



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## FARMAKOKINETICKÉ MODELOVÁNÍ V POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFII

PHARMACOKINETIC MODELLING IN POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

### BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Lenka Čaňková

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Mézl, Ph.D.

BRNO 2023

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Lenka Čaňková

**ID:** 221504

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2022/23

**NÁZEV TÉMATU:**

## Farmakokinetické modelování v pozitronové emisní tomografii

### POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s principy farmakokinetických modelů, farmakokinetickými veličinami a popište základní modely pro různá podání léčiv. 2) Proveďte rešerši modelů využívaných v pozitronové emisní tomografii (PET). Zaměřte se především na modely pro 18-FDG v různých tkáních. 3) V rámci praktického ověření nasimulujte ve vhodném prostředí chování vybraného radiofarmaka. 4) Práci rozšiřte o další modely, které se využívají v oblasti PET zobrazovacích systémů. 5) Proveďte na dostupných datových sadách zpětný odhad parametrů modelů pro určení kvantitativních veličin (např. průtok, objem krve, aj.). 6) Proveďte diskuzi realizovaných modelů a možnosti dalšího rozšíření práce.

### DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] MORRIS, EVAN D., CHRISTOPHER J. ENDRES, KATHLEEN C. SCHMIDT, BRADLEY T. CHRISTIAN, RAYMOND F. MUZIC a RONALD E. FISHER. Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography. Emission Tomography. Elsevier, 2004, 2004, s. 499-540. ISBN 9780127444826. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012744482-6.50026-0

[2] LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. Color atlas of pharmacology. Fifth edition. Ilustroval Jürgen WIRTH, přeložil Detlev BIEGER. Stuttgart: Thieme, [2018]. Flexibook. ISBN 978313241 0657.

**Termín zadání:** 6.2.2023

**Termín odevzdání:** 29.5.2023

**Vedoucí práce:** Ing. Martin Mézl, Ph.D.

**doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

### UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce se zabývá farmakokinetickým kompartmentovým modelováním v pozitronové emisní tomografii. Obsahuje popis základních farmakokinetických veličin a modelů. Jsou zde teoreticky rozvedeny modely pro vybraná radiofarmaka. Bylo provedeno simulování různých orgánů v prostředí Simulink pro radiofarmakum 18F-FDG. Byl vytvořen model pro částí mozku pro radiofarmakum [11C]-PS13. Byl proveden odhad konstant a optimalizace modelů na základě reálných dat. Následně byly vykresleny a popsány grafy koncentrací radiofarmaka v závislosti na čase.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Farmakokinetika, radiofarmakum, model, simulace, optimalizace

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis deals with pharmacokinetic compartmental modelling in positron emission tomography. It includes a description of the basic pharmacokinetic variables and models. Models for selected radiopharmaceuticals are theoretically developed. Simulations of different organs in the Simulink environment have been performed for the radiopharmaceutical 18F-FDG. A brain slice model for the radiopharmaceutical [11C]-PS13 was created. Estimation of constants and optimization of models based on real data was performed. Subsequently, graphs of radiopharmaceutical concentrations as a function of time were plotted and described.

## **KEYWORDS**

Pharmacokinetics, radiopharmaceutical, model, simulation, optimization

ČAŇKOVÁ, Lenka. *Farmakokinetické modelování v pozitronové emisní tomografii*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2023, 67 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: Ing. Martin Mézl, Ph.D.

## Prohlášení autora o původnosti díla

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Lenka Čaňková
<b>VUT ID autora:</b>	221504
<b>Typ práce:</b>	Bakalářská práce
<b>Akademický rok:</b>	2022/23
<b>Téma závěrečné práce:</b>	Farmakokinetické modelování v pozitronové emisní tomografii

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autorky\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Martinu Mězlovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, ochotu, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

# Obsah

Úvod	11
<b>1 Farmakokinetika</b>	<b>12</b>
1.1 Fáze průchodu farmaka organismem	12
1.1.1 Absorpce	12
1.1.2 Distribuce	13
1.1.3 Eliminace	14
1.2 Farmakokinetické veličiny	14
1.2.1 Primární veličiny	14
1.2.2 Sekundární veličiny	15
<b>2 Základní farmakokinetické modely</b>	<b>17</b>
2.1 Kompartmentová analýza	17
2.2 Jednokompartmentové modely	17
2.2.1 Intravenózní injekce	18
2.2.2 Intravenózní infuze	19
2.2.3 Pravidelné dávkování	19
2.3 Dvoukompartmentové modely	20
2.4 Vícekompartmentové modely	20
<b>3 Farmakokinetické modely používané v PET</b>	<b>23</b>
3.1 Radiofarmakum [18F]-fluorodeoxyglukóza	23
3.1.1 Krevní oběh	24
3.1.2 Mozek	25
3.1.3 Ledviny	27
3.1.4 Játra	28
3.2 Radiofarmakum [68Ga]-DOTATOC	29
3.3 Radiofarmakum [11C]-5-hydroxy-L-tryptofan	30
3.4 Radiofarmakum 2-[11C]thymidin	31
3.5 Radiofarmakum 124I/131I-CLR1404	33
3.6 Radiofarmakum ABY-025	36
3.7 Radiofarmakum [18F]-fluormethylcholin	37
3.8 Radiofarmakum [11C]PS13	38
<b>4 Simulace modelů v prostředí Simulink</b>	<b>40</b>
4.1 Model mozku pro 18F-FDG	40
4.2 Model ledvin pro 18F-FDG	43
4.3 Model jater pro 18F-FDG	45

<b>5 Simulace modelů pro radiofarmakum</b>	
<b>[11C]PS13</b>	<b>47</b>
5.1 Datová sada a výběr subjektů . . . . .	47
5.1.1 Zpracování datové sady a vykreslení grafů . . . . .	48
5.2 Farmakokinetický model . . . . .	51
5.3 Zpětný odhad parametrů . . . . .	52
5.3.1 Porovnávání . . . . .	53
5.3.2 Optimalizace parametrů . . . . .	53
5.4 Výsledky . . . . .	53
5.5 Zhodnocení výsledků a diskuze . . . . .	59
5.5.1 Porovnání grafů . . . . .	59
5.5.2 Výsledné optimalizované konstanty . . . . .	59
5.5.3 Kvantitativní veličiny . . . . .	60
<b>Závěr</b>	<b>61</b>
<b>Literatura</b>	<b>63</b>
<b>Seznam symbolů a zkratk</b>	<b>66</b>
<b>6 Elektronická příloha</b>	<b>67</b>



# Seznam obrázků

1.1	Časové průběhy koncentrace farmaka pro různá podání . . . . .	13
1.2	Plocha pod křivkou AUC . . . . .	16
2.1	Jednokompartmentový model lidského těla . . . . .	17
2.2	Graf závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase pro intravenózní injekci . . . . .	18
2.3	Graf závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase pro intravenózní infuzi . . . . .	19
2.4	Graf závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase pro pravidelné dávkování . . . . .	20
2.5	Dvoukompartmentový model trávicí trakt - krevní plazma . . . . .	21
2.6	Graf závislosti množství farmaka v trávicím traktu na čase pro pravidelné perorální dávkování . . . . .	21
2.7	Graf závislosti množství farmaka v krevní plazmě na čase pro pravidelné perorální dávkování . . . . .	22
3.1	Chemická struktura 18F-FDG . . . . .	23
3.2	Model pro pronikání 18F-FDG z krve do tkáně a naopak . . . . .	24
3.3	Model pro pronikání 18F-FDG z krve do tkáně s ohledem na tok krve . . . . .	25
3.4	Model mozkové tkáně pro 18F-FDG . . . . .	26
3.5	Tříkompartmentový model pro vylučování 18F-FDG ledvinami . . . . .	27
3.6	Standardní model jaterního voxelu . . . . .	28
3.7	Chemická struktura [68Ga]-DOTATOC . . . . .	29
3.8	Kompartmentový model pro radiofarmakum [68Ga]-DOTATOC . . . . .	30
3.9	Chemická struktura 5-hydroxy-L-tryptofanu . . . . .	30
3.10	Chemická struktura 2-11C-TdR . . . . .	32
3.11	Kompartmentový model pro 2-11C-TdR . . . . .	33
3.12	Základní modely pro 124I/131I-CLR1404 . . . . .	34
3.13	Celotělový kompartmentový model pro 124I/131I-CLR1404 . . . . .	35
3.14	Kompartmentový model pro ABY-025 . . . . .	36
3.15	Chemická struktura 18F-fluorocholinu . . . . .	37
3.16	Chemická struktura radiofarmaka [11C]PS13 . . . . .	38
3.17	Závislosti koncentrace aktivity radiofarmaka na čase reprezentativního pacienta a modelované grafy pomocí jedno- a dvoutkáňových kompartmentových modelů (pro srovnání) . . . . .	39
4.1	Graf koncentrace 18F-FDG v krevní plazmě . . . . .	41
4.2	Grafy koncentrací 18F-FDG v šedé a bílé hmotě mozkové . . . . .	41
4.3	Model mozku pro 18F-FDG v prostředí Simulink . . . . .	42
4.4	Model ledvin pro 18F-FDG v prostředí Simulink . . . . .	43

4.5	Graf koncentrace 18F-FDG v ledvinách - pacient 1 . . . . .	44
4.6	Graf koncentrace 18F-FDG v ledvinách - pacient 2 . . . . .	44
4.7	Graf koncentrace 18F-FDG v ledvinách - pacient 3 . . . . .	44
4.8	Graf koncentrace 18F-FDG ve dvou jaterních intracelulárních prostředí . . . . .	45
4.9	Model jater pro 18F-FDG v prostředí Simulink . . . . .	46
5.1	Zobrazení výsledků ve třech rovinách . . . . .	48
5.2	Graf závislosti koncentrace [11C]PS13 na čase pro subjekt sub-PS19 .	49
5.3	Graf závislosti koncentrace [11C]PS13 na čase pro subjekt sub-PS20 .	50
5.4	Graf závislosti koncentrace [11C]PS13 na čase pro subjekt sub-PS27 .	50
5.5	Závislost koncentrace na čase pro všechny tři oblasti zvlášť - subjekt 19	54
5.6	Závislost koncentrace na čase reálných dat - subjekt 19 . . . . .	55
5.7	Závislost koncentrace na čase modelů - subjekt 19 . . . . .	55
5.8	Závislost koncentrace na čase pro všechny tři oblasti zvlášť - subjekt 20	56
5.9	Závislost koncentrace na čase reálných dat - subjekt 20 . . . . .	56
5.10	Závislost koncentrace na čase modelů - subjekt 20 . . . . .	57
5.11	Závislost koncentrace na čase pro všechny tři oblasti zvlášť - subjekt 27	57
5.12	Závislost koncentrace na čase reálných dat - subjekt 27 . . . . .	58
5.13	Závislost koncentrace na čase modelů - subjekt 27 . . . . .	58

# Úvod

Farmakokinetika a farmakokinetické modelování je v posledních letech oblastí velkého zájmu zejména z důvodu sledování distribuce léčiv a optimalizace jejich použití. Farmakokinetické modelování spojené s pozitronovou emisní tomografií přináší náhled na distribuci radiofarmak v různých částech lidského těla a lze tímto způsobem studovat například perfuzi orgánů a dozimetrii různých radiofarmak. Pomocí farmakokinetických modelů a pozitronové emisní tomografie lze také dobře plánovat radioterapii s výrazným snížením radiační zátěže pro pacienty.

Účelem této práce je nastínění základního úvodu do farmakokinetiky. Součástí je popis základních farmakokinetických veličin, základních farmakokinetických modelů a jejich primární využití. Práce je dále zaměřena na radiofarmaka využívaná v pozitronové emisní tomografii a na popis základních modelů pro tyto látky. Hlavním cílem je odsimulování vybraných modelů a následně zpětný odhad parametrů na základě optimalizace pomocí reálných dat.

V první kapitole bude nastíněn úvod do farmakokinetiky s popisem základních farmakokinetických veličin. Druhá kapitola bude obsahovat popis základních farmakokinetických modelů a jejich využití. Tyto základní modely jsou poté použity k vytvoření komplexnějších modelů pro určité využití. Třetí kapitola práce obsahuje popis farmakokinetických modelů pro nejvyužívanější radiofarmaka v PET a ve čtvrté kapitole bude následně část těchto modelů odsimulována v prostředí Simulink programu MATLAB. V páté kapitole bude proveden zpětný odhad parametrů vybraného modelu na základě dostupných dat z pozitronové emisní tomografie pomocí algoritmu v programu MATLAB.

# 1 Farmakokinetika

Farmakokinetika je oblast farmakologie, která se zabývá studiem časového průběhu absorpce, distribuce a eliminace farmaka v organismu po jeho podání. Každé farmakum je určeno k jinému účelu, je distribuováno do různých částí těla a do různých tkání různou rychlostí. Stejně tak je každé farmakum různými procesy transformováno a eliminováno z organismu ven. Farmakokinetika může být využita pro zkoumání prokrvení orgánů, nebo ke studiu distribuce jiných látek v organismu, např. toxinů, živin atd.[1][3]

## 1.1 Fáze průchodu farmaka organismem

Farmaka mohou být do lidského organismu podána různými způsoby. Tyto způsoby budou dále rozvedeny.

Prvním způsobem je intravenózní podání, tzn. podání přímo do krevního oběhu. Při intravenózním podání je také rozlišeno, zda se jedná o okamžitou aplikaci celé dávky farmaka, v tomto případě by se jednalo o injekční podání, nebo zda se jedná o dlouhodobou aplikaci a tehdy by se jednalo o infuzi. V případě intravenózního podání se jedná o přímou cestu krevním oběhem až k receptorům.[3]

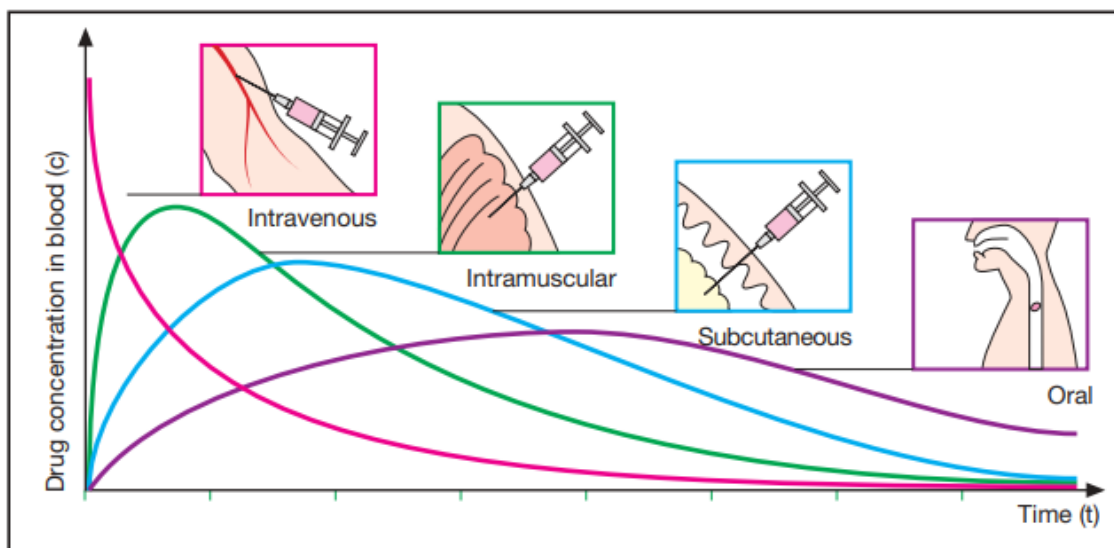
Dalším způsobem může být perorální (ústí), subkutánní (pod kůží), intramuskulární (do svalů), transdermální (na kůži) nebo inhalační (vdechnutím) podání farmaka. V těchto případech není cesta farmaka k příslušným tkáním a receptorům přímá, ale dochází k resorpci do krve a poté se dostává krevním oběhem k příslušným receptorům a cílovým místům. Při tomto procesu dochází k určitým časovým i koncentračním ztrátám farmaka.[3]

Na obrázku 1.1 jsou znázorněny grafy časových průběhů koncentrace pro základní podání farmaka do organismu pacienta.

### 1.1.1 Absorpce

Farmakum se dostává z místa podání do krve. Tento proces vyplývá z faktu, že množství farmaka přesunutého za jednotku času závisí na koncentračním gradientu mezi dvěma částmi těla, resp. mezi dvěma tělesnými kompartmenty. Tento poznatek vychází z Fickova zákona. Dle způsobu podání se poté z určité části těla dostává farmakum do krve a krevním oběhem k místu určení.[1][2]

Příkladem může být podání perorálně. Farmakum takto podané by mělo být minimálně citlivé na trávicí enzymy, aby nebylo degradováno a nedocházelo k jeho velkým ztrátám. Z trávicího traktu se poté přes střevní sliznici absorbuje. Ve střevě



Obr. 1.1: Časové průběhy koncentrace farmaka pro různá podání, převzato z [1]

je nejprve koncentrace farmaka vysoká, a proto přechází do krve, kde je koncentrace nízká, nebo nulová.[2]

Při aplikaci intravenózně je tato fáze přeskočena a dochází rovnou k distribuci farmaka krevním oběhem k cílové tkáni. Na obrázku 1.1 stav koncentrace v čase po intravenózním podání znázorňuje graf růžové barvy, kde je vidět, že při podání je koncentrace nejvyšší, resp. maximální, a postupem času se snižuje.

## 1.1.2 Distribuce

Rozvedení farmaka do cílových tkání pomocí krevního oběhu. Potom co se farmakum dostane do krve, je zanedbáván čas, který je potřebný k rozvodu farmaka k cílové tkáni. Krevní systém se ve většině případů bere jako uzavřený homogenní systém, kde nedochází k časovým ztrátám. V reálném organismu tohoto faktu není dosaženo, ale ve farmakokinetice bývá takto kompartment krevního oběhu zjednodušen.

Přijímání farmaka různými cílovými tkáněmi a orgány je závislé na rychlosti průtoku krve v dané tkáni a také na chemických vlastnostech podaného farmaka. Například do mozku se dostane mnohem více farmaka, protože je velice dobře prokrvený. Vstřebávání v cílové tkáni má za následek pokles koncentrace v krvi. Tímto procesem se snižuje koncentrační gradient mezi tkání a krevním oběhem a rychlost vstřebávání farmaka se snižuje.[1]

### 1.1.3 Eliminace

Každá tkáň jinak reaguje na zvolené farmakum a jinak je schopná jej metabolizovat a eliminovat. Eliminace farmaka z organismu probíhá nejvíce skrze játra a ledviny. Při eliminaci ledvinami se uplatňuje glomerulární filtrace, na které také závisí rychlost eliminace. Klesající koncentrace farmaka v krvi má za následek snižování množství přefiltrovaného léčiva za jednotku času.[1]

Dalším eliminačním procesem je biotransformace farmaka v játrech. V malé míře může být farmakum částečně vylučováno potem, dechem nebo stolicí.[1]

## 1.2 Farmakokinetické veličiny

Farmakokinetické procesy je možno popsat základními veličinami. Tyto veličiny se dělí na primární a sekundární, podle toho, co popisují a jak jsou definovány.

### 1.2.1 Primární veličiny

Primární farmakokinetické veličiny popisují základní procesy, které je možno doložit funkcemi v organismu. Primární veličiny jsou popsány například pomocí koncentrace farmaka, průtoku krve atd.

**Clearance**  $CL$  má snahu popsat, do jaké míry je organismus schopný podané farmakum eliminovat. Je to veličina popisující pomyslný objem plazmy, který byl zbaven farmaka.

