Hospital. All subjects underwent the 90-min emission scan after the 5 mCi (185 MBq) of ^{18}F -THK5351 was injected intravenously (0–90 min), with the 3D scanning mode of Siemens Biograph 16 PET/CT system. Then, the THK5351 PET/CT images of the skull were acquired and reconstructed in the $168 \times 168 \times 81$ matrix with the voxel size of $4.06 \times 4.06 \times 2\text{ mm}$, zoom = 1, Gaussian filter with FWHM = 2.0, and THK5351 PET/CT, as shown in figure 2. After intravenous injection, the radioactive ^{18}F -THK5351 decayed to produce positrons [15]. Meanwhile, the positron-electron annihilation *in vivo* produced positronium [16, 17]. The decayed positronium finally generated a pair of gamma rays (γ), each with the energy of 0.511 MeV [18], which travelled in opposite directions and detected by the gamma ray detector of PET/CT (figure 3).

2.3.2. MR imaging acquisition

The 3D T1-magnetization-prepared rapid gradient echo (repetition time: 1900 ms, echo time: 2.93 ms, flip angle: 8° , pixel bandwidth: 170 Hz/pixel, matrix size: 256×208 , field of view: 256 mm, number of excitations: 1, total acquisition time: 4 min 10 s, and voxel size: $0.5 \times 0.5 \times 1.0\text{ mm}^3$) was acquired with 3.0 T MRI (MAGNETOM Verio, Siemens Healthineers). Those images were used for the subsequent screening of

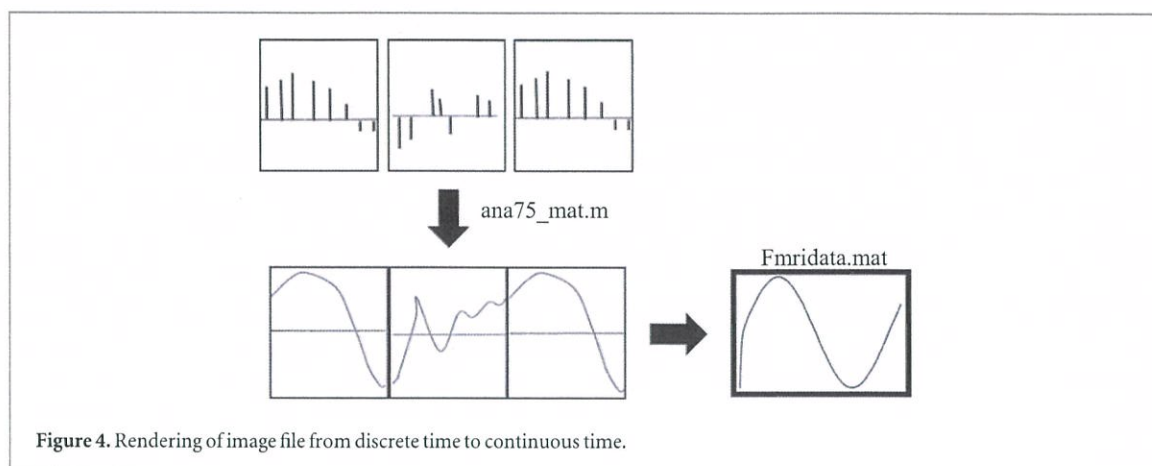


co-registration with the PET images by PMOD software (see figure 2). The PMOD software consisted of a comprehensive set of user-friendly and powerful tools, each corresponding to major tasks such as kinetic modelling, parametric mapping, image registration, 3D rendering, and pattern analysis. Due to their smooth interactions, a flexible workbench was formed for all types of research data from humans and other species. Every PET image study was complemented with T1-weighted brain MRIs which precisely represented the subjects' anatomy. Knowledge-based technology was employed to accurately segment the cortex and the basal ganglia from human T1-MRIs. These segments were then projected onto the PET images and calculated, after which the quantitative analysis could be performed.