Vzorec pro výpočet clearance [3]:

$$CL = \frac{v_e}{c_p}, \quad (1.1)$$

kde  $v_e$  vyjadřuje rychlost eliminace podaného farmaka a  $c_p$  vyjadřuje koncentraci farmaka v krvi.

Clearance se rozděluje na renální nebo jaterní v závislosti na tom, jestli je farmakum eliminováno ledvinami nebo játry. Pokud je farmakum eliminováno oběma cestami současně, je celková clearance součtem renální a jaterní clearance.[1][2]

**Distribuční objem**  $V_d$  je pomyslný objem, který obsahuje podané farmakum. Distribuční objem je dán poměrem celkového množství farmaka v organismu a jeho koncentrací v krevní plazmě. V největší míře je ovlivněn fyzikálními a chemickými vlastnostmi použitého farmaka.[3]

Vzorec pro výpočet distribučního objemu [3]:

$$V_d = \frac{M_t}{c_p}, \quad (1.2)$$

kde  $M_t$  vyjadřuje celkové množství farmaka v organismu a  $c_p$  vyjadřuje jeho koncentraci v krvi.

Distribuční objem je třeba k výpočtu nasycovací dávky. Nasycovací dávka se využívá k dosažení určité počáteční koncentrace farmaka v krevní plazmě.[3]

Rychlost eliminace  $v_e$  použitou ve vzorci 1.1 je možné také vyjádřit pomocí distribučního objemu  $V_d$  [3]:

$$v_e = kc_p(t)V_d, \quad (1.3)$$

kde  $k$  je rychlostní konstanta eliminace a  $c_p$  je koncentrace farmaka v krvi.

Poté je možné vyjádřit i clearance pomocí rychlostní konstanty  $k$  a distribučního objemu  $V_d$  [3]:

$$CL = kV_d \quad (1.4)$$

## 1.2.2 Sekundární veličiny

Sekundární veličiny jsou odvozené a definované pomocí primárních veličin.

**Biologický poločas eliminace**  $t_{1/2}$  je veličina, která definuje čas potřebný ke snížení koncentrace farmaka ve tkáni, kde je měřena (např. v plazmě) na polovinu počáteční dávky, znázorněno na obrázku 2.2. Eliminační procesy jsou exponenciální. Biologický poločas eliminace souvisí s rychlostní konstantou eliminace  $k$ . [1]

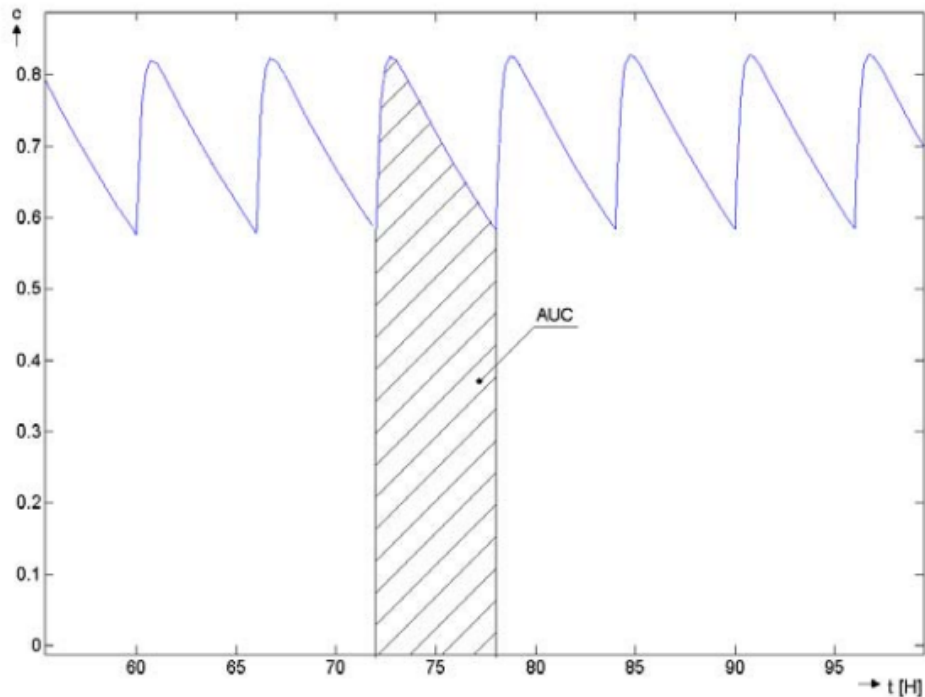
Vzorec pro výpočet biologického poločasu eliminace [3]:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (1.5)$$

Čím je distribuční objem menší, nebo celková clearance větší, tím je biologický poločas eliminace kratší. [1]

**Plocha pod křivkou AUC** (Area Under the Curve). Tuto plochu vymezuje graf závislosti koncentrace podaného farmaka na čase, viz obrázek 1.2. Existují dva různé případy. Prvním je podání farmaka jednorázově. V tomto případě je brána v potaz plocha pod celou křivkou. Druhým případem je pravidelné dávkování farmaka a v tomto případě je uvažována plocha pouze pod jedním dávkovacím cyklem. Plocha pod křivkou nezávisí na způsobu podání farmaka. Lze ji poté využít k výpočtu biologické dostupnosti léčiva. [3]

**Biologická dostupnost**  $F$  udává množství podaného farmaka, které se dostane v nezměněné aktivní podobě do krevního oběhu. Tato veličina je relativní. Biologická dostupnost je bezrozměrná veličina, která je udávána v procentech, tzn. škála hodnot 0-100. Biologická dostupnost závisí na absorpčních schopnostech podaného farmaka. Stoprocentní biologická dostupnost je pro intravenózní podání, pro ostatní způsoby podání farmaka je biologická dostupnost nižší. [3]



Obr. 1.2: Plocha pod křivkou AUC, převzato z [3]

Absolutní biologická dostupnost  $F_{abs}$  je dána poměrem plochy pod křivkou po podání farmaka daným způsobem ( $AUC$ ) a plochy pod křivkou po podání stejné dávky farmaka intravenózně ( $AUC_{i.v.}$ ). [3]

Vzorec pro výpočet absolutní biologické dostupnosti [3]:

$$F_{abs} = \frac{AUC}{AUC_{i.v.}} \quad (1.6)$$

Relativní biologická dostupnost  $F_r$  je vztažena k jinému způsobu podání farmaka než k intravenóznímu podání. [2][3]



## 2 Základní farmakokinetické modely

Farmakokinetické modely jsou matematické modely, které se snaží co nej přesněji popsat a simulovat reálný systém, popř. část systému, kterým postupuje farmakum.

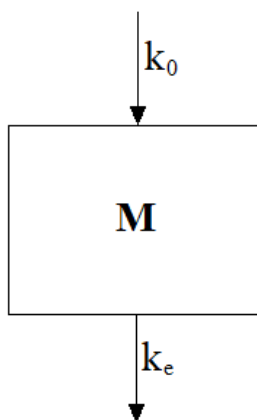
### 2.1 Kompartmentová analýza

Kompartmentová analýza zavádí idealizovaný systém, který představuje určitou část reálného systému, např. ledviny jsou představeny jedním zjednodušeným kompartmentem. Daný kompartment představuje část organismu jako jeden homogenní celek a omezuje se na hlavní a základní funkce popisovaného systému. Dva různé kompartmenty jsou od sebe odděleny membránou s určitými vlastnostmi, skrze kterou farmakum prochází pomocí difúze určitou rychlostí vyjádřenou rychlostními konstantami  $k$ . Základem této analýzy je předpoklad, že farmakum se v kompartmentu homogenně rozptýlí v nekonečně krátkém časovém úseku a lze jej tedy popsat pomocí diferenciálních rovnic. Nejčastěji je uvažována koncentrace a nebo hmotnost farmaka v kompartmentu.

### 2.2 Jednokompartmentové modely

Jednokompartmentové modely idealizují organismus, případně část organismu, do jednoho kompartmentu a co nejvíce zjednodušují jeho základní funkce. Jsou to nej-jednodušší farmakokinetické modely.[3]

Na obrázku 2.1 je znázorněn jako příklad jednokompartmentový model pro distribuci farmaka v celém lidském těle.



Obr. 2.1: Jednokompartmentový model lidského těla, převzato z [3]

Diferenciální rovnice pro stav na obrázku 2.1[3]:

$$\frac{dM(t)}{dt} = k_0 - k_e M(t), \quad (2.1)$$

kde  $k_0$  je rychlost podání farmaka,  $k_e$  je rychlostní konstanta eliminace farmaka a  $M(t)$  představuje lidské tělo jako homogenní objem.

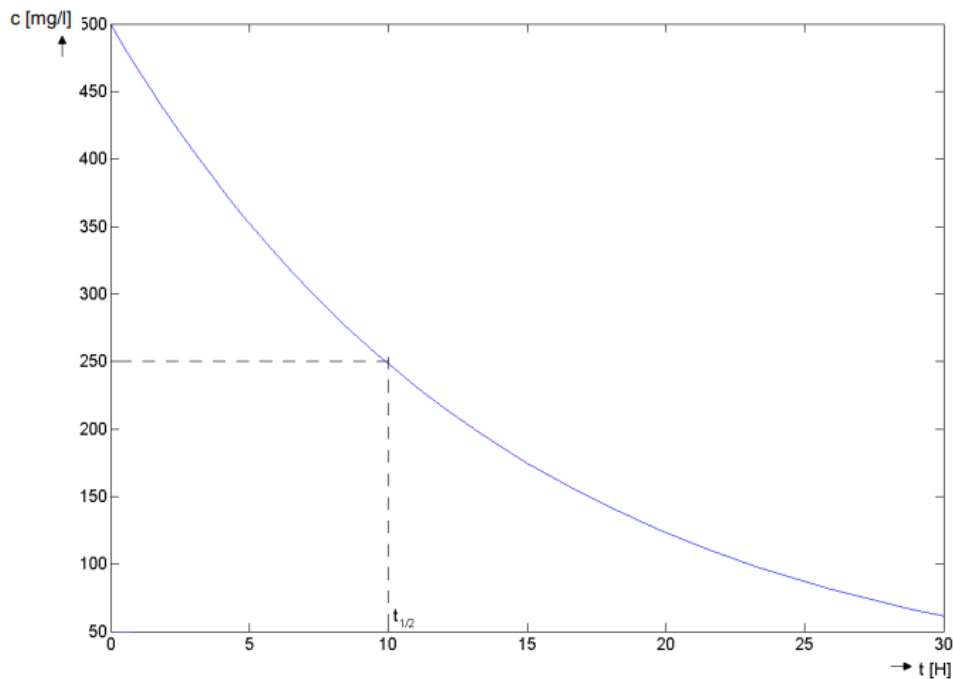
Tyto modely by mohly být využity například při intravenózním podání farmaka, kdy odpadá fáze absorpce a farmakum se tak v podstatě okamžitě dostává k cílovým tkáním. Zanedbává se zde časová prodleva distribuce farmaka.[3]

### 2.2.1 Intravenózní injekce

Intravenózní injekcí je farmakum podáno přímo do krevního oběhu, což má za následek v podstatě okamžité rozvedení farmaka do celého objemu krve. V tomto případě tedy zanedbáváme rychlost podání  $k_0 = 0$ . Po upravení rovnice 2.1 dostáváme rovnici 2.2 [3]:

$$\frac{dM(t)}{dt} = -k_e M(t) \quad (2.2)$$

Na obrázku 2.2 je znázorněn graf koncentrace farmaka v krvi v závislosti na čase s vyznačením biologického poločasu eliminace  $t_{1/2}$ .

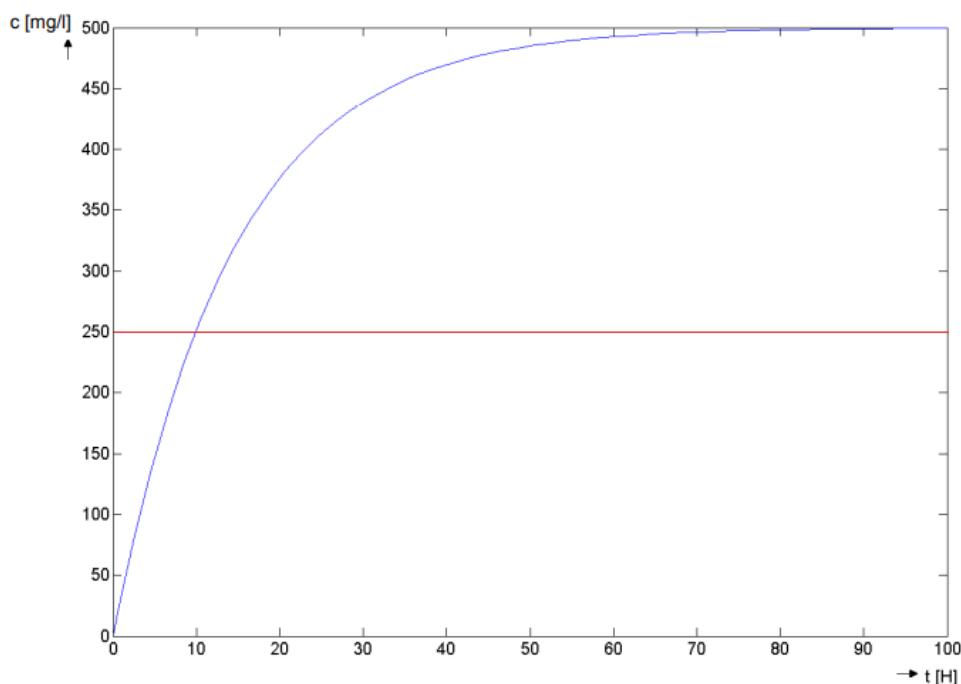


Obr. 2.2: Graf závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase pro intravenózní injekci, převzato z [3]

## 2.2.2 Intravenózní infuze

Intravenózní infuze je dlouhodobé podávání farmaka za účelem dlouhodobého udržení koncentrace v krvi.

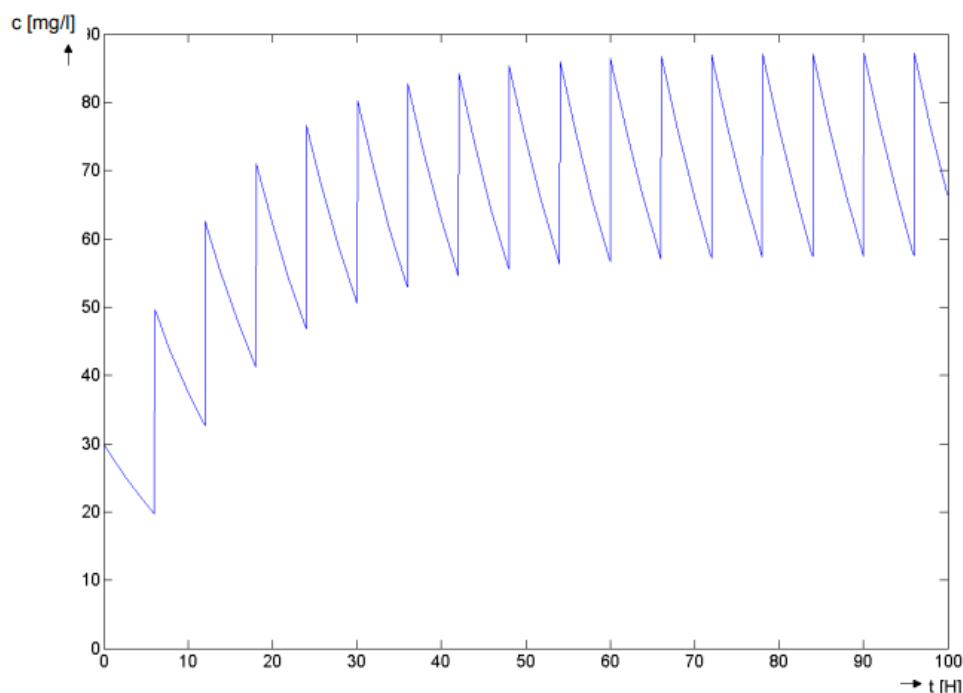
Na obrázku 2.3 jsou znázorněny dva grafy závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase. Modrý graf znázorňuje koncentraci při nitrožilní infuzi podané bez počáteční injekce, tzn. počáteční koncentrace farmaka v krvi byla nulová. Červený graf znázorňuje koncentraci při infuzi podané s počáteční injekcí, v důsledku toho v krvi dosáhneme požadované koncentrace farmaka před podáním infuze a po jejím podání už je hladina stálá.



Obr. 2.3: Graf závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase pro intravenózní infuzi, převzato z [3]

## 2.2.3 Pravidelné dávkování

Pravidelné dávkování farmaka má za následek postupné zvyšování koncentrace farmaka v krvi, přičemž jeho hladina neustále kolísá. Po určité době se ustálí rovnovážný stav, kolem kterého kolísá hladina koncentrace, viz obrázek 2.4.



Obr. 2.4: Graf závislosti koncentrace farmaka v krvi na čase pro pravidelné dávkování, převzato z [3]

## 2.3 Dvoukompartmentové modely

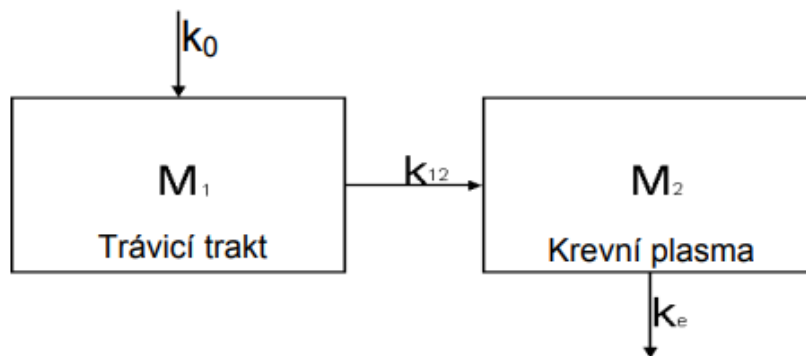
Dvoukompartmentové modely lze použít pro zpřesnění pohybu farmaka. Mohou být použity například pro nasimulování perorálního podání, kde přidáváme jako další kompartment trávicí trakt, viz obrázek 2.5.

V obrázku 2.5 je  $k_0$  dávka farmaka,  $M_1(t)$  je kompartment trávicího traktu,  $k_{12}$  je rychlostní konstanta průniku farmaka z trávicího traktu do krevní plazmy,  $M_2(t)$  vyjadřuje kompartment krevní plazmy a  $k_e$  je konstanta eliminace.

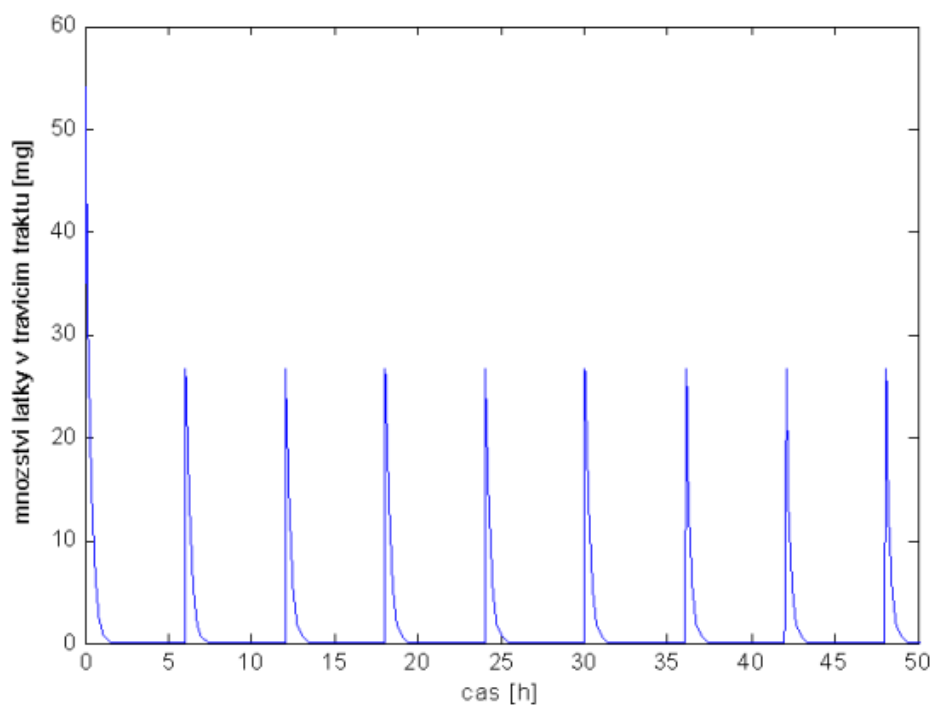
Další dva obrázky 2.6, 2.7 znázorňují grafy množství farmaka v daném kompartmentu v závislosti na čase při pravidelném perorálním podání.

## 2.4 Vícekompartmentové modely

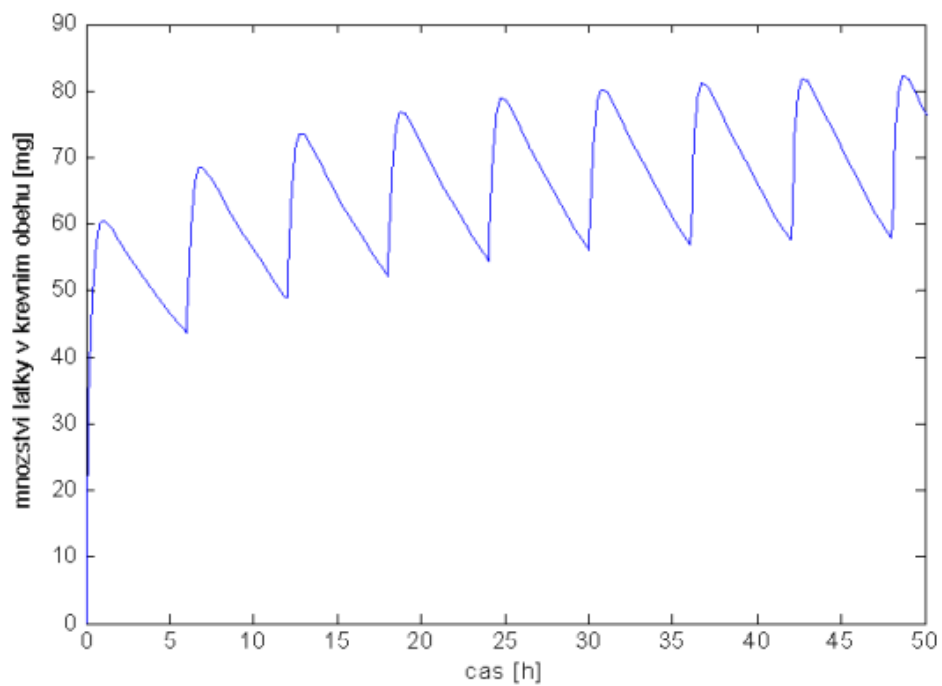
Vícekompartmentové modely slouží pro detailnější popis organismu. Modely jsou poskládány z více kompartmentů, které představují různé části organismu a společně tvoří celek. Příkladem může být tříkompartmentový model složený z trávicího traktu, krevního oběhu a tkání. Dále lze přidávat kompartmenty tkání, např. ledviny, játra, mozek atd.[3]



Obr. 2.5: Dvoukompartmentový model trávicí trakt - krevní plazma, převzato z [3]



Obr. 2.6: Graf závislosti množství farmaka v trávicím traktu na čase pro pravidelné perorální dávkování, převzato z [3]



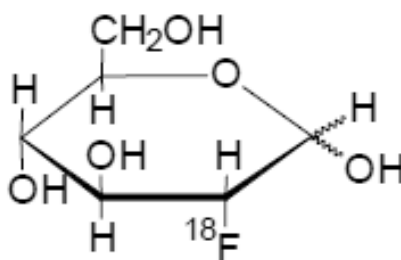
Obr. 2.7: Graf závislosti množství farmaka v krevní plazmě na čase pro pravidelné perorální dávkování, převzato z [3]

### 3 Farmakokinetické modely používané v PET

V pozitronové emisní tomografii (dále jen PET) je k zobrazování perfuze tkání používána celá řada radiofarmak [4]. Nejpoužívanějším radiofarmakem je [18F]-fluorodeoxyglukóza, která má různá využití. Z tohoto důvodu je dále text o 18F-FDG rozdělen podle aplikace na různé orgány. U ostatních radiofarmak se takové rozdělení nenachází z důvodu specifického použití radiofarmaka v omezeném rozsahu.

#### 3.1 Radiofarmakum [18F]-fluorodeoxyglukóza

[18F]-fluorodeoxyglukóza (dále jen 18F-FDG) je radiofarmakum, které při svém rozpadu emituje pozitron a díky tomu je používáno pro diagnostiku pomocí PET. Toto radiofarmakum je podáváno do těla pacienta intravenózní injekcí. Přesný název radiofarmaka je 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glukóza. Chemická struktura je zobrazena na obrázku 3.1.[7]

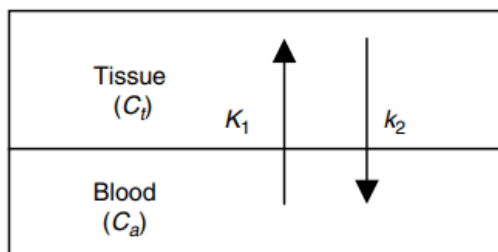


Obr. 3.1: Chemická struktura 18F-FDG, převzato z [7]

18F-FDG je velice podobná glukóze, čehož je využíváno v diagnostice. 18F-FDG se vychytává a koncentruje v buňkách, které jsou svojí funkcí závislé na glukóze a je jejich zdrojem energie. Spotřeba glukózy, a tím i koncentrace 18F-FDG, v buňkách se zvyšuje při patologických jevech. 18F-FDG je pomocí proteinů transportována skrze buněčnou membránu pomocí přenašečů pro glukózu a je v buňce dále fosforylována hexokinázou. Buňku může opustit až po defosforylaci glukózou-6-fosfatázou. Z tohoto důvodu se 18F-FDG používá k hodnocení metabolismu glukózy. Při určité časové posloupnosti snímků z PET lze hodnotit kinetiku 18F-FDG. Je indikována při podezření na epilepsii, pro hodnocení malignity nádorů, nebo pro vyšetření koronárních tepen a funkce levé komory.[7]

### 3.1.1 Krevní oběh

Krevní oběh bude představován jedním homogenním kompartmentem, bez ohledu na tok krve. Tento kompartment popisuje krev, resp. plazmu s obsahem 18F-FDG. Pronikání 18F-FDG z krve do tkáně (druhý kompartment) je obousměrné. V případě kinetického modelování je popisovaná perfuze tkáně vyjádřena objemem za jednotku času na jednotku objemu tkáně. Na obrázku 3.2 je schéma jednoduchého modelu pro přechod 18F-FDG z krve do tkáně a naopak.[6]



Obr. 3.2: Model pro pronikání 18F-FDG z krve do tkáně a naopak, převzato z [6]

Za předpokladu, že v každém kompartmentu je farmakum distribuováno homogenně, lze zapsat rovnici 3.1 [6]:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_t(t), \quad (3.1)$$

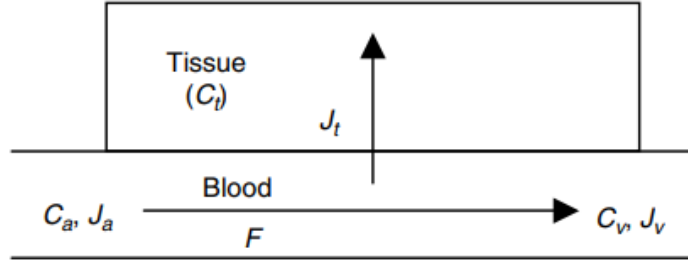
kde  $K_1 C_a$  vyjadřuje jednosměrný tok farmaka z krve do tkáně a  $k_2 C_t$  vyjadřuje zpětný tok farmaka z tkáně do krve. Z rovnice 3.1 je potom vyjádřena koncentrace farmaka ve tkáni [6]:

$$C_t(t) = K_1 C_a(t) \otimes \exp^{-k_2 t}, \quad (3.2)$$

kde  $K_1$  vyjadřuje rychlostní konstantu průniku farmaka do tkáně, symbol  $\otimes$  značí jednorozměrnou konvoluci. Pokud  $C_a$  a  $C_t$  budou vyjadřovat koncentrace radioaktivity, bude  $k_2$  zahrnovat pronikání farmaka zpět z tkáně do krve a také radioaktivní rozpad farmaka. Po pořízení snímků z PET je důležitá koncentrace  $C_t$  z dané tkáně, nebo její části. Koncentraci farmaka v krvi  $C_a$  lze zjišťovat v průběhu PET skenování odebráním krve pacienta. Výsledky měření lze poté srovnat s výsledky kompartmentového modelování.[6]

Při zohlednění toku krve se model zobrazen na obrázku 3.2 omezí pouze na jedinou kapiláru a na tkáň těsně přilehlou k ní. K přechodu radiofarmaka dochází pomocí difuze, nebo aktivním transportem přes stěnu kapiláry. Tuto situaci simuluje model zobrazený na obrázku 3.3.  $C_a$  a  $C_v$  v obrázku 3.3 vyjadřují koncentrace 18F-FDG v arteriální, resp. žilní, krvi,  $C_t$  vyjadřuje koncentraci 18F-FDG ve tkáni,  $J_a$  vyjadřuje přestup farmaka z krve do tkáně,  $J_t$  a  $J_v$  vyjadřují extrakci farmaka tkání a krevním oběhem.[6]





Obr. 3.3: Model pro pronikání 18F-FDG z krve do tkáně s ohledem na tok krve, převzato z [6]

### 3.1.2 Mozek

18F-FDG je užívána pro měření množství glukózy v určitých částech mozku a pro zobrazení se využívá PET. Touto metodou lze sledovat fyziologické i patologické procesy a změny v aktivitě jednotlivých částí mozku podle spotřeby glukózy. 18F-FDG proniká přes hematoencefalickou membránu saturovatelným transportním procesem pomocí přenašeče stejně jako glukóza, ovšem glukóza se za určitých podmínek vrací do krve a FDG zůstává ve tkáni. 18F-FDG i glukóza jsou převáděny stejným přenašečem a v přechodu si konkurují. Rychlost průniku 18F-FDG z krevní plazmy do mozkové tkáně  $v_i^*(t)$  lze popsat Michaelis-Mentenovým vztahem se zohledněním konkurence [6]:

$$v_i^*(t) = \frac{V_t^* C_p^*(t)}{K_t^* [1 + C_p(t)] + C_p^*(t)}, \quad (3.3)$$

kde  $C_p$  je koncentrace glukózy a  $C_p^*$  je koncentrace 18F-FDG v mozkové tkáni, resp. v krevní plazmě,  $V_t^*$  je maximální rychlost transportu 18F-FDG,  $K_t^*$  a  $K_t$  jsou konstanty přenašeče pro 18F-FDG a glukózu.[6]

V případě, že se ustálí spotřeba glukózy, je koncentrace glukózy v mozkové tkáni  $C_p$  konstantní a vnější transport a fosforylaci lze považovat za procesy prvního řádu, pak lze rychlost změny koncentrace v mozkové tkáni popsat rovnicí 3.4.[6]

$$\frac{dC_e^*(t)}{dt} = K_1^* C_p^*(t) - (k_2^* + k_3^*) C_e^*(t), \quad (3.4)$$

kde  $C_p^*(t)$  představuje koncentraci 18F-FDG měřenou v arteriální krevní plazmě v čase  $t$  po podání injekce do žilní krve,  $C_e^*(t)$  představuje koncentraci nemetabolizovaného indikátoru ve tkáni,  $K_1^*$  a  $k_2^*$  jsou rychlostní konstanty přechodu indikátoru z plazmy do tkáně a naopak, a  $k_3^*$  je konstanta rychlosti fosforylace 18F-FDG hexokinázou.[6]

Výhoda použití 18F-FDG (místo použití značené glukózy) spočívá v primárních a sekundárních produktech její fosforylace, na rozdíl od glukózy jsou zachycovány ve tkáni a hromadí se tam.[6]

Rychlost změny koncentrace produktů fosforylace 18F-FDG v mozkové tkáni lze vyjádřit rovnicí 3.5 a celkovou koncentrací aktivity radiofarmaka v mozkové tkáni lze vyjádřit rovnicí 3.6 jako součet koncentrací tkáňových zásob prekurzorů a produktů [6]:

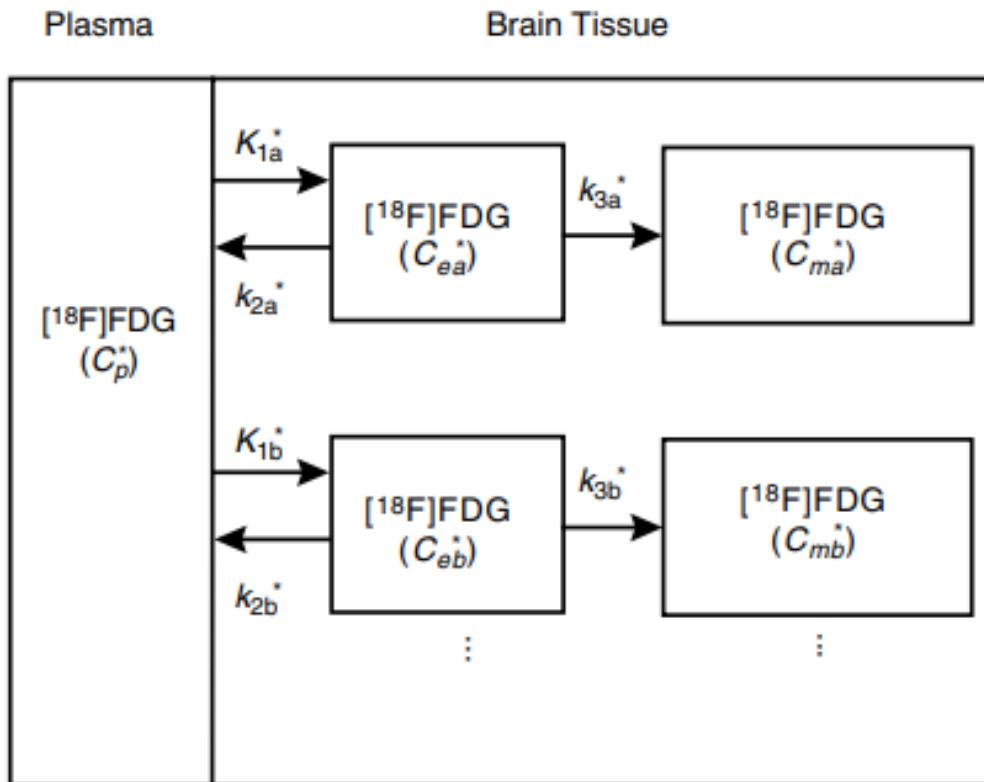
$$\frac{dC_m^*(t)}{dt} = k_3^* C_e^*(t), \quad (3.5)$$

$$C_i^*(t) = C_e^*(t) + C_m^*(t) \quad (3.6)$$

Při snímání PET je měřena celková aktivita v oblasti zájmu (intracelulární i extracelulární). Celková koncentrace  $C_i^*(t)$  je tedy potom vyjádřena rovnicí 3.7 [6]:

$$C_i^*(t) = (1 - V_B)C_i^*(t) + V_B C_B^*(t) \quad (3.7)$$

Kompartmentový model pro mozek je složen ze dvou kompartmentů, jeden kompartment představuje plazmu s obsahem 18F-FDG a druhý kompartment představuje mozkovou tkáň. Kompartiment mozkové tkáně je dále rozdělen na šedou a bílou hmotu mozkovou, viz obrázek 3.4.[6]

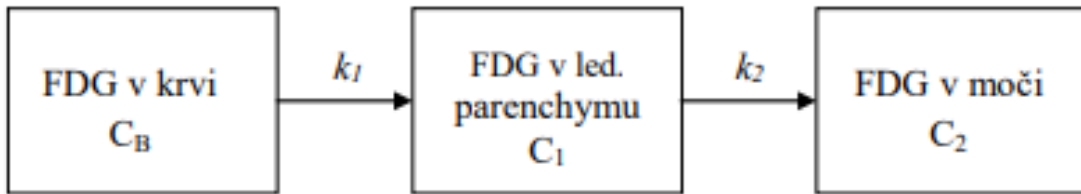


Obr. 3.4: Model mozkové tkáně pro 18F-FDG, převzato z [6]

### 3.1.3 Ledviny

Ledviny jsou nejdůležitějším orgánem pro metabolismus 18F-FDG. 18F-FDG prochází přes ledviny a hromadí se v moči. Rozdílem mezi glukózou a 18F-FDG je fakt, že 18F-FDG se již neresorbuje v proximálních tubulech ledvin a hromadí se v moči.[8]

Vzhledem ke složité stavbě a funkci ledvin je vhodné model pro vylučování 18F-FDG zjednodušit na tři kompartmenty. Jeden kompartment bude představovat 18F-FDG obsaženou v krvi, druhý kompartment bude představovat 18F-FDG obsaženou v ledvinovém parenchymu a třetí kompartment bude představovat 18F-FDG v moči. Tyto tři kompartmenty jsou propojeny rychlostními konstantami, které představují rychlost přechodu 18F-FDG mezi nimi, viz obr. 3.5.[8]



Obr. 3.5: Tříkompartmentový model pro vylučování 18F-FDG ledvinami, převzato z [8]

Za předpokladu, že je 18F-FDG v jednotlivých částech modelu rovnoměrně rozprostřena byla sestavena rovnice 3.8 pro popis kinetického modelu [8]:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = k_1 C_B(t) - k_2 C_1(t) \quad (3.8)$$

Z rovnice 3.8 můžeme vyjádřit rovnici pro koncentraci 18F-FDG v ledvinovém parenchymu [8]:

$$C_1(t) = k_1 e^{-k_2 t} \otimes C_B(t) \quad (3.9)$$

Rovnice 3.10 značí, že aktivitu v ledvinách ovlivňují také parametry  $C_B$  a  $C_{pelvis}$ . Vzhledem k prokrvení ledvin jsou v rovnici použity parametry  $f_1$  a  $f_2$ . Parametr  $f_1$  popisuje frakční účinky přechodu 18F-FDG z krve do ledvinového parenchymu a parametr  $f_2$  zahrnuje do rovnice vliv moči v ledvinové pánvičce [8]:

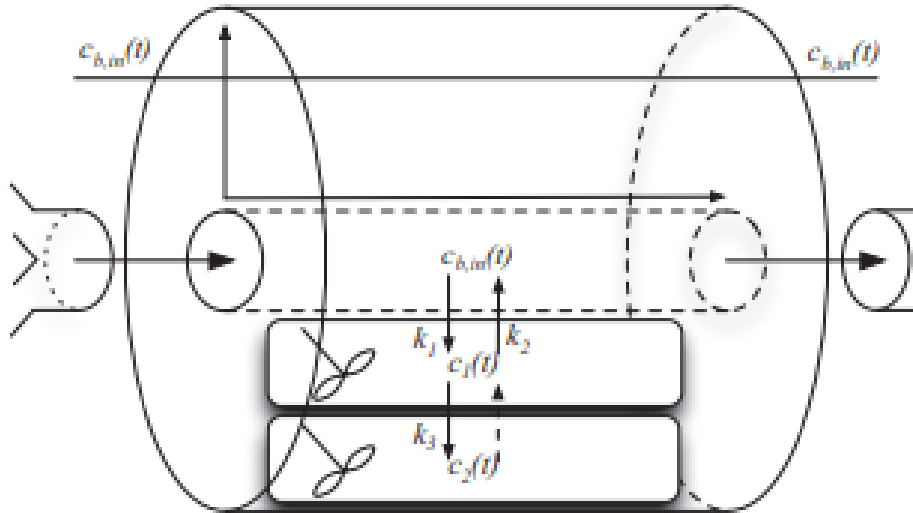
$$C_T(t) = k_1 e^{-k_2 t} \otimes C_B(t) + f_1 C_B(t) + f_2 C_{pelvis}(t), \quad (3.10)$$

kde  $k_1$  a  $k_2$  jsou rychlostní konstanty mezi jednotlivými kompartmenty,  $C_B$  je koncentrace 18F-FDG v krvi,  $C_1$  je koncentrace 18F-FDG v jaterním parenchymu,  $C_2$  je koncentrace 18F-FDG v moči obsažené v ledvinové pánvičce a v močovém měchýři,  $C_{pelvis}$  je koncentrace 18F-FDG v ledvinové pánvičce,  $C_T$  je koncentrace 18F-FDG detekovaná při PET snímkování.