2.4. Image analysis

2.4.1. Image reconstruction

The THK5351 PET/CT image was reconstructed after the acquisition of PET/CT image in the form of digital imaging and communications in medicine (DICOM) .DCM file. Whilst, the 4-frame image reconstruction was done with 20 min for each frame (0–20, 20–40, 40–60, and 60–80 min). Subsequently, the four frames of DICOM file were converted into an image file (.img) by MRI conversion (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, USA). Then, the four frames in the image file were rendered from discrete time to continuous time using *ana75_2m.mat* (see Figure 4) [19], which was written in a computer language to run on MATLAB_R2016b program (MathWorks, Inc., Massachusetts, USA). Following the main form of PET image reconstruction with 4 separated frames (0–20, 20–40, 40–60, and 60–80 min), *ana75_2m.mat* (shown as supplementary material is available online at stacks.iop.org/JPCO/3/075011/mmedia) was constructed to render all PET images in the continuous time form of imaging (0–90 min) as MATLAB file (*fmridata.mat*). The



fmridata.mat contained data of radiopharmaceutical quantity and interval time, but none of the observed brain position.

2.4.2. ROIs

The regions of interest (ROIs) should be required for the observation of brain position to specify any correlations among them by manual or automatic methods. In this study, the ROIs were specified by an automatic method to propagate them from a predefined atlas onto the standard space. A previous study provided a well-known atlas with 10 labelled ROIs [14]. THK5351 PET/CT images were applied for the subsequent screening of co-registration with MRI images using PMOD software to draw ROIs. The obtained results of ROIs were represented in Cartesian coordinates (x, y, z). Also, the Anterior commissure was used to set the origin of brain observation (0, 0, 0). The brain positions (10 regions: frontal cortex, fusiform gyrus, inferior temporal cortex, lingual gyrus, middle temporal gyrus, occipital cortex, parahippocampal gyrus, parietal cortex, posterior cingulate, and precuneus) were employed to plot graphs using fmridata.

2.4.3. Graphs representing optimized uptake time of THK5351 PET/CT

After the ROIs were drawn, the selected position in the Cartesian coordinates (x, y, z) was used to plot graphs showing the relationship between the quantitative uptake and the interval time by MATLAB_R2016b. The graphs demonstrated the quantitative uptake of the impulse response of ^{18}F -THK5351 relative to the time series for the optimized uptake time of the radioactive tracer PET/CT. In this process, the position of ROIs (x, y, z) and fmridata.mat were considered to plot graphs using MATLAB code.

```
load fmridata.mat → file of quantitative uptake from four frames of images
```

```
ts = zeros(1, 4); → indication of data from frame 1 to frame 4
```

```
ts(:) = fmridata(X, Y, Z, t); → indication of data of quantitative uptake in area of interest for the entire time
```

```
plot (ts) → plotting graphs
```

Graphs representing the optimized uptake time for PET/CT were obtained. Figure 5 showed the experimental process.

2.5. Statistical analysis

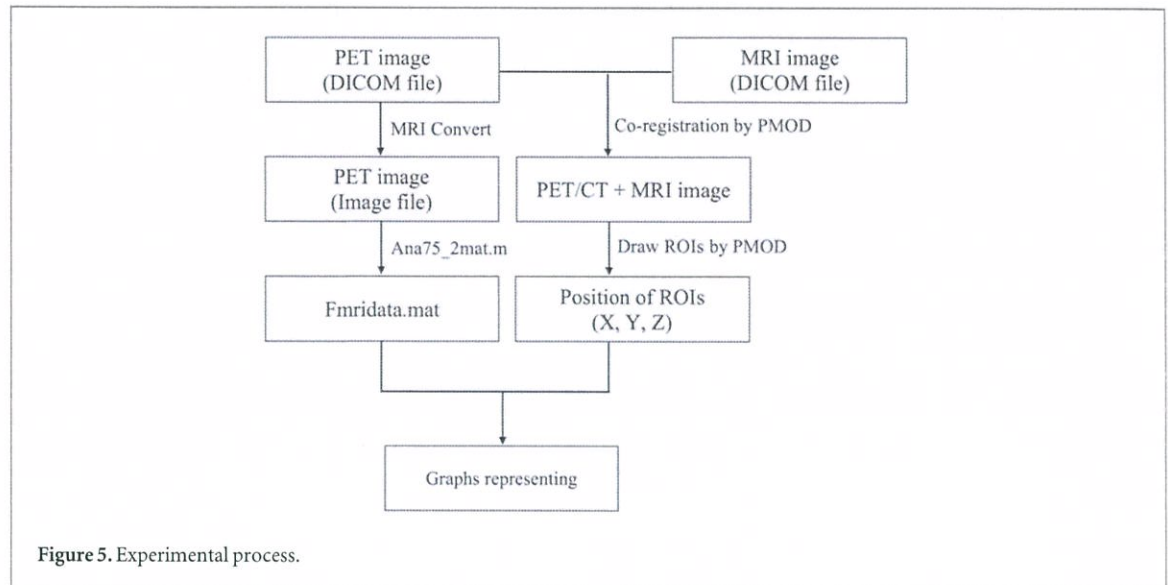
Bonferroni correction coefficients were used to understand the relationship between the subject groups and AD dementia. Whereas, 95% confidence intervals were reported where appropriate, with p-values less than 0.05 considered as statistical significance. All statistical analyses were conducted using PASW statistics 23 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results and discussion