### 3.1.4 Játra

18F-FDG je používána k diagnostice jaterních lézí. Je vhodné pro tuto diagnostiku použít právě toto radiofarmakum, protože zdravá jaterní tkáň jej zpracovává jiným způsobem než poškozená tkáň a to se poté projevuje na snímcích získaných při PET vyšetření.[9]

Játra jsou zjednodušena do dvoukompartimentového modelu s reverzibilní kinetikou. Model popisuje krev s obsahem 18F-FDG, která je určitou rychlostí transportována do intracelulárního kompartmentu, kde dosahuje určité koncentrace. Z prvního intracelulárního kompartmentu buď vstupuje do druhého intracelulárního kompartmentu, nebo se vrací zpět do krve a po defosforylaci může vstupovat zpět do prvního intracelulárního kompartmentu. Znázorněno na obrázku 3.6. V druhém kompartmentu je 18F-FDG fosforylována pomocí enzymu hexokináza.[9]



Obr. 3.6: Standardní model jaterního voxelu, převzato z [9]

Soustava diferenciálních rovnic pro model jater na obr. 3.6 [9]:

$$\frac{dc_1(t)}{dt} = k_1 c_{Bin}(t) - (k_2 + k_3)c_1(t) + k_4 c_2(t), \quad (3.11)$$

$$\frac{dc_2(t)}{dt} = k_3 c_1(t) - k_4 c_2(t), \quad (3.12)$$

kde  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  a  $k_4$  jsou rychlostní konstanty, které popisují rychlost přechodu 18F-FDG mezi jednotlivými kompartmenty,  $c_{Bin}$  je koncentrace 18F-FDG v krvi,  $c_1$  a  $c_2$  vyjadřují koncentrace 18F-FDG v jednotlivých kompartmentech.

Tento standardní model bývá přizpůsobován nasnímaným datům z PET pomocí nelineární optimalizace metodou nejmenších čtverců.[9]

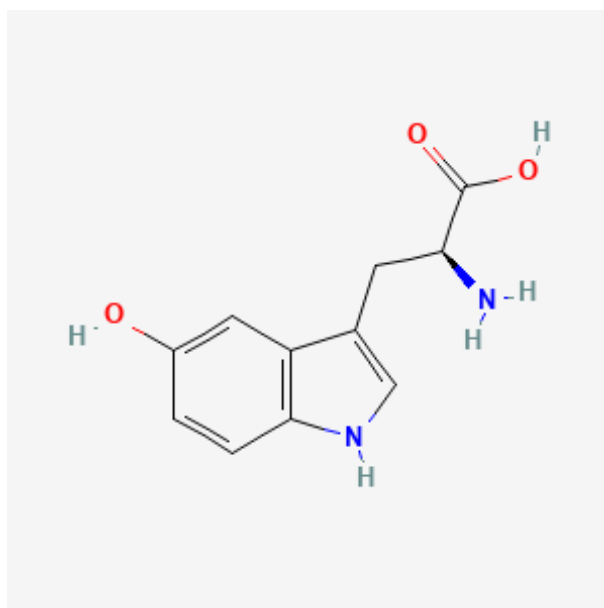




Obr. 3.8: Kompartmentový model pro radiofarmakum  $[^{68}\text{Ga}]\text{-DOTATOC}$ , převzato z [10]

### 3.3 Radiofarmakum $[^{11}\text{C}]\text{-5-hydroxy-L-tryptofan}$

Serotonin a jeho účinky na lidský organismus jsou v poslední době velice aktuální téma. Farmaka působící na sekreci serotoninu jsou velice prospěšná v léčbě psychiatrických poruch. Serotonin je syntetizován z tryptofanu. 5-hydroxy-L-tryptofan (chemická struktura na obrázku 3.9) je substrátem v druhém enzymatickém kroku v syntéze serotoninu. Díky tomu se toto radiofarmakum značené na pozici  $^{11}\text{C}$  dá použít ke studiu syntézy serotoninu za pomoci PET.[11]



Obr. 3.9: Chemická struktura 5-hydroxy-L-tryptofanu, převzato z [5]

Za použitím  $^{11}\text{C}\text{-HTP}$  stojí myšlenka, kdy endogenní koncentrace  $^{11}\text{C}\text{-HTP}$  v mozku je velmi nízká, v tomto případě se s největší pravděpodobností rychlost dekarboxylace na serotonin rovná rychlosti jeho syntézy. Studium druhého enzymatického kroku lze dospět k zachycení syntézy serotoninu.[11]

Pro vyhodnocení kinetiky radiofarmaka byly využity jedno- a dvoukompartmentové modely pro různé části mozku. Jednokompartmentový model pro každou zkou-

manou oblast je zapsán pomocí rovnice 3.13[11]:

$$M_1(t) = (1 - v_b)K_1C_p(t) \otimes e^{-k_2t} + v_bC_w(t), \quad (3.13)$$

kde  $C_p$  je korigovaná křivka koncentrace v plazmě,  $C_w$  je korigovaná křivka koncentrace v plné krvi, rychlostní konstanta  $K_1$  vyjadřuje rychlost přechodu 11C-HTP z plazmy do tkáně, rychlostní konstanta  $k_2$  vyjadřuje rychlost přechodu 11C-HTP zpět do plazmy a  $v_b$  je zlomkový objem krve v dané oblasti zájmu.[11]

Dvoukompartimentový model, kde každý kompartment vyjadřuje různou tkáň, resp. část tkáně, je vyjádřen rovnicí 3.14. Tento model bere v potaz zachycení určitého množství 11C-HTP ve tkáni.

$$M_2(t) = (1-v_b) \left[ K_1 \frac{k_3}{k_2 + k_3} C_p(t) \otimes \theta(t) + K_1 \frac{k_2}{k_2 + k_3} C_p(t) \otimes e^{-(k_2k_3)t} \right] + v_b C_w(t) \quad (3.14)$$

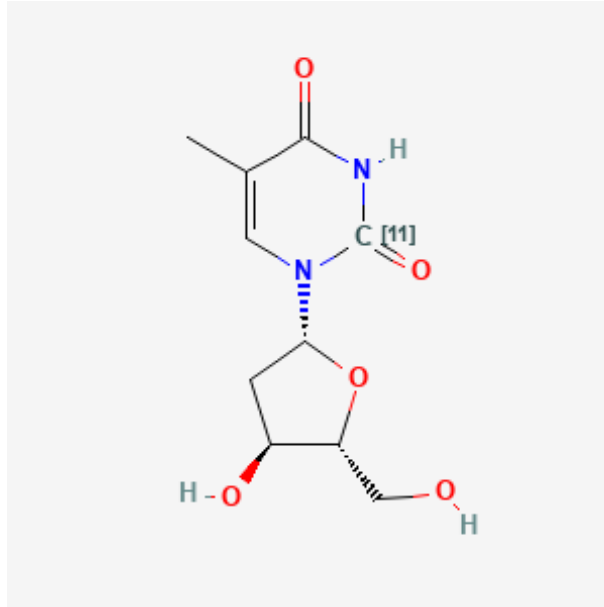
V rovnici 3.14 je navíc konstanta  $k_3$ , která zohledňuje zachycení a metabolismus farmaka ve tkáni. Konstantu  $k_3$  lze poté definovat jako rychlostní konstantu syntézy serotoninu z HTP pomocí dekarboxylačního enzymu.  $\theta(t)$  je Heavisidova kroková funkce.[11]

### 3.4 Radiofarmakum 2-[11C]thymidin

2-[11C]thymidin (dále jen 2-11C-TdR) je radiofarmakum používané jako kvantitativní indikátor buněčné proliferace a pomocí tohoto radiofarmaka je možné sledovat vývoj mozkových nádorů a jejich odpověď na terapii. Jeho chemická struktura je znázorněna na obrázku 3.10.[12]

Na obrázku 3.11 je schéma kompartmentového modelu pro radiofarmakum 2-11C-TdR. Model je rozdělen na tři části, které popisují chování 2-11C-TdR,  $CO_2$  a non- $CO_2$  metabolitů. Model je zjednodušen oproti skutečnosti. Jedním ze zjednodušení je předpoklad, že prostupu 2-11C-TdR do tkání brání pouze tok krve a prostup radiofarmaka přes stěnu kapiláry a buněčnou membránu je zanedbán. Tento předpoklad umožňuje použití pouze konstanty  $K_{1t}$  pro přechod 2-11C-TdR do tkáně. Jakmile se 2-11C-TdR dostane do tkáně, rychlost se omezuje kvůli včleňování thymidintrifosfátu do DNA. To znamená, že reverzibilní kompartment A z obr. 3.11 obsahuje intracelulární thymidin a thymidinové nukleotidy a je rezervoárem pro prekurzory DNA. Konstanta  $k_{2t}$  reprezentuje přechod 2-11C-TdR, který není dále použit na cestě k začlenění do DNA, z tkáně zpět do plazmy. Kompartiment B z obr. 3.11 popisuje thymidin začleněný do DNA, přechod do DNA a začlenění je popsáno jedinou konstantou  $k_{3t}$  a thymidin vázaný v DNA se již nevrací zpět.[12]

Reverzibilní kompartment C z obr. 3.11 představuje metabolity, jiné než  $CO_2$ , a obsahuje dvě rychlostní konstanty  $k_{1m}$  a  $k_{2m}$  pro přechod metabolitů z krve do tkáně



Obr. 3.10: Chemická struktura 2-11C-TdR, převzato z [5]

a zpět. Kompartiment D z obr. 3.11 představuje  $CO_2$  obsažený ve tkáni a konstanty  $k_{1c}$  a  $k_{2c}$  reprezentují rychlost přestupu  $CO_2$  z krve do tkáně a naopak. Kompartiment E z obr. 3.11 pak představuje značený  $CO_2$ , který se včlenil do molekul a zafixoval tak ve tkáni. Konstanta  $k_{3c}$  znázorňuje proces včlenění značeného  $CO_2$  do molekul a konstanta  $k_{4c}$  představuje přestup zpět z molekul do tkáně. Předpokladem je, že  $k_{3c} = k_{4c}$ . [12]

Kompartimentový model pro 2-[11C]TdR je charakterizován soustavou diferenciálních rovnic [12]:

$$\frac{dA}{dt} = K_{1t}[TDR]_b - (k_{2t} + k_{3t})A \quad (3.15)$$

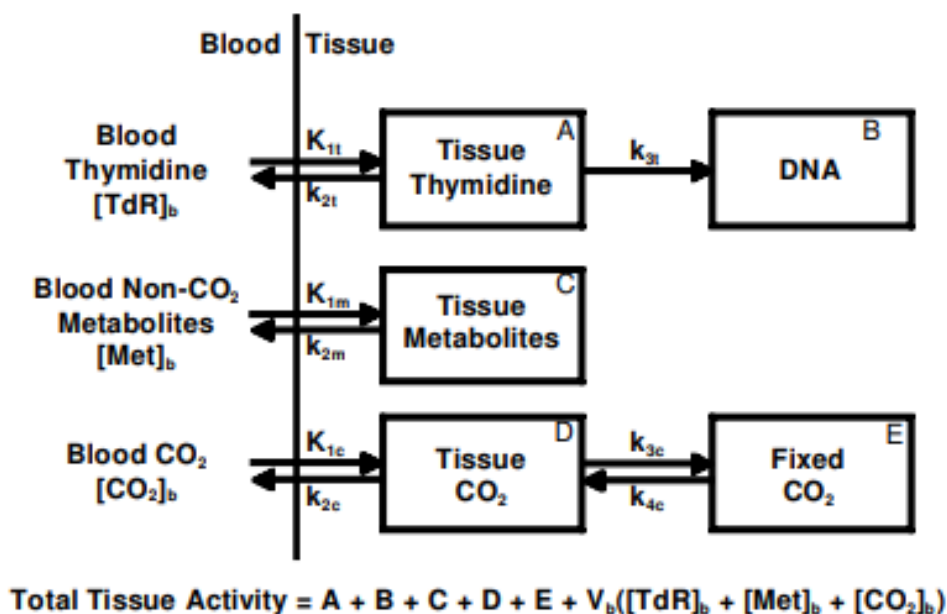
$$\frac{dB}{dt} = k_{3t}A \quad (3.16)$$

$$\frac{dC}{dt} = K_{1m}[Met]_b - k_{2m}C \quad (3.17)$$

$$\frac{dD}{dt} = K_{1c}[CO_2]_b + k_{4c}E - (k_{2c} + k_{3c})D \quad (3.18)$$

$$\frac{dE}{dt} = k_{3c}D - k_{4c}E \quad (3.19)$$





Obr. 3.11: Kompartmentový model pro 2-11C-TdR, převzato z [12]

### 3.5 Radiofarmakum 124I/131I-CLR1404

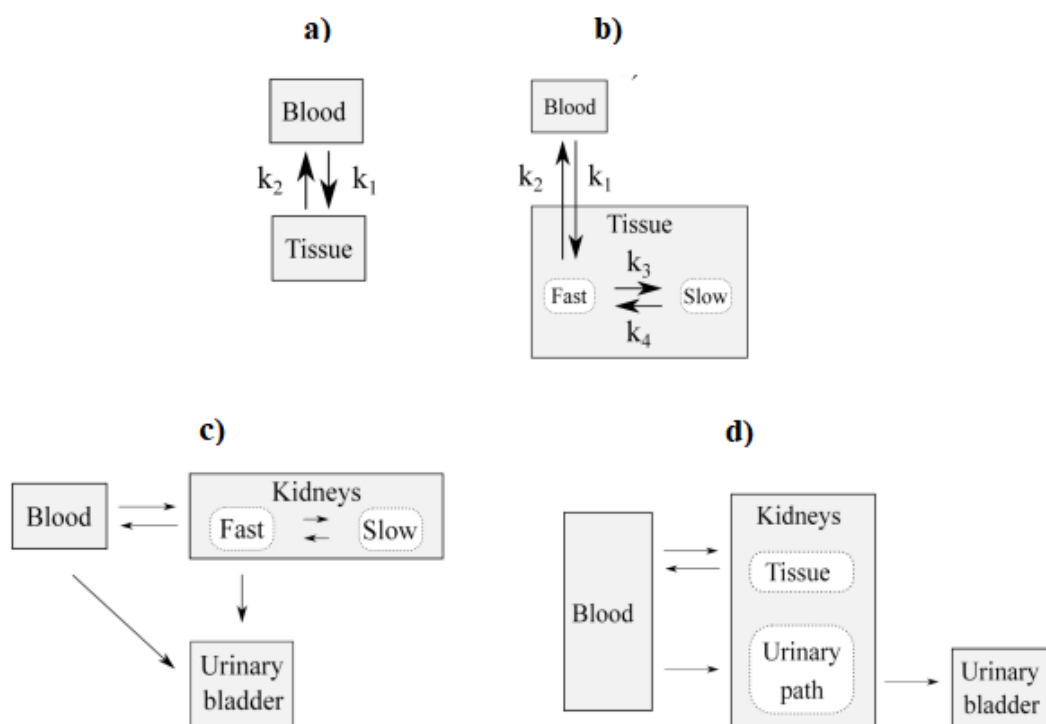
CLR1404 je fosfolipidový etherový analog, který je v posledních letech využíván v molekulární radioterapii. Využívá se farmakokinetického modelování k přesnému určení dozimetrie radioterapie. CLR1404 značený na pozicích 124I a 131I jsou radiofarmaka, která vykazují vysokou specifitu k nádorům a metastázám a zároveň jsou málo toxické ke zdravé tkáni. Radiofarmakum 124I-CLR1404 je určeno spíše k předterapeutické diagnostice a zobrazování pomocí PET a 131I-CLR1404 bývá využito v terapii, protože jeho poločas rozpadu je delší.[15]

Kompartmentový model poskytuje komplexní přehled, jak se tato radiofarmaka chovají v těle pacienta na úrovni tkání a měl by pomoci se sledováním individuální dozimetrie. Byl zkonstruován na základě dobré shody Sobolovy analýzy a Akaikeho informačního kritéria[14], což zajišťuje nejvyšší možnou optimálnost modelu.[15]

Celotělový model je velice složitý a pro zjednodušení byly vytvořeny jednodušší modely, viz obrázek 3.12. Nejjednodušší alternativou je dvoukompartmentový model krev - tkáň propojen rychlostními konstantami, viz obrázek 3.12 a), který byl použit pro různé orgány. Situace na obrázku 3.12 a) je popsána matematickou rovnicí 3.20 [15]:

$$\frac{dy_{tissue}(t)}{dt} = k_2 h_{blood}(t) - k_1 y_{tissue}(t) \quad (3.20)$$

Část b) obrázku 3.12 představuje určité zpřesnění předchozího modelu, a části c) a d) představují různé možnosti jak přistoupit k vylučování radiofarmak ledvinami.[15]

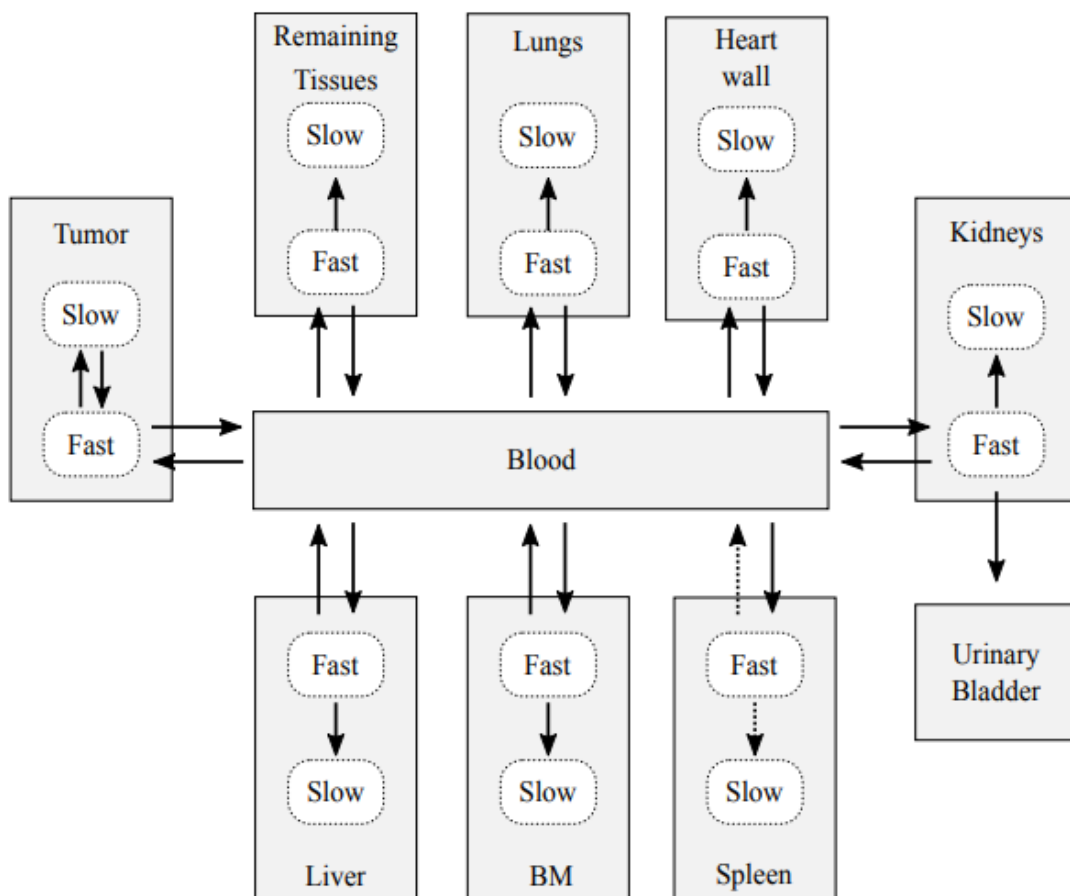


Obr. 3.12: Základní modely pro 124I/131I-CLR1404, převzato z [15]

Výsledný celotělový model byl zpracován do 18 kompartmentů představujících slezinu, kostní dřeň, srdce, ledviny, játra, plíce, nádor, krev a moč, viz obrázek 3.13. Model byl matematicky popsán soustavou obyčejných diferenciálních rovnic 3.21.[15]

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = \sum_j k_{j,i}y_j(t) - \sum_j k_{i,j}y_i(t) - \lambda y_i(t), \quad (3.21)$$

kde  $y_i$  je procento počáteční vstříknuté dávky v  $i$ -tém kompartmentu, rychlostní konstanta  $k_{i,j}$  představuje rychlost přechodu farmaka z  $i$ -tého kompartmentu do  $j$ -tého kompartmentu a  $\lambda$  představuje konstantu radioaktivního rozpadu radiofarmaka v  $i$ -tém kompartmentu.[15]



Obr. 3.13: Celotělový kompartmentový model pro  $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -CLR1404, převzato z [15]

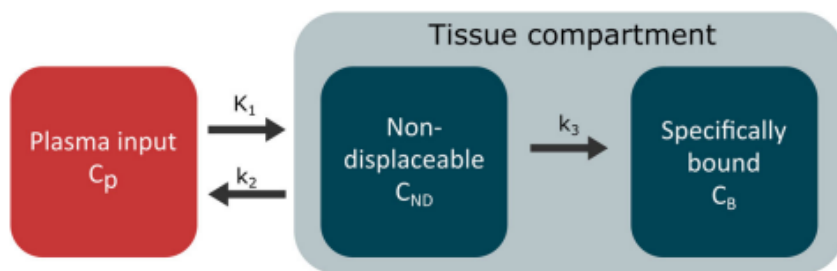
Výsledky získané z celotělového modelu byly porovnány s výsledky z jednodušších modelů a ukázalo se, že odchylky jsou minimální.[15]

### 3.6 Radiofarmakum ABY-025

Peptid Affibody, ozn. ABY-025, značený  $^{68}\text{Ga}$  cílený na HER2 je zkoumán pro využívání k neinvazivnímu zobrazování metastáz v souvislosti s expresí HER2. Vysoká exprese růstového faktoru HER2 poukazuje na velice agresivní typ rakoviny prsu. Tento typ rakoviny vyžaduje pro vyšetření více biopsií (invazivní vyšetření). Proto je zkoumáno použití ABY-025 jako neinvazivního přístupu k diagnostice při tomto onemocnění.[13]

ABY-025 je druhá generace molekul anti-HER2. Má velice dobrou stabilitu, velice rychle se distribuuje po těle pacienta a rychle se vylučuje z krve, což je důvodem vysokého poměru koncentrace v nádoru vůči pozadí ve velice krátkém čase po injekčním podání. Problém s přesností určení metastáze HER2 nastává v játrech. Jaterní pozadí přijímá hodně indikátoru a v obraze tak může pohltit menší metastáze s mírnou expresí receptoru HER2. Pomocí modelování kinetiky je možné zvýšení kontrastu a odstranění nespecifické aktivity pozadí, to by následně vedlo ke zlepšení vizualizace nádorů a metastáz.[13]

Kinetická analýza je v tomto případě založena na odhadu rychlostních konstant mezi danými kompartmenty. Matematický model byl zkonstruován na základě Akaikeho informačního kritéria [14]. Schéma modelu je zobrazeno na obrázku 3.14.[13]



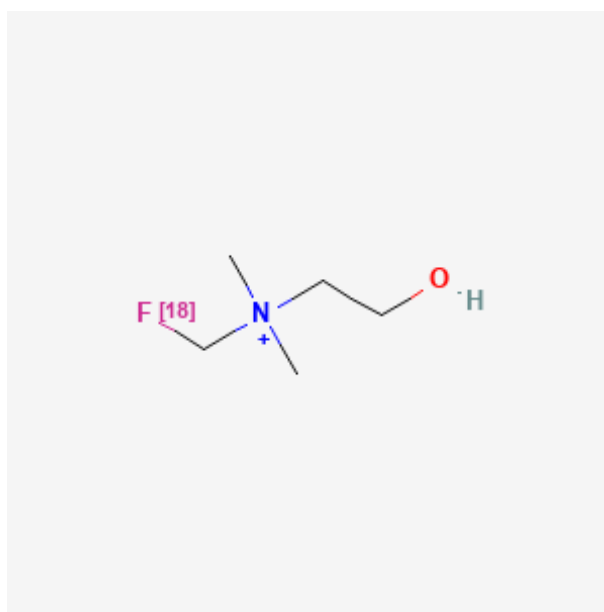
Obr. 3.14: Kompartmentový model pro ABY-025, převzato z [13]

Rovnice 3.22 představuje výpočet konstanty čistého přítoku ABY-025 do tkáně. Konstanty  $K_1$ ,  $k_2$  a  $k_3$  představují rychlost přenosu mezi jednotlivými kompartmenty.[13]

$$K_i = \frac{K_1 \times k_3}{k_2 + k_3} \quad (3.22)$$

### 3.7 Radiofarmakum [18F]-fluormethylcholin

[18F]-fluormethylcholin se ukázal jako vhodný indikátor pro neinvazivní detekci rakoviny prostaty u mužů s použitím PET. Jeho chemická struktura je zobrazena na obrázku 3.15. Samotný cholin je prekurzorem syntézy fosfatidicholinu, který se vyskytuje na fosfolipidové membráně a je ve vysoké míře exprimován při rakovině prostaty. Kinetické parametry získané při PET vyšetření by mohly být indikátorem agresivity nádoru, indikátorem pro biopsii a následně by podle nich mohla být plánována radioterapie.[18][16]



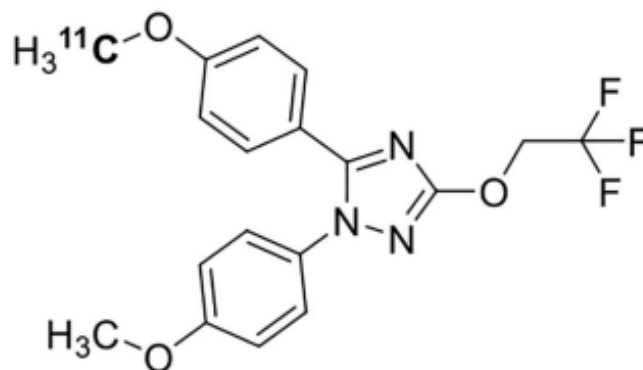
Obr. 3.15: Chemická struktura 18F-fluorcholinu, převzato z [5]

Kinetický model byl vytvořen z jednoho kompartmentu pro tkáň a jednoho kompartmentu pro krev. Kompartmenty jsou propojeny rychlostními konstantami  $K_1$  a  $k_2$ , které představují rychlost přechodu farmaka z arteriální krve do tkáně a zpět. K modelu byl přidán ještě parametr krevního objemu  $VB$ .  $C_{IDIF}$  představuje vstupní funkci koncentrace. Model, který nejvíce vyhovoval, byl vybrán na základě Akaikeho informačního kritéria [14] a je popsán matematickou rovnicí 3.23.[18]

$$C(t) = VBC_{IDIF}(t) + (1 - VB)K_1e^{-k_2t} \otimes C_{IDIF}(t) \quad (3.23)$$

### 3.8 Radiofarmakum [11C]PS13

Nově vyvinuté radiofarmakum [11C]PS13 pro PET je používáno v klinických studiích. Chemická struktura radiofarmaka je zobrazena na obrázku 3.16. [11C]PS13 se specificky váže na enzym cyklooxygenáza-1 a je možné jej použít ke kvantifikaci tohoto enzymu v lidském mozku.[20]

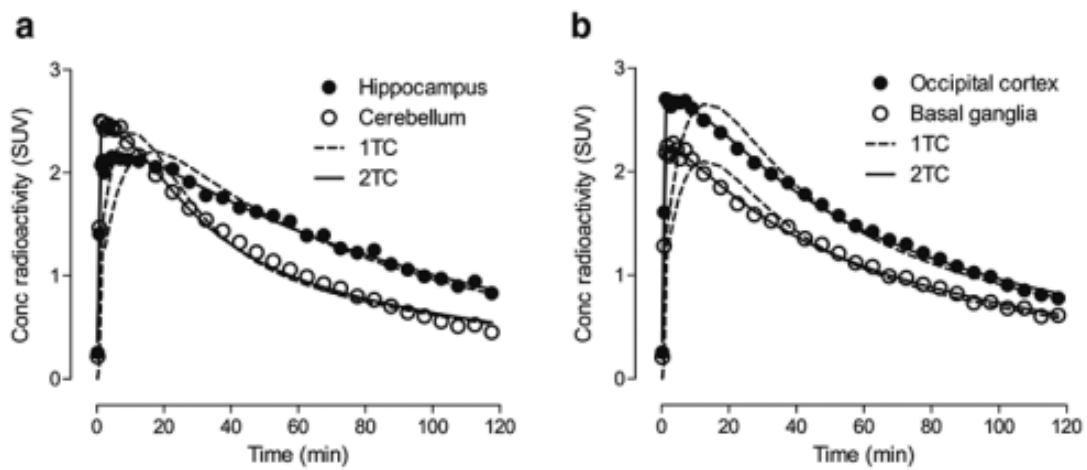


Obr. 3.16: Chemická struktura radiofarmaka [11C]PS13, převzato z [23]

Cyklooxygenáza (dále jen COX) je enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů z kyseliny arachidonové (prostaglandiny se mimo jiné poté účastní imunitních a zánětlivých procesů). Jsou známy dva izoenzymy COX-1 a COX-2. COX-1 je konstitutivní, je v těle přítomna stále a odpovídá za fyziologické funkce (např. ochrana žaludeční sliznice). Koncentrace COX-2 v těle stoupá při zánětech a má katalytický účinek na syntézu prostaglandinů, tím pádem napomáhá zánětu v expanzi. COX jsou tedy cílem protizánětlivých farmak (inbuprofen, aspirin). Chronické neurozáněty mozku mají úzkou souvislost s některými neurodegenerativními onemocněními (např. Alzheimerova choroba).[20][22]

Na základě těchto faktů by [11C]PS13 mohlo být využito pro detekci neurozánětů, neurodegenerativních poruch a také pro vývoj léků na tato onemocnění.[22]

Pro vyhodnocení kinetiky radiofarmaka byly využity blíže nespecifikované jedno- a dvoutkáňové kompartmentové modely mozku, které byly mezi sebou následně porovnány, viz obr. 3.17. Na základě tohoto srovnání se ukázal dvoutkáňový model jako vhodnější a komplexnější varianta.[20]



Obr. 3.17: Závislosti koncentrace aktivity radiofarmaka na čase reprezentativního pacienta a modelované grafy pomocí jedno- a dvoutkáňových kompartmentových modelů (pro srovnání), převzato z [20]

## 4 Simulace modelů v prostředí Simulink

Vybrané modely ze zmíněných modelů výše v práci byly odsimulovány v prostředí Simulink. Simulink je grafické prostředí programu MATLAB určené k tvorbě modelů a simulací různých reálných systémů.[19]

Konkrétně byly odsimulovány modely pro radiofarmakum 18F-FDG. Sestavené modely vychází z diferenciálních rovnic, taktéž zmíněných výše v práci, kterými jsou definovány. Modely jsou sestaveny pomocí dostupných bloků. Byly využity Integrátory, které numericky integrují vstupní signál. Bloky značené jako Gain byly použity pro nastavování rychlostních konstant a násobí jejich vstup podle zadané hodnoty. Výsledný signál vystupuje z integrátoru a pro vykreslení grafu je výstupní signál doveden do bloku Scope, který jej vykreslí. V grafech je na x-ové ose čas a na y-ové ose pomocné jednotky (ozn. a.u.).

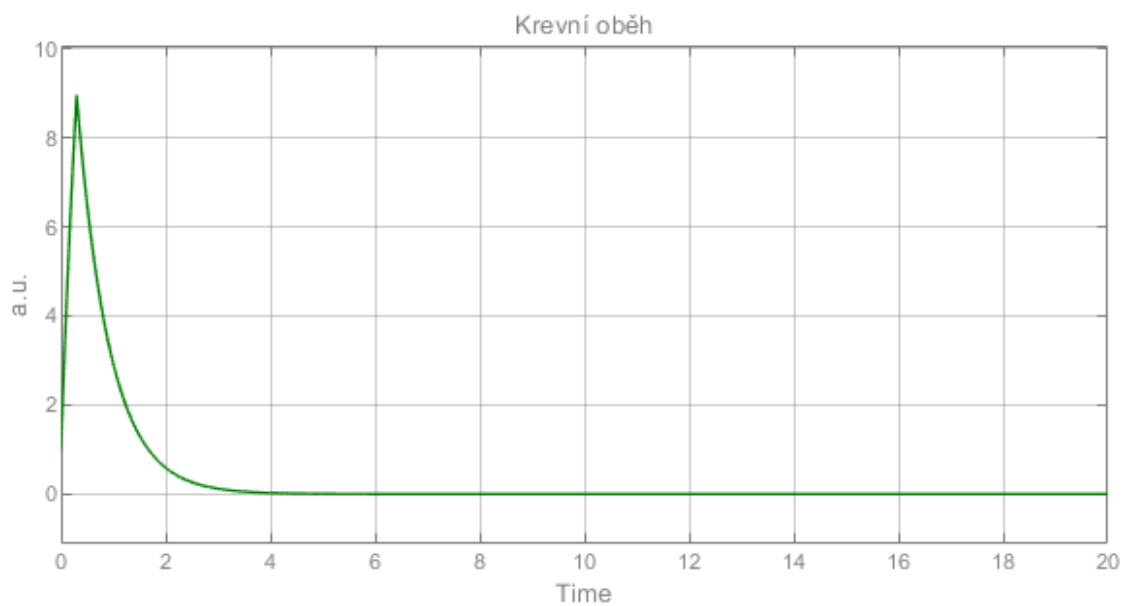
### 4.1 Model mozku pro 18F-FDG

Model mozku vychází z diferenciálních rovnic 3.4, 3.5 a ze schématu na obrázku 3.4. Model je rozdělen na tři části. První je kompartment krevního oběhu s dvěma rychlostními konstantami  $k_{1bl}$ ,  $k_{2bl}$  a vychází z rovnice 3.1. Má za úkol více přiblížit model reálné situaci, kdy se po injekčním podání dávky 18F-FDG téměř okamžitě zvedne hladina její koncentrace na maximum a dále je distribuována do tkáně, resp. do mozku, a v krvi se hladina snižuje. Zobrazeno graficky na obrázku 4.1. Další dvě části modelu jsou namodelovány totožně dvěma kompartmenty a liší se pouze v hodnotách konstant. Jedna část je pro šedou hmotu mozkovou, konstanty  $k_{1a}$ ,  $k_{2a}$  a  $k_{3a}$ , a druhá část je pro bílou hmotu mozkovou, konstanty  $k_{1b}$ ,  $k_{2b}$  a  $k_{3b}$ .

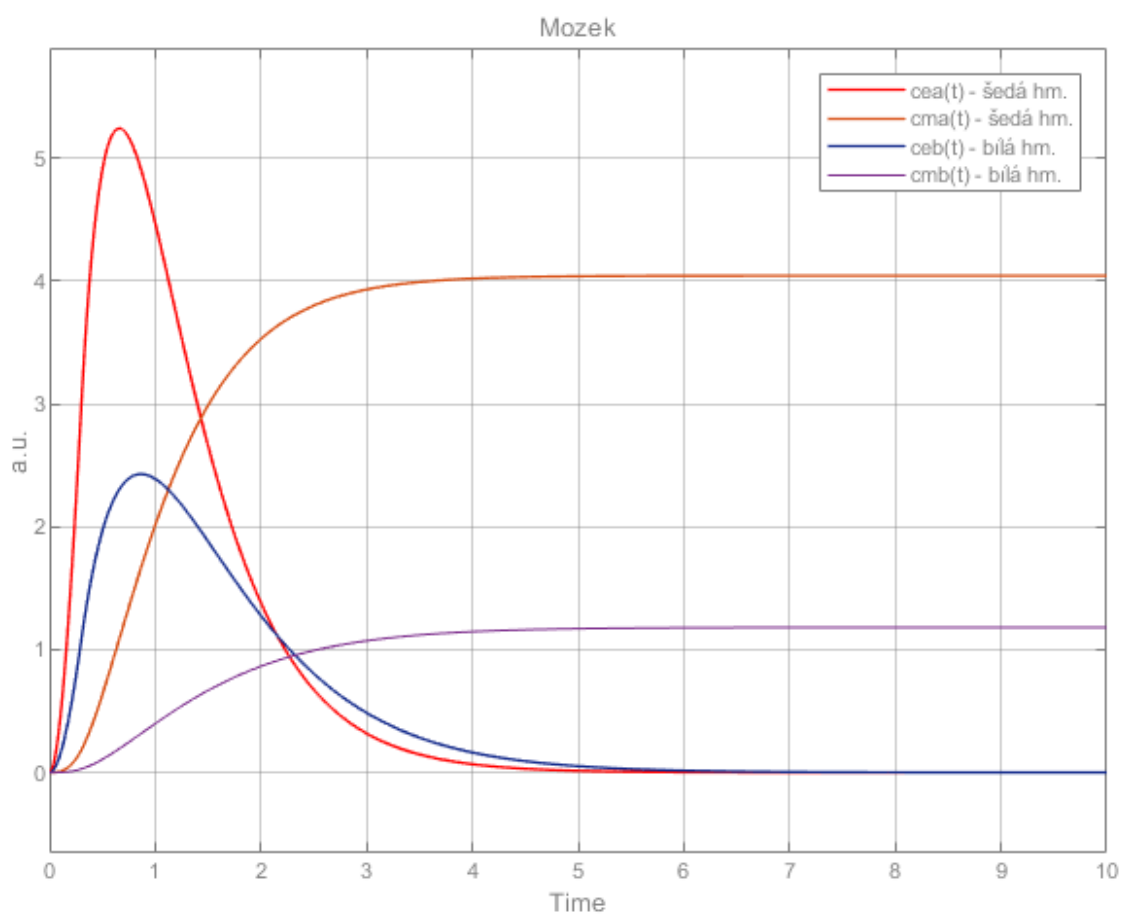
Bylo nutné definovat všech 8 konstant. Ty byly optimalizovány na základě empirického zkoumání a pro tento případ byly definovány takto:  $k_{1bl} = 3,5$ ,  $k_{2bl} = 1,6$ ,  $k_{1a} = 2,8$ ,  $k_{2a} = 1,95$ ,  $k_{3a} = 0,55$ ,  $k_{1b} = 1,4$ ,  $k_{2b} = 1$ ,  $k_{3b} = 0,25$ . Výsledné grafy jsou zobrazeny na obrázku 4.2 a schéma modelu vytvořeného v Simulinku je na obrázku 4.3.