3.1. Clinical PET study subjects

All subjects passed the MoCA Thai version test with the average score of 28. After the head first supine THK5351 PET/CT, SUVR was obtained as summarized in table 1. The MoCA was used as a criterion to distinguish abnormal and normal samples. Table 1 demonstrated the values of ROIs for group differences in SUVR 40–60 min between the AD groups in Lockhart's research [14] and the subject groups (Thai population).

Table 1 listed the values for all investigated ROIs. A significant ($p < 0.05$) group difference was generally observed in temporoparietal regions. The accumulated tau protein in large amount reference position was

**Table 1.** Values of ROIs for group differences in SUVR 40–60 min.

ROI	AD mean [14]	PP mean	p value
Anterior cingulate	1.89	1.76	=0.005 ^a
Brainstem	1.95	1.85	=0.006 ^a
Caudate nucleus	2.44	1.68	<0.001 ^b
Eroded white matter	1.82	1.73	=0.007 ^a
Entorhinal cortex	2.06	2.00	=0.92
Frontal cortex	1.48	1.45	=0.68 ^a
Fusiform gyrus	1.89	1.67	<0.001 ^b
Hippocampus	2.48	2.37	=0.20 ^a
Inferior temporal cortex	1.95	1.53	<0.001 ^b
Lingual gyrus	1.51	1.30	<0.001 ^b
Middle temporal gyrus	1.91	1.57	<0.001 ^b
Occipital cortex	1.41	1.32	<0.001 ^b
Pallidum	3.66	3.31	<0.001 ^b
Parahippocampal gyrus	1.9	1.65	<0.001 ^b
Parietal cortex	1.65	1.35	<0.001 ^b
Posterior cingulate	1.93	1.61	<0.001 ^b
Putamen	2.96	2.65	<0.001 ^b
Thalamus	2.83	2.40	<0.001 ^b

Key: AD, Alzheimer's disease; PP, Participants.

^a $p < 0.05$

^b $p < 0.001$

changed to pons or thalamus regions. SUVR was used for quantitative analysis and calculated as the uptake ratio of the radioactive tracer between the cortical region and the cerebellum. Lockhart *et al* [14] showed that the most precise diagnosis area to distinguish AD patients from normal population was the inferior temporal lobe of SUVR > 1.68 (100%).

3.2. Image processing

The MR images were used in the subsequent screening of co-registration with PET images by PMOD software for the drawn ROIs. The position of ROIs in the Cartesian coordinates was (X, Y, Z). The brain positions (10 regions) observed in the Cartesian coordinates were listed in table 2.

3.3. Graphs representing imaging time

A graph of the relationship between the radiopharmaceutical uptake quantity in the brain and the interval time for 10 regions was obtained from the results of ROI positions using fmridata.mat. As shown in figures 6(a)–(j),

Table 2. Position of brain observation in Cartesian coordinates.