Z porovnání grafů na obrázku 4.2 pro šedou a bílou hmotu mozkovou lze vyvodit závěr, že šedá hmota mozková přijme více radiofarmaka a lépe se v ní akumuluje, zatímco v bílé hmotě se akumuluje podstatně hůře. Tento fakt je podložen fyziologií mozku. V bílé hmotě mozkové je mohem řidší síť kapilár než v šedé hmotě. Z toho vyplývá, že je méně prokrvena a méně zásobena glukózou, resp. 18F-FDG.

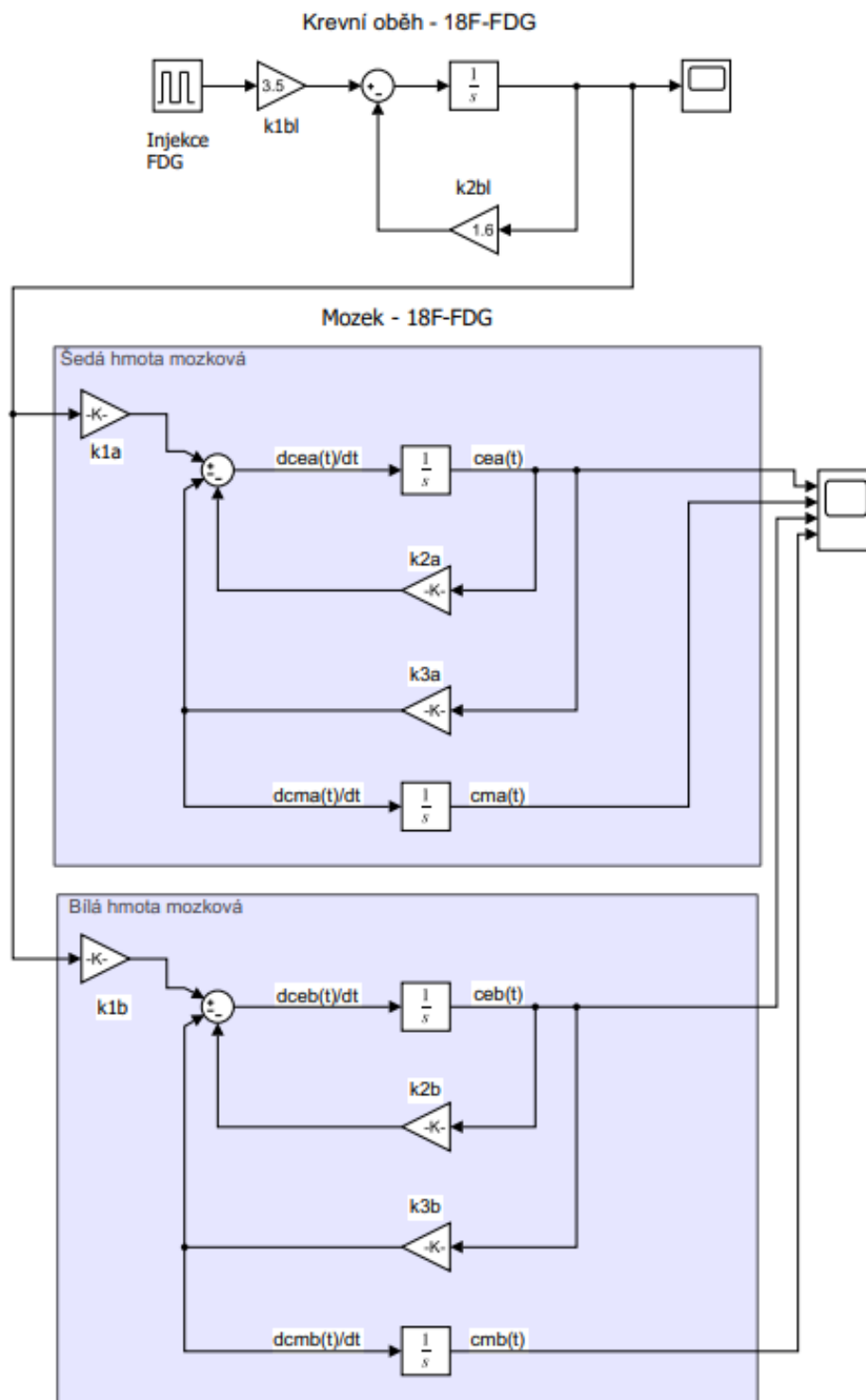




Obr. 4.1: Graf koncentrace  $^{18}\text{F}$ -FDG v krevní plazmě



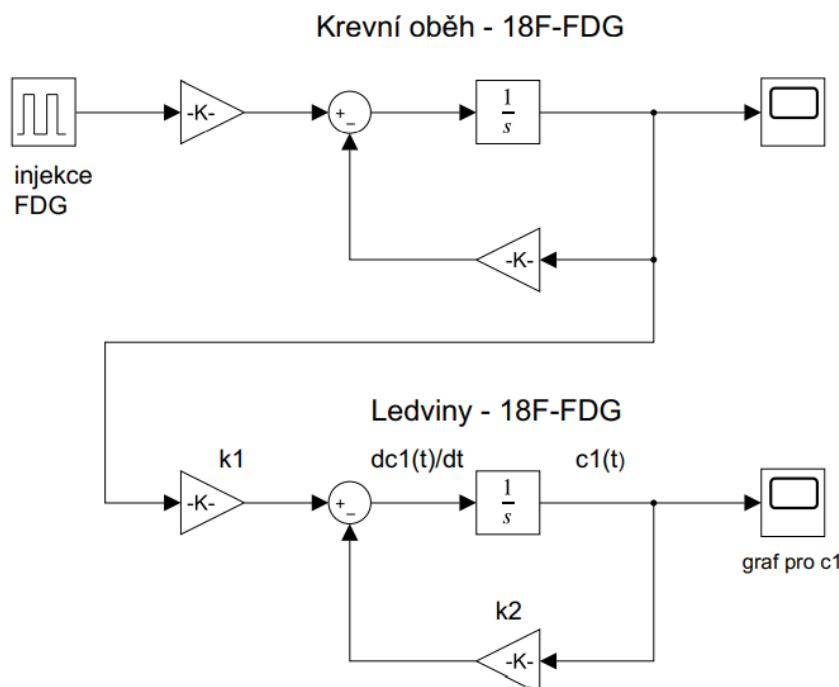
Obr. 4.2: Grafy koncentrací  $^{18}\text{F}$ -FDG v šedé a bílé hmotě mozkové



Obr. 4.3: Model mozku pro 18F-FDG v prostředí Simulink

## 4.2 Model ledvin pro 18F-FDG

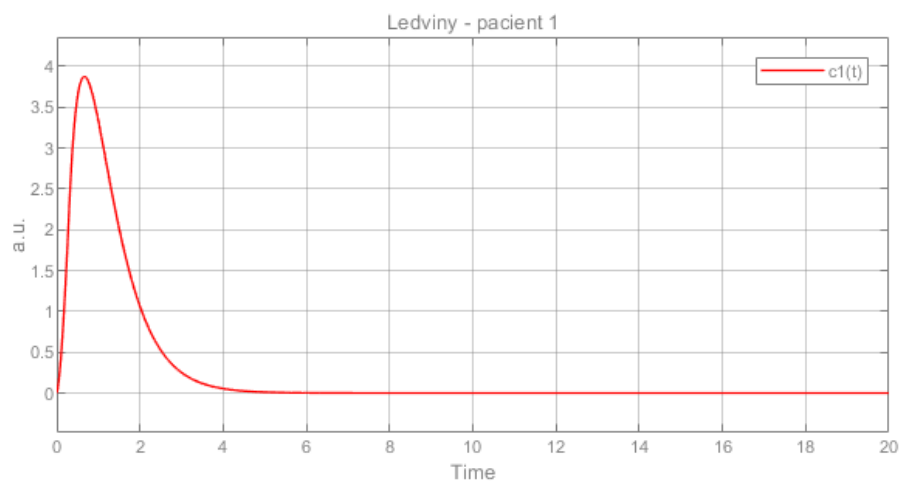
Model ledvin je velice jednoduchý, je omezen na dva ireverzibilní kompartmenty, opět kompartment krevního oběhu a dále kompartment ledvin. Schéma modelu vytvořeného v Simulinku je na obrázku 4.4. Model vychází z diferenciálních rovnic 3.1, 3.8 a z kompartmentového modelu na obrázku 3.5. Signál vstupující do kompartmentu ledviny je totožný se signálem vstupujícím do mozku, to znamená i stejné hodnoty konstant  $k_{1bl}$ ,  $k_{2bl}$  a stejný graf, obr. 4.1.



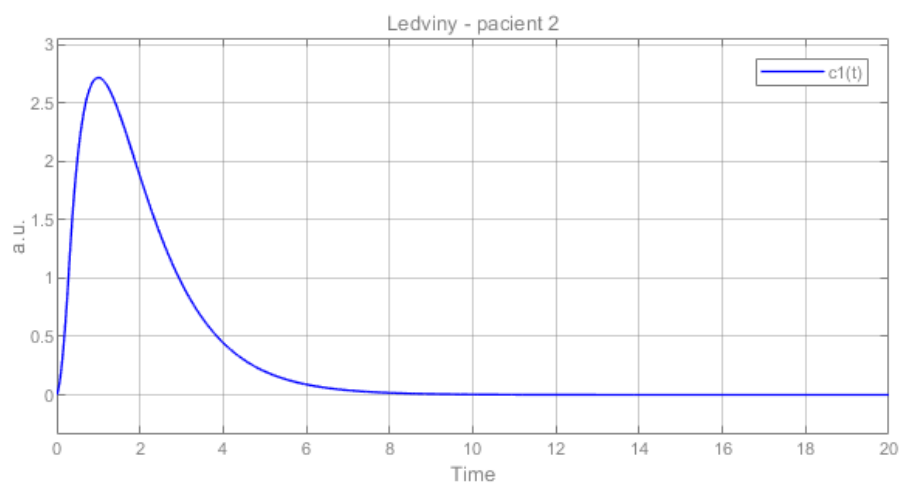
Obr. 4.4: Model ledvin pro 18F-FDG v prostředí Simulink

Byly definovány konstanty pomocí studie, kde se nachází tabulka s konstantami pro 7 pacientů [8]. Byly vybrány tři sady konstant (tři pacienti). Hodnoty konstant pro pacienta 1  $k_1 = 1,8423$ ,  $k_2 = 2,3827$ , pro pacienta 2  $k_1 = 0,7703$ ,  $k_2 = 0,8280$ , pro pacienta 3  $k_1 = 1,5503$ ,  $k_2 = 1,1120$ [8]. Výsledné grafy na obrázcích 4.5, 4.6, 4.7 zobrazují přeneseně koncentraci 18F-FDG  $c_1$  v ledvině a rychlost jeho eliminace do moči. Koncentrace 18F-FDG v moči již není uvedena.

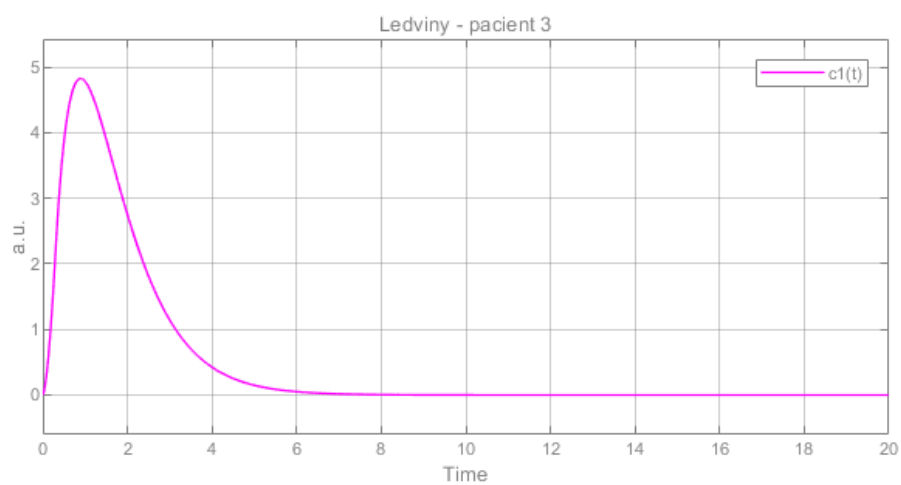
Porovnáním grafů lze dospět k závěru, že u každého pacienta je akumulace 18F-FDG v ledvinách individuální, stejně tak jako jeho rychlost eliminace. Nejvíce radiofarmaka se akumulovalo v ledvinách u pacienta č. 3 a nejpomalejší rychlost eliminace byla u pacienta č. 2.



Obr. 4.5: Graf koncentrace 18F-FDG v ledvinách - pacient 1



Obr. 4.6: Graf koncentrace 18F-FDG v ledvinách - pacient 2

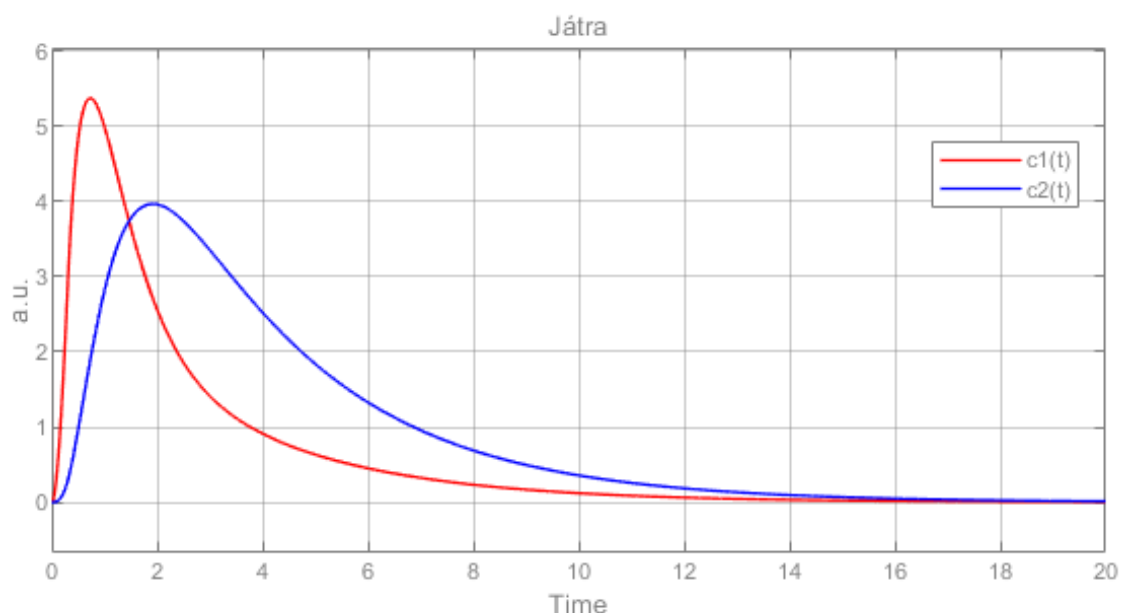


Obr. 4.7: Graf koncentrace 18F-FDG v ledvinách - pacient 3

### 4.3 Model jater pro 18F-FDG

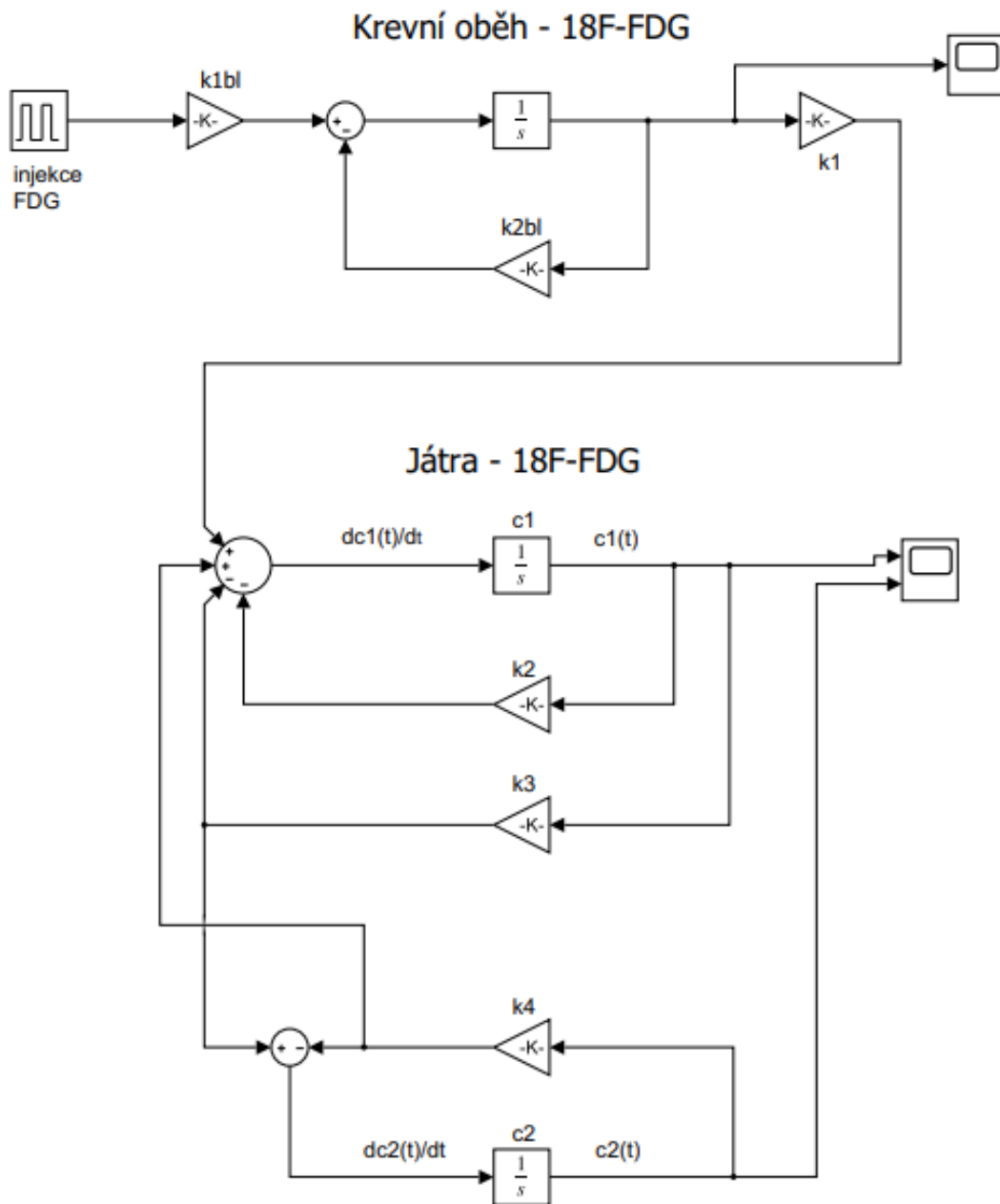
Model pro játra, resp. pro jaterní voxel, vychází z rovnic 3.11 a 3.12. Opět pro zpřesnění a lepšímu přiblížení realitě byl do modelu přidán kompartment krevního oběhu, stejně jako u předchozích dvou modelů jsou jeho konstanty  $k_{1bl}$ ,  $k_{2bl}$  stejné, aby byla vstupní funkce stejná. Graf vstupu je vyobrazen na obrázku 4.1. Samotný model pro játra je dvoukompartmentový se čtyřmi rychlostními konstantami  $k_1$  (transport 18F-FDG do prvního intracelulárního prostředí),  $k_2$  (transport z prvního intracelulárního prostředí do krve),  $k_3$  (rychlost fosforylace hexokinázou),  $k_4$  (rychlost defosforylace).

Hodnoty konstant byly opět empiricky zkoumány a definovány takto:  $k_1 = 2,6$ ,  $k_2 = 1,3$ ,  $k_3 = 0,95$ ,  $k_4 = 0,65$ . Výsledné grafy pro obě intracelulární prostředí jsou vykreslené na obrázku 4.8 a schéma modelu vytvořeného v Simulinku je na obrázku 4.9.



Obr. 4.8: Graf koncentrace 18F-FDG ve dvou jaterních intracelulárních prostředích

Z grafů na obrázku 4.8 plyne, že do druhého intracelulárního prostředí se dostane procesem fosforylace hexokinázou méně 18F-FDG, resp. jeho značených metabolitů. Je to zapříčiněno tím, že částečně může přecházet z prvního intracelulárního prostředí zpět do krevní plazmy. Z druhého intracelulárního prostředí se již fosforylované metabolity 18F-FDG eliminují značně pomaleji než z prvního.



Obr. 4.9: Model jater pro 18F-FDG v prostředí Simulink

## 5 Simulace modelů pro radiofarmakum [11C]PS13

Jak již bylo výše zmíněno, radiofarmakum [11C]PS13 je nově vyvinuto a používáno v klinických studiích. Mohlo by být užitečným a do budoucna hojně využívaným radiofarmakem k rozpoznání neurozánětů v mozku a tím také i k diagnostice neurodegenerativních onemocnění jako je např. Alzheimerova choroba. Farmakokinetické modely by v tomto případě mohly napomoci při výzkumu a k vývoji léků na tato onemocnění.[20]

Realizace modelů proběhla v programu MATLAB (verze R2020a). Pro podrobnější zpracování, modelování a zpětný odhad parametrů modelů byla použita data ze studie radiofarmaka [11C]PS13 [20]. Tato data byla využita z důvodu jejich podrobného popisu a podrobně popsané studie, která obsahovala všechny potřebné informace. Dalším důvodem byla relativně malá velikost dat, která umožňovala rychlé programové zpracování.

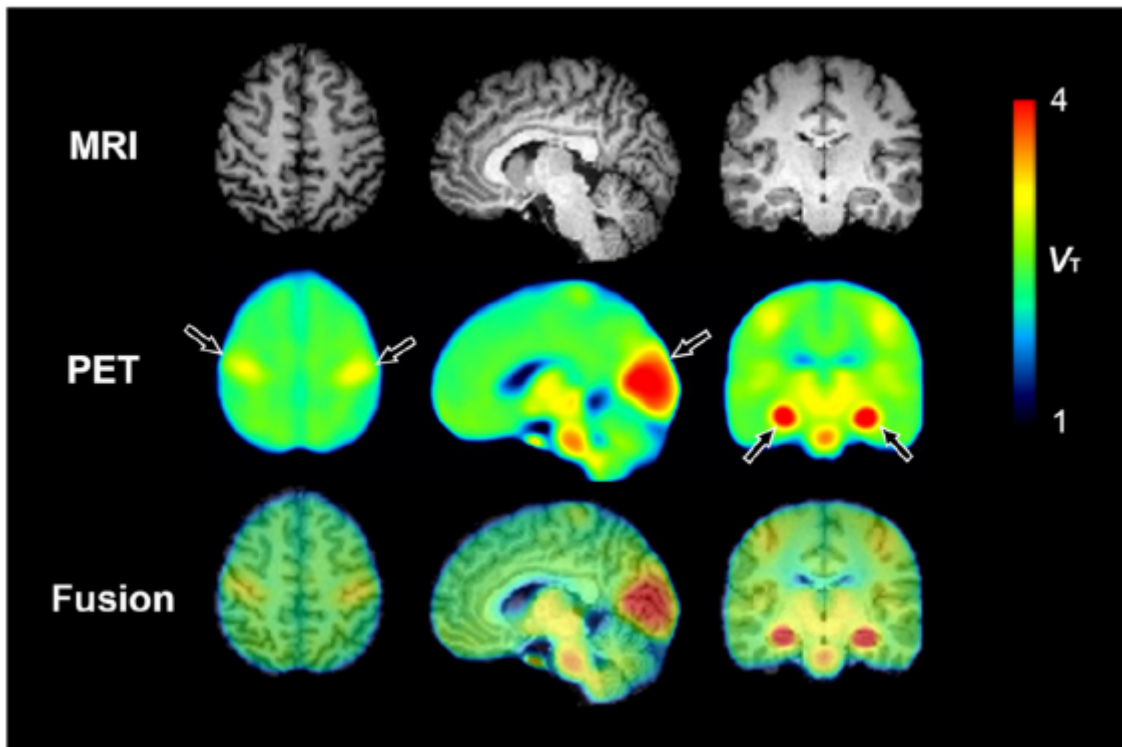
### 5.1 Datová sada a výběr subjektů

Byla použita datová sada pro radiofarmakum [11C]PS13 ze studie posuzující možnost jeho využití.[21][20]

Studie se zúčastnilo 10 psychicky i fyzicky zdravých jedinců, ve složení čtyř žen a šesti mužů ve věku od 23 do 41 let. U každého jedince byly nasnímány dynamické PET skeny mozku po dobu 120 minut. Celkem bylo nasnímáno 33 snímků v rozložení 6 snímků po 0,5 min, 3 snímky po 1 min, 2 snímky po 2 min, a zbývajících 22 snímků po 5 min. U každého jedince proběhla během dne dvě snímání (baseline, rescan) po injekčním podání radiofarmaka [11C]PS13 s odstupem min. 2,5 hod. Byl použit PET skener Biograph mCT (Siemens Healthineers).[20]

Z datové sady byly náhodně vybrány tři subjekty, které budou mezi sebou dále porovnávány. První vybraný subjekt sub-PS19 byl muž ve věku 24 let, druhým subjektem sub-PS20 byla žena ve věku 41 let a třetím subjektem sub-PS27 byl muž ve věku 26 let. U všech tří subjektů byly použity skeny z prvního snímání (baseline).

Na obrázku 5.1 je zobrazen MRI sken od reprezentativního pacienta, dále je zobrazen PET sken, který byl vytvořen způměrováním 20 skenů pořízených na 10 jedincích a třetí řada obsahuje fúzi těchto dvou modalit. MRI v tomto případě poskytuje anatomickou informaci a lze tak s větší přesností určit místa, kde a v jaké míře se [11C]PS13 váže. Tohoto poznatku je dále využito pro výběr oblastí zájmu v mozku pro generování grafů závislosti koncentrace aktivity radiofarmaka na čase.



Obr. 5.1: Zobrazení výsledků ve třech rovinách, převzato z [20]

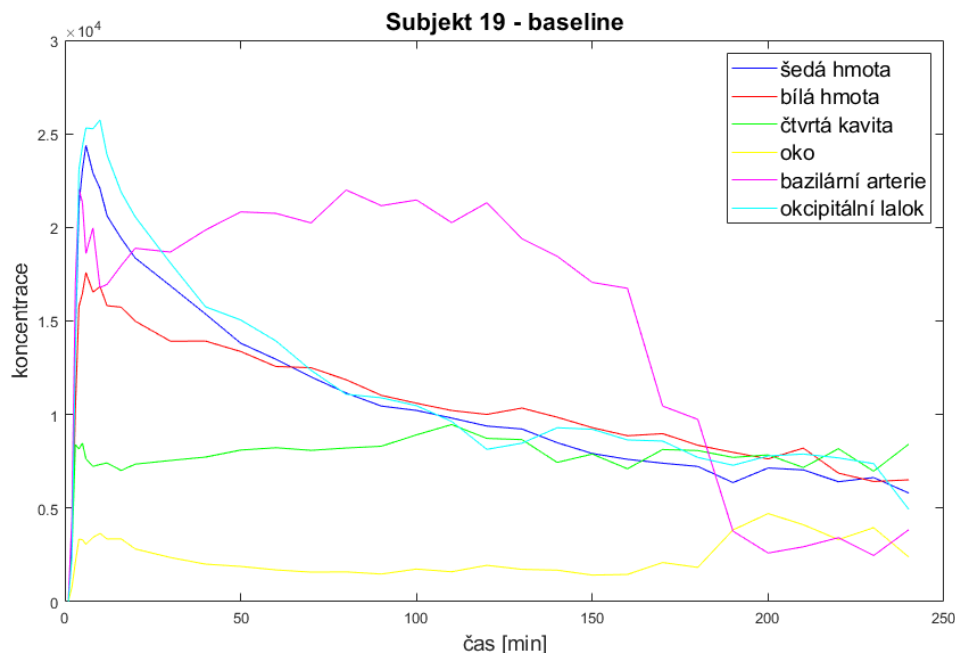
### 5.1.1 Zpracování datové sady a vykreslení grafů

Skeny tří vybraných subjektů byly následně zobrazeny a zpracovány v programu MATLAB. Z každého skenu byly vybrány určité oblasti, resp. voxely, ze kterých byly vykresleny grafy průměrných hodnot jasové složky ve snímku, které mají relaci ke koncentraci aktivity dané látky v čase. Byly vybírány tyto oblasti: šedá a bílá hmota mozková - pro porovnání rozdílného sycení radiofarmakem, čtvrtá kavita - pro posouzení sycení mozkomíšního moku radiofarmakem, bazilární arterie - jako náhled na vstupní funkci a oko - pro srovnání grafů mezi sebou (inertní vůči radiofarmaku), zda jsou výsledky alespoň do jisté míry podložitelné teorií. Dále byla vybrána oblast okcipitálního (týlního) laloku, která by měla být podle studie sycena nejvíce, důvodem je vyšší exprese enzymu COX-1 v této oblasti. Tohoto poznatku si lze všimnout na obr. 5.1 - v PET snímcích největší červená oblast označena šipkou. Z daných oblastí byly vykresleny grafy závislosti koncentrace aktivity  $[^{11}\text{C}]\text{PS13}$  na čase.

Pro další využití byla nutná úprava grafů. Musela být upravena časová osa grafů, resp. vzorkování, vzhledem k odlišným časovým krokům při snímání. Pro úpravu byla do algoritmu implementována funkce prostředí MATLAB `interp1`, která provedla lineární interpolaci a výsledný signál tak rozšířila na 240 vzorků (časových okamžiků) s ekvidistantním časovým vzorkováním po 0,5 minutě. Celkem bylo pro

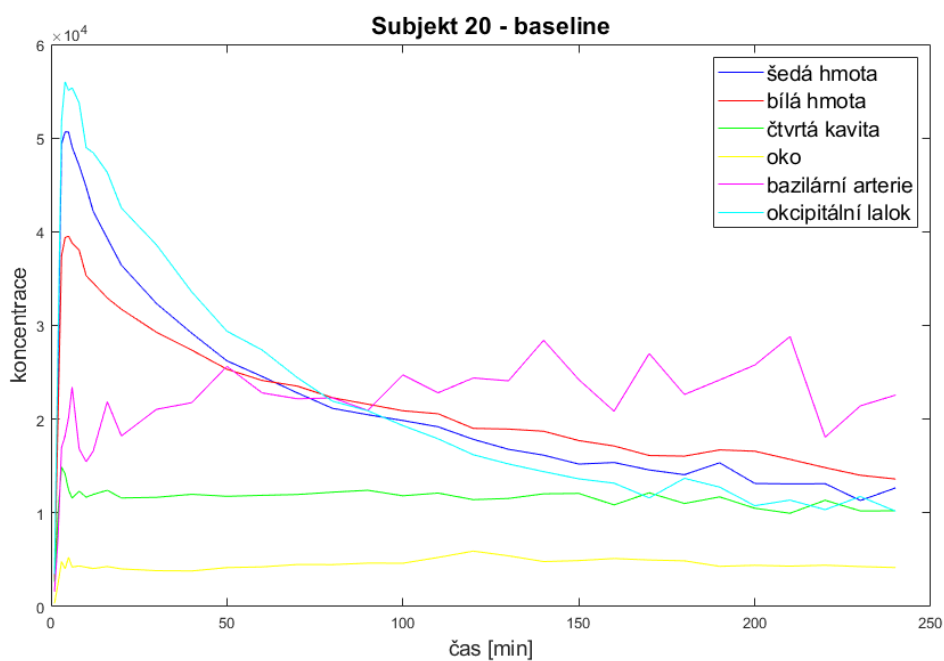


každý subjekt vykresleno šest grafů, viz obr. 5.2, 5.3, 5.4. Můžeme tak sledovat proces distribuce a eliminace radiofarmaka v popsanych oblastech.

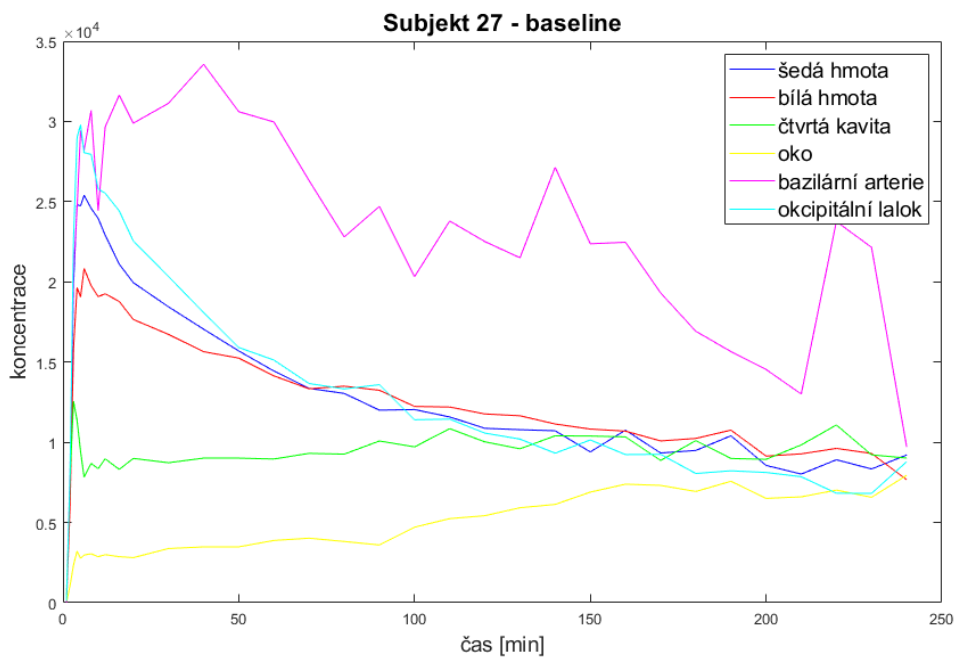


Obr. 5.2: Graf závislosti koncentrace [11C]PS13 na čase pro subjekt sub-PS19

Z grafů na obrázcích 5.2, 5.3, 5.4 lze pozorovat, že se potvrzují tvrzení v teoretické části této práce. V šedé hmotě mozkové se akumuluje více farmaka než v bílé hmotě mozkové, což zapříčiňuje odlišné krevní zásobení, resp. fakt, že šedá hmota má hustší kapilární síť. Do čtvrté kavity se dostává část radiofarmaka pomocí mozkomíšního moku následovně - ze sítě kapilár projde přes hematoencefalitickou bariéru do mozkomíšního moku, kde může nastat úbytek radiofarmaka, protože hematoencefalitická bariéra nemusí nutně propustit veškerou látku, proto je koncentrace podstatně nižší než v předchozích případech. Závislost koncentrace ve čtvrté kavitě závisí na podstatě radiofarmaka a reakci hematoencefalitické membrány na danou látku. Oko zůstává vůči radiofarmaku inertní. Okcipitální lalok byl sycen nepatrně více než šedá hmota, ale rozdíl nebyl až tak markantní. Důvodem je vyšší exprese enzymu COX-1 v této části mozku. Největší problém nastal s výběrem oblasti bazilární arterie. Oblast je velice malá a v prvních dvou případech se nepodařilo optimalizovat oblast tak, aby byl graf vykreslen správně. Druhá příčina by mohla být teoreticky vysvětlena tím, že vztah mezi koncentrací radiofarmaka a jasnem může být pro velmi vysoké koncentrace nelineární, případně se po podání injekce organismus snaží se změnou vyrovnat a játra látku v prvních okamžicích eliminují, než se hladina srovná. To by teoreticky vysvětlovalo tvar křivky - nejdříve rychlý nárůst, který se ale následně zastaví a změní v rychlý částečný pokles, ale následně už je



Obr. 5.3: Graf závislosti koncentrace [11C]PS13 na čase pro subjekt sub-PS20



Obr. 5.4: Graf závislosti koncentrace [11C]PS13 na čase pro subjekt sub-PS27

další nárůst i pokles pomalejší (určitá adaptace těla na látku). Ovšem teoreticky by měla být koncentrace v bazilární arterii nejvyšší a tomuto faktu grafy neodpovídají.

## 5.2 Farmakokinetický model

Pro odsimulování dynamiky radiofarmaka byly využity dvoutkáňové, resp. dvoukompartimentové modely, které se dle dostupných informací ze studie ukázaly jako dostačující.[20]

Pro tuto bakalářskou práci byl využit model, který původně sloužil pro simulaci 18F-FDG a je popsán v teoretické části této práce, následně odsimulován a popsán v kapitole 4.1.

Model vychází z následujících rovnic 5.1 (simulace krevního oběhu), 5.2, 5.3, 5.4 a je dále využit pro simulaci různých částí mozku:

$$\frac{dC_{bl}(t)}{dt} = k_{1bl}c_0(t) - k_{2bl}C_{bl}(t), \quad (5.1)$$

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = k_1C_{bl}(t) - (k_2 + k_3)C_e(t), \quad (5.2)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3C_e(t), \quad (5.3)$$

$$C_{celk}(t) = C_e(t) + C_m(t), \quad (5.4)$$

kde  $C_{bl}$ ,  $C_e$ ,  $C_m$  jsou koncentrace aktivity radiofarmaka v jednotlivých kompartmentech,  $k_{1bl}$ ,  $k_{2bl}$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  jsou rychlostní konstanty přechodu radiofarmaka mezi kompartmenty.  $c_0$  je vstupní koncentrace, resp. vstupní funkce, která simuluje injekci a  $C_{celk}$  je celková koncentrace vyjádřená jako součet koncentrací v obou kompartmentech.