Region	Brain position (x, y, z)
Anterior commissure (set origin)	(0, 0, 0)
Frontal cortex	(85, 92, 48)
Fusiform gyrus	(97, 74, 30)
Inferior temporal cortex	(80, 67, 16)
Lingual gyrus	(82, 88, 33)
Middle temporal gyrus	(70, 76, 35)
Occipital cortex	(82, 81, 21)
Parahippocampal gyrus	(92, 78, 30)
Parietal cortex	(82, 65, 58)
Posterior cingulate	(85, 93, 47)
Precuneus	(82, 88, 59)

the radiopharmaceutical uptake quantities were demonstrated for different brain regions. The optimized uptake time was measured after averaging all graphs.

The impulse response of 10 regions from the graphs was used to obtain the average information. Equation (1) was employed to determine the average graphs. This was implemented as MATLAB code, as shown in figure 7.

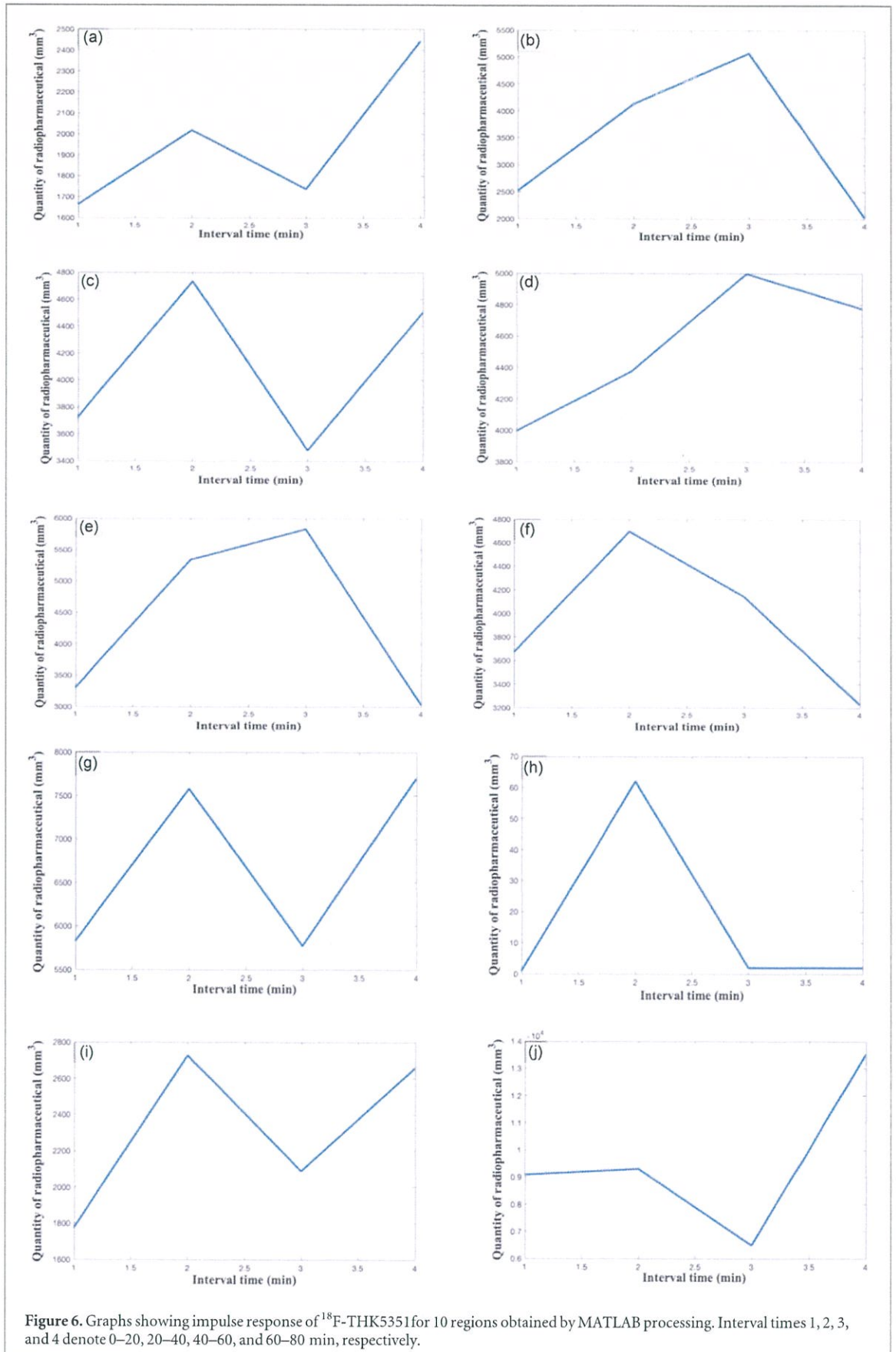
$$\frac{fmrdata_1 + fmrdata_2 + fmrdata_3 + \dots + fmrdata_{10}}{10} \quad (1)$$

The main peak corresponding to the radiopharmaceutical uptake quantity was approximately located at an interval time of 3. Whereas, a shoulder indicating an increase and a decrease in the radiopharmaceutical uptake quantity was observed at interval times of 2 and 4, respectively. This increasing and decreasing trend was attributed to the fact that the uptake of the minute amounts of the radioactive tracer still occurred in the brain. Figure 7 illustrated the average impulse response of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population. During the interval times of 2 and 4, the radiopharmaceutical uptake quantity in the brain increased from the interval time of 2 to the interval time of 3 (main peak) before a decrease at an interval time of 4. This main peak was applied as the optimized uptake time for the radiopharmaceutical. Consequently, the optimized uptake time for ^{18}F -THK5351 PET/CT was between 40 and 60 min. Following this optimized uptake time, data could be confirmed with images from the Syngo-via program (Siemens Healthcare GmbH) (figure 8).

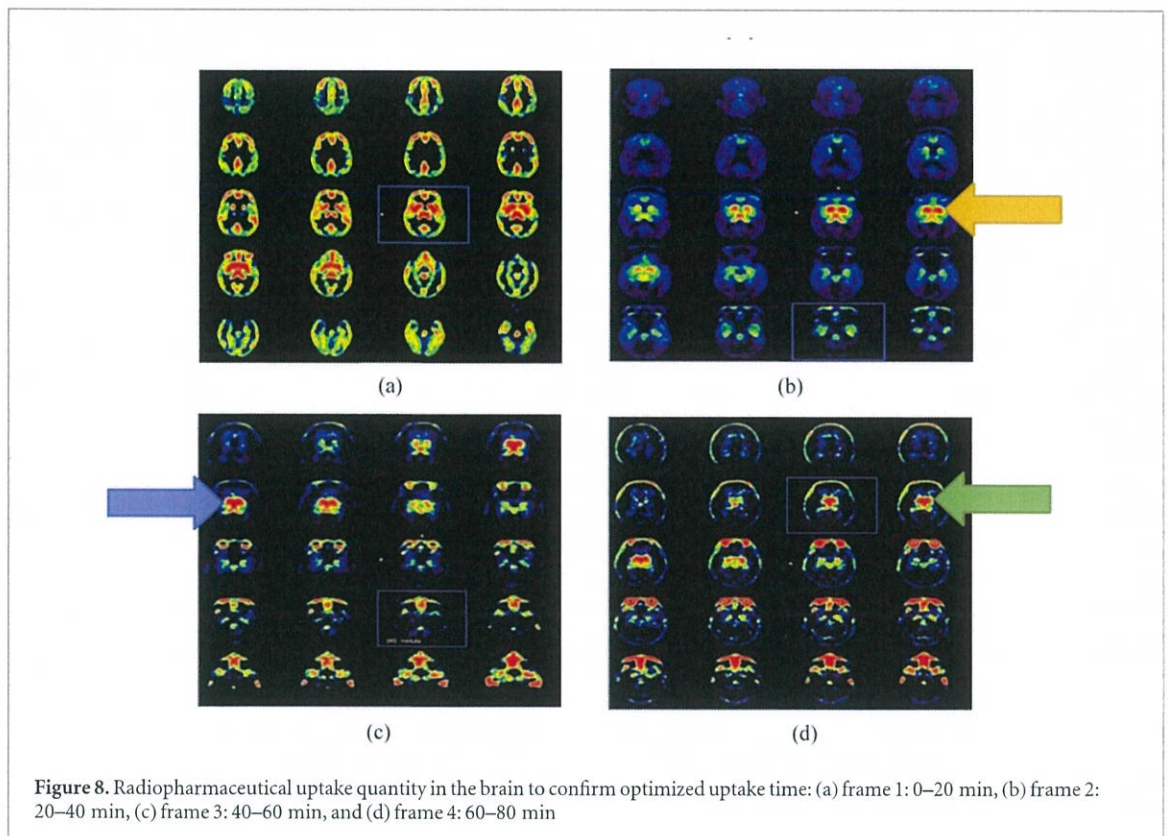
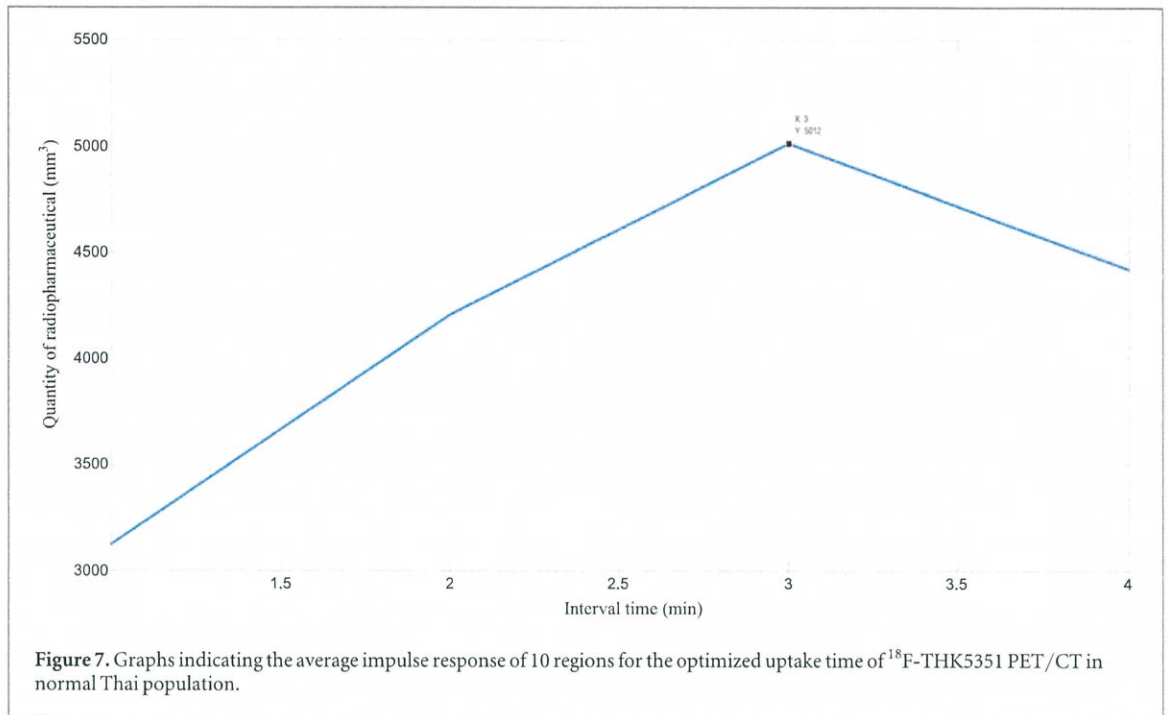
To confirm, we further verified the quantitative uptake in the thalamus region [20, 21]. Figure 8 demonstrated the quantitative uptake of ^{18}F -THK5351 in the thalamus region after the radioactive tracer was injected intravenously. The distribution of ^{18}F -THK5351 looked uniform in the thalamus region (denoted by yellow, blue, and green arrows in figure 8). The additional time in the thalamus region resulted in the uniformity of this region. A comparison from frames 2 to 4 showed the quantitative uptake clusters. A size-dependent effect was noted in the Thalamus region. The additional amount of ^{18}F -THK5351 seemed to increase the cluster aggregation from frames 2 to 3 (figures 8(b) and (c)), then gradually decreased to the same in frame 4 (figure 8(d)).

Figure 8(a) illustrated the frames of images after THK5351 was injected for 20 min (frame 1), with a perfusion-like distribution of the radiopharmaceutical following the cortical and the subcortical uptake. As for the brain, the SUV at 20 min after the injection was highest in the striatum. The ^{18}F -labeled radiopharmaceutical washed out quickly from most of the brain regions, or 20 min after injection. The principle of tracer kinetic modelling was used to assess the cerebral microvasculature, so called perfusion imaging. This quantitative uptake was higher than the normal brain tissue and tended to be at lower volume. The degradation and remodelling of extracellular matrix macromolecules led to the loss of blood-brain barrier (BBB) integrity [22]. In the late phase (after 60 min), no definite uptake or retention of radioactive tracer activity was noted in the brain, except for blood-pool activity in the internal carotid artery. Thus, the contrast enhancement was suitable for diagnosis (figures 8(b)–(d)).

The optimized uptake time data were compared to those by Hsiao *et al*, of which a prominent uptake occurred at 60 min after injection [23]. Whilst, Lockhart *et al* confirmed 40–60 min to be an optimal time window for SUVR analysis of THK5351 PET data [14]. These results indicated that the optimized uptake time was 40–60 min could be the optimal uptake time for the normal brain and close to the results by Hsiao *et al* and Lockhart. However, the data were varied due to the differences of brain characteristics among population



in each region of the world. The criteria to select the optimal uptake time of ¹⁸F-THK5351 was the amount of radiopharmaceuticals in an average impulse response of 10 regions in a macro-area related to the target binding of the brain. The data could be confirmed by the contrast enhancement in figure 8.



4. Conclusion

The optimized uptake time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in the brain of normal Thai population can be investigated by the graphs of relationship between the radiopharmaceutical uptake quantity and the interval time. The graphs yields the optimized uptake time at an interval time of 3, i.e., 40–60 min.

Acknowledgments

We would like to thank Chulabhorn Hospital, Chulabhorn Royal Academy and King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang for the funding support towards the accomplishment of this study. We also sincerely convey our special thanks to University of Tohoku, Sendai, Japan, for the provision of THK precursor in this study. Finally, we specially thank Prof Eyal Mishani, PhD, Director of Cyclotron/ Radiochemistry Unit, Department of Nuclear Medicine, Hadssah Medical Center, Israel, as the visiting professor and consultant for our radiotracer production at National Cyclotron and PET Center, Bangkok, Thailand. This paper was based in part on the paper titled 'The optimized uptake time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population,' Proc. SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI, 106852 A (2018) [doi:10.1117/12.2303399].

Disclosures

The study was approved by Chulabhorn Institutional Review Board and the written informed consent was obtained from all subjects (Project code: 050/2560). There was no financial conflict of interest. The authors had no relevant financial interest in this article and no potential conflicts of interest to declare.

ORCID iDs

Pachara Thonglim  <https://orcid.org/0000-0002-0511-0597>

References

- [1] Arriagada P V *et al* 1992 Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease *Neurology*. **42** 631–9
- [2] Alonso A *et al* 2001 Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98** 6923–8
- [3] Braak H and Braak E 1994 Neuropathological staging of Alzheimer-related changes *Acta Neuropathol (Berl)*. **82** 239–59
- [4] Braak E, Braak H and Mandelkow E M 1994 A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads *Acta Neuropathol (Berl)*. **87** 554–67
- [5] Braak H *et al* 2006 Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry *Acta Neuropathol (Berl)*. **112** 389–404
- [6] Delacourte A *et al* 1999 The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease *Neurology* **52** 1158–65
- [7] Guillozet LA, Weintraub S, Mash S D and Mesulam M M 2003 Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment *Arch. Neurol.* **60** 729–36
- [8] Thompson P W *et al* 2009 Interaction of the amyloid imaging tracer FDDNP with hallmark Alzheimer's disease pathologies *J. Neurochem.* **109** 623–30
- [9] Chien D T *et al* 2014 Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808 *J. Alzheimers Dis.* **38** 171–84
- [10] Villemagne V L *et al* 2014 *In vivo* evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41** 816–26
- [11] Betthausen T J *et al* 2017 *In vivo* comparison of tau radioligands ^{18}F -THK-5351 and ^{18}F -THK-5317 *J. Nucl. Med.* **58** 996–1002
- [12] Harada R *et al* 2015 [^{18}F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 1052–61
- [13] Wilcock K G and Esiri M M 1982 Plaques, tangles and dementia: a quantitative study *J. Neurol. Sci.* **56** 343–56
- [14] Lockhart S N *et al* 2016 Dynamic PET measures of tau accumulation in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients measured using [^{18}F]THK-5351 *PLoS One* **11** e0158460
- [15] Blau M, Ganatra R and Bender M 1972 ^{18}F -fluoride for bone imaging *Semin. Nucl. Med.* **2** 31–7
- [16] Klempt E, Batty C and Richard M J 2005 The antineutron–neutron interaction at low energy: annihilation dynamics *Phys. Rep.* **413** 197–317
- [17] Chen B *et al* 1992 Neutron yields and angular distributions produced in antiproton annihilation at rest in uranium *Phys. Rev. C: Nucl. Phys.* **45** 2332–7
- [18] Grant D F *et al* 2007 Skeletal PET with ^{18}F -fluoride: applying new technology to an old tracer *J. Nucl. Med.* **49** 68–78
- [19] Thonglim P *et al* 2018 The optimized time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population *Proc. SPIE 10685* Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI
- [20] Villemagne V L and Okamura N 2016 Tau imaging in the study of aging, Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions *Curr. Opin. Neurobiol.* **36** 43–51
- [21] Okamura N *et al* 2016 Advances in the development of tau PET radiotracers and their clinical applications *Ageing Res. Rev.* **30** 107–13
- [22] Rosen R B *et al* 1990 Perfusion imaging with NMR contrast agents *Magn. Reson. Med.* **14** 249–65
- [23] Hsiao I-T *et al* 2017 Biodistribution and radiation dosimetry for the tau tracer ^{18}F -THK-5351 in healthy human subjects *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **58** 1498–503

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นายเพชร ทองลิ่ม
วัน เดือน ปีเกิด	22 สิงหาคม 2537
ที่อยู่ปัจจุบัน	123/301 หมู่บ้านเพอร์เฟคพาร์คบางบัวทอง ตำบลบางบัวทอง อำเภอบางบัวทอง จังหวัดนนทบุรี 11110
ประวัติการศึกษา	2560 วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขา ฟิสิกส์ประยุกต์ เกรดเฉลี่ย 3.19 สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ทุนการศึกษาที่ได้รับ	1. ทุนอุดหนุนการศึกษาในระดับบัณฑิตศึกษาของคณะวิทยาศาสตร์ สจล. 2. Student Travel Grants for Conferences and workshop meeting SPIE Optics & Photonics San Diego, California 2016 3. Student Travel Grants for SPIE Photonic Europe, Strasbourg, France 2018
ผลงานทางวิชาการ	1. Thonglim P., Sirivichai M., Thanjai O. and Locharoentat K. (2018). Removal of metals using a ZnO/Au composite under visible-light illumination. Ukr. J. Phys. Opt., 19(1): 60-68 2. Thonglim P., Sungkarat W., Chotipanich C., Somphonsane R., Phoemphoonthanyakit S., etal. The optimized Time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai population.Proceeding of SPIE Vol.10685, 106852A. 2018; SPIE Digital Library.doi10.1117/12.2303399. 3. Thonglim P., Chotipanich, C., Iamsa-Art, C., Jantarato, A., Buranasiri, P. Surface of quantitative uptake value of radiopharmaceutical PET/CT in normal Thai population. Proceedings Volume 10868, Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVII; 108681I. 2019 4. Thonglim P, Chotipanich C, Buranasiri P. Optimized uptake time of ^{18}F -THK5351 PET/CT in normal Thai brain. J. Phys. Commun. 3 075011 2019