Pro vykreslení modelových grafů byla využita numerická metoda řešení obyčejných diferenciálních rovnic, Runge-Kutta 4. řádu, kdy byly do algoritmu vepsány vzorce 5.5 - 5.9 pro tuto metodu.

$$k_1 = f(t_n, x_n), \quad (5.5)$$

$$k_2 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{k_1}{2}\right), \quad (5.6)$$

$$k_3 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{k_2}{2}\right), \quad (5.7)$$

$$k_4 = f(t_n + h, x_n + k_3), \quad (5.8)$$

$$x_{n+1} = x_n + (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)/6, \quad (5.9)$$

Jednodušší variantou by bylo využití metody Runge-Kutta 2. řádu. Bylo provedeno porovnání těchto dvou metod a ukázalo se, že obě dávají pro zvolený model srovnatelné výsledky. V závěru byla použita metoda 4. řádu, aby případně eliminovala chybovost, kterou by eventuelně mohla do systému zanášet metoda 2. řádu.

Vykreslení grafů bylo vloženo do funkce `model`, jejímiž vstupy byly parametry modelu  $k_{1bl}$ ,  $k_{2bl}$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  (pro lepší orientaci zapsané jako a, b, c, d, e). Jako vstupní funkce  $c_0$  byla použita pro jednoduchost obdélníková funkce. Tato funkce simuluje vstupní injekci (bolus radiofarmaka). Pokud by byla injekce podána např. do krkavice, byl by použitý obdélníkový vstup o něco reálnější, protože by radiofarmakum šlo krevním řečištěm rovnou do mozku. Ovšem v tomto případě byla injekce podána do paže intravenózně a tím je obdélníkový puls méně reálný, protože radiofarmakum prochází nejprve přes srdce a plíce, tím pádem se obdélním lehce zakulatí a roztáhne. Rozdíly by měly být nepatrné. V tomto modelu se situaci snaží kompenzovat právě kompartment simulující krevní oběh. Výstupem funkce `model` byl modelovaný graf závislosti koncentrace  $C_{bl}$ ,  $C_e$ ,  $C_m$  na čase v daných kompartmentech. Do optimalizace následně vstupoval součet grafů pro koncentraci v jednotlivých kompartmentech  $C_{celk}$ . Důvodem sečtení grafů byl fakt, že PET snímky zobrazují taktéž celkovou aktivitu a ne aktivitu v jednotlivých kompartmentech. Výstupní simulovaný průběh byl následně použit ve funkci `krit1`, viz dále.

### 5.3 Zpětný odhad parametrů

Dalším úkolem této práce bylo provedení hledání parametrů zvoleného modelu pro zvolené oblasti mozku pomocí optimalizačních technik tak, aby byla největší podobnost mezi měřenými daty a výsledkem simulace zvoleného modelu. Reálná data, která byla při odhadu použita, jsou více popsána výše v práci. Popis vykreslení grafů, které budou dále využity, je uveden výše v práci.

Vykreslování grafů bylo pro zjednodušení vloženo do funkce `real_graf`. Vstupem do funkce byly načtené soubory s PET daty. Výstup této funkce se zapisoval do globální proměnné `real`. Pro simulaci byly z podstaty smyslu věci vybrány tři oblasti: šedá a bílá hmota mozková a okcipitální lalok. Grafy pro tyto oblasti byly normalizovány pouhým váhováním, resp. vydělením maximem ze všech tří průběhů, aby byla maximální koncentrace rovna 1 (max. hodnota na ose y rovna 1). Tento krok slouží k přesnější optimalizaci a předejde se tak rozdílům v optimalizaci u různých pacientů (každý pacient má maximální koncentraci jinou). Modely pomocí těchto parametrů mohou v rámci možností prezentovat reálné systémy co nejpřesněji.

### 5.3.1 Porovnávání

Pro porovnávání reálných grafů a modelovaných grafů byla vytvořena další funkce s názvem `krit1`. Vstupem do této funkce byly opět parametry modelu a byla využita globální proměnná `real`, která obsahovala reálný graf. Porovnání grafů probíhá jednoduchou metodou sumy kvadrátů rozdílů hodnot, vzorec 5.10.

$$krit = \sum_i (s_{11} - s_2)^2, \quad (5.10)$$

kde  $s_{11}$  je výsledek simulace a  $s_2$  měřená data a  $i$  jsou všechny vzorky průběhu.

Funkce provede rozdíl dvou signálů, resp. grafu vytvořeného z reálných dat a modelovaného grafu, následně tento rozdíl umocní a sumuje. Výstupem této funkce je hodnota podobnosti `krit` dvou grafů, která následně vstupuje do nadřazené optimalizační funkce.

### 5.3.2 Optimalizace parametrů

Optimalizace parametrů je již zapsána v hlavním skriptu `main.m`, kde jsou volány výše zmíněné funkce dle potřeby. Optimalizace probíhá na základě vstupní hodnoty podobnosti grafů. Na základě této hodnoty se přepočítají pomocí optimalizační funkce `fminsearch` parametry modelu. Funkce `fminsearch` je určena pro hledání extrému funkce v podobě minimalizace optimalizačního kritéria. Je založena na Nelder-Meadově algoritmu, který pro optimalizační postup nevyžaduje výpočet derivací kritériální funkce. Výstupem funkce jsou pak optimalizované parametry modelu a následně proběhne opět vykreslení grafů.

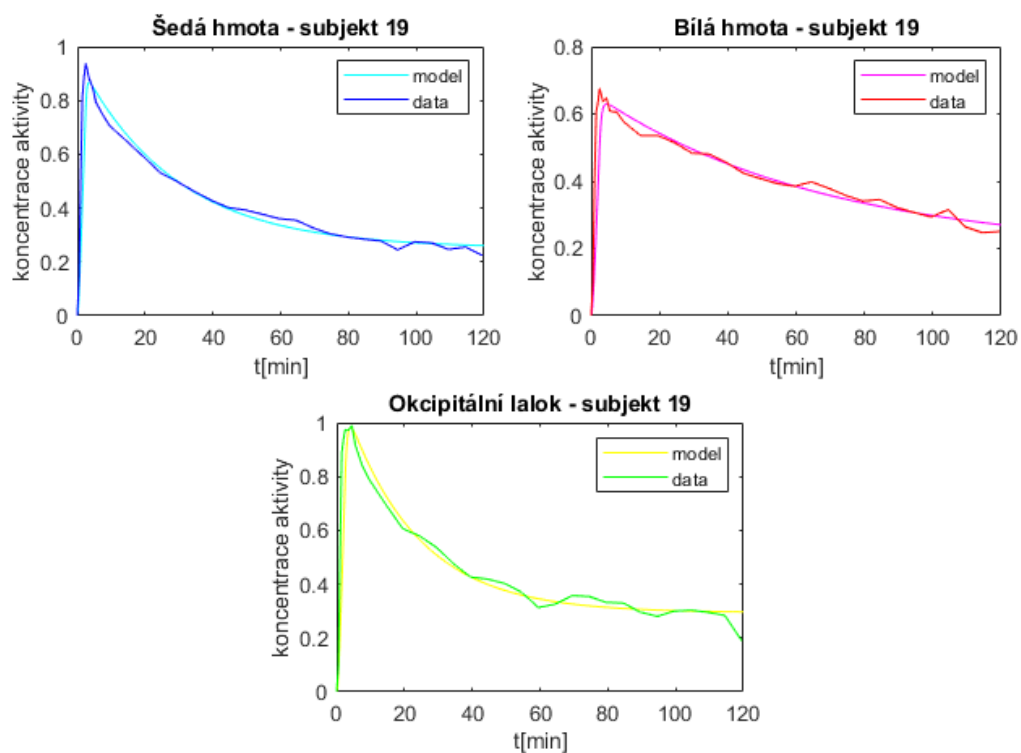
## 5.4 Výsledky

Odhad parametrů byl proveden pro tři různé oblasti u tří pacientů. Výsledkem byly optimalizované parametry, viz tabulka 5.1. Na základě těchto parametrů byly vykresleny grafy zobrazené na obrázcích 5.5 - 5.13.

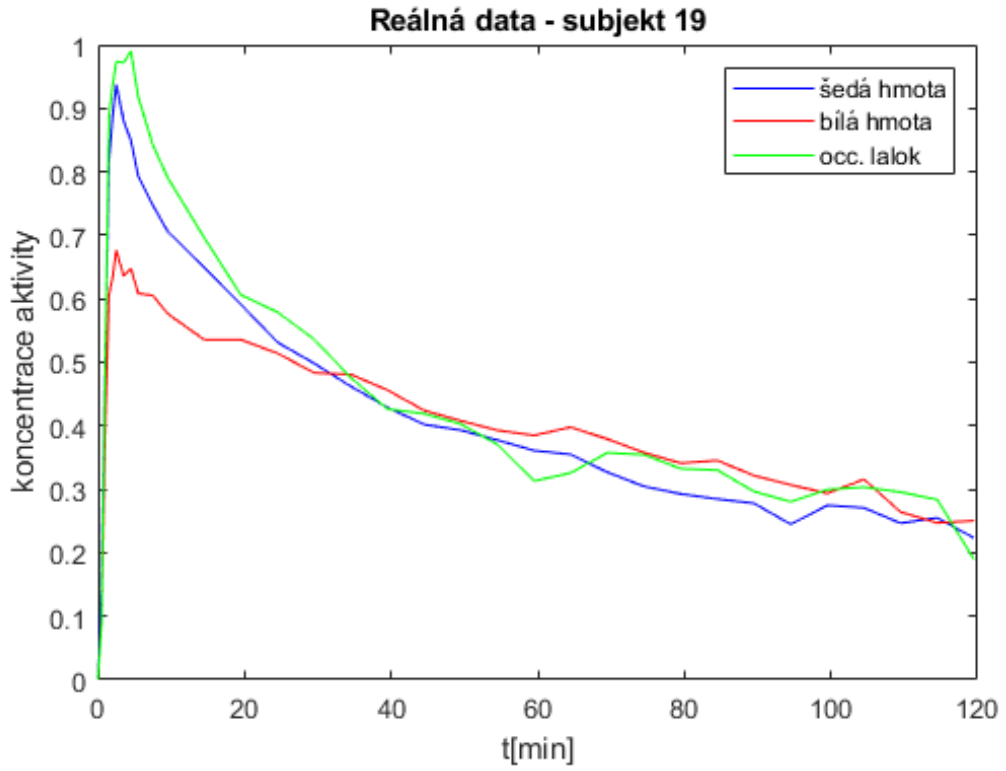
Na obrázcích 5.5, 5.8, 5.11 jsou vyobrazeny grafy pro jednotlivé oblasti zájmu. Každý obrázek obsahuje reálný graf a graf modelu. Grafy jsou rozdělené do jednotlivých obrázků z důvodu přehlednosti a jednoduššího porovnání. Ostatní obrázky obsahují totožné grafy, pouze jsou dané k sobě grafy pro jednotlivé oblasti zvlášť pro model a zvlášť pro reálná data, opět pro lepší porovnání.

Tab. 5.1: Přehled optimalizovaných konstant

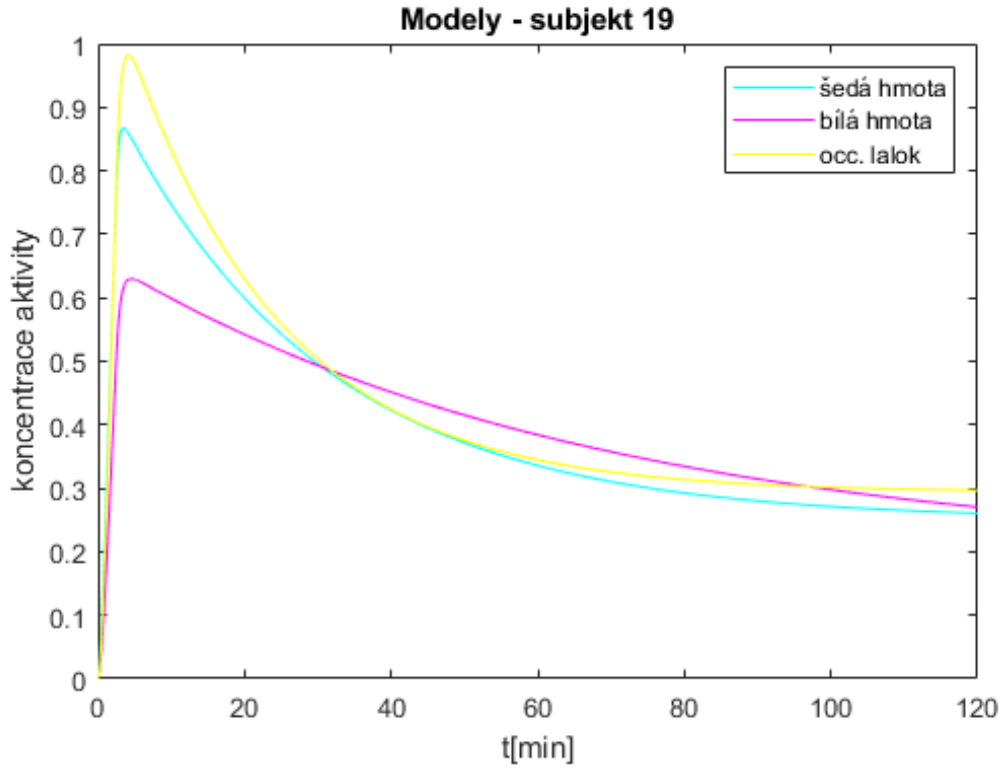
Subjekt - oblast	k1bl	k2bl	k1	k2	k3
19 - šedá hmota	3,8438	2,8807	0,2750	0,0256	0,0096
19 - bílá hmota	3,2868	1,7889	0,1420	0,0106	0,0045
19 - occ. lalok	1,7960	1,5622	0,3767	0,0344	0,0128
20 - šedá hmota	3,4785	2,4815	0,2547	0,0331	0,0123
20 - bílá hmota	2,7115	2,2257	0,2261	0,0207	0,0130
20 - occ. lalok	2,0117	0,0397	0,5609	2,7391	0,0075
27 - šedá hmota	0,7330	2,5660	1,0552	0,0274	0,0143
27 - bílá hmota	0,1917	1,1496	1,4517	0,0166	0,0125
27 - occ. lalok	3,1765	2,2760	0,2443	0,0290	0,0104



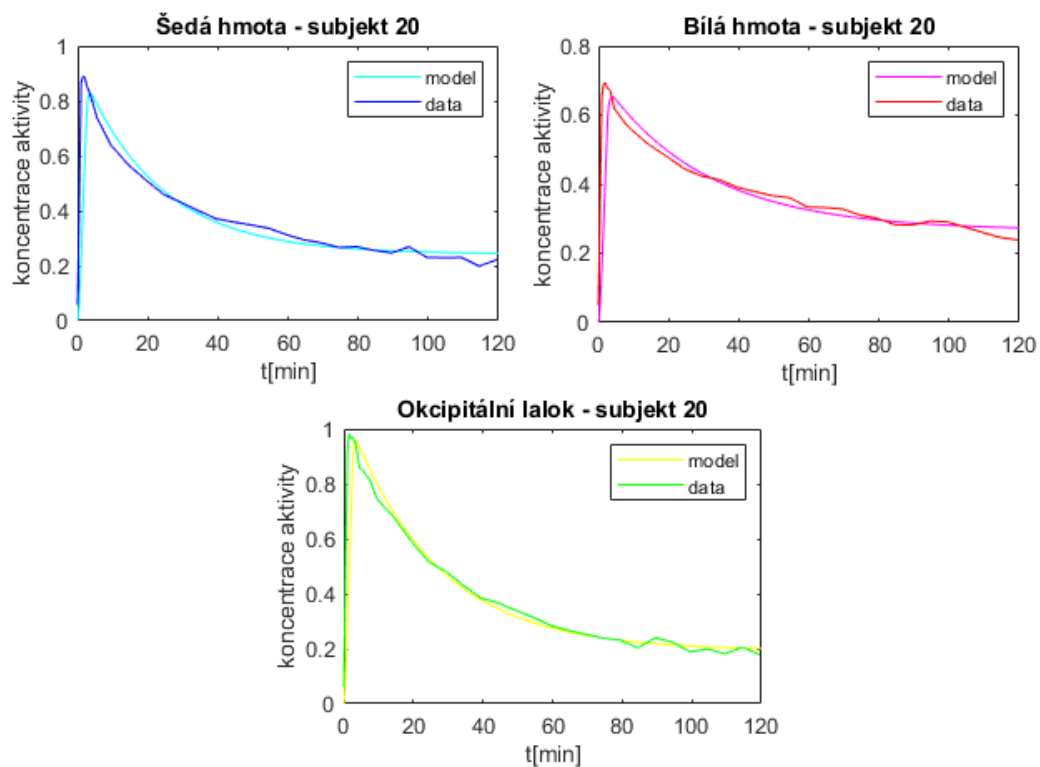
Obr. 5.5: Závislost koncentrace na čase pro všechny tři oblasti zvlášť - subjekt 19



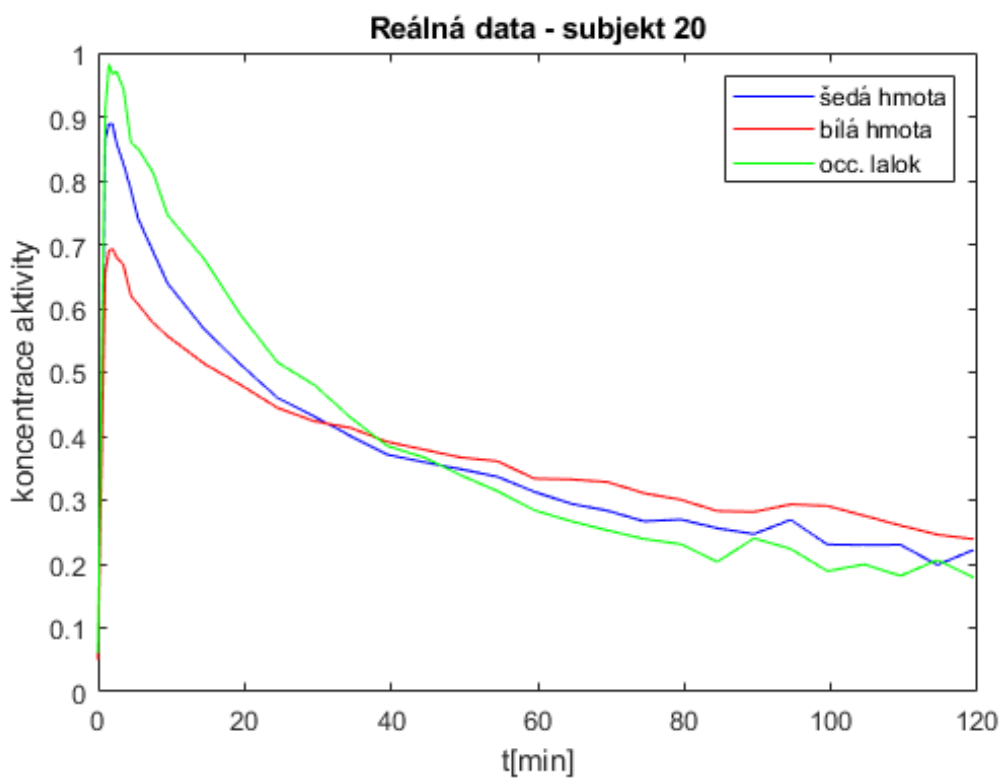
Obr. 5.6: Závislost koncentrace na čase reálných dat - subjekt 19



Obr. 5.7: Závislost koncentrace na čase modelů - subjekt 19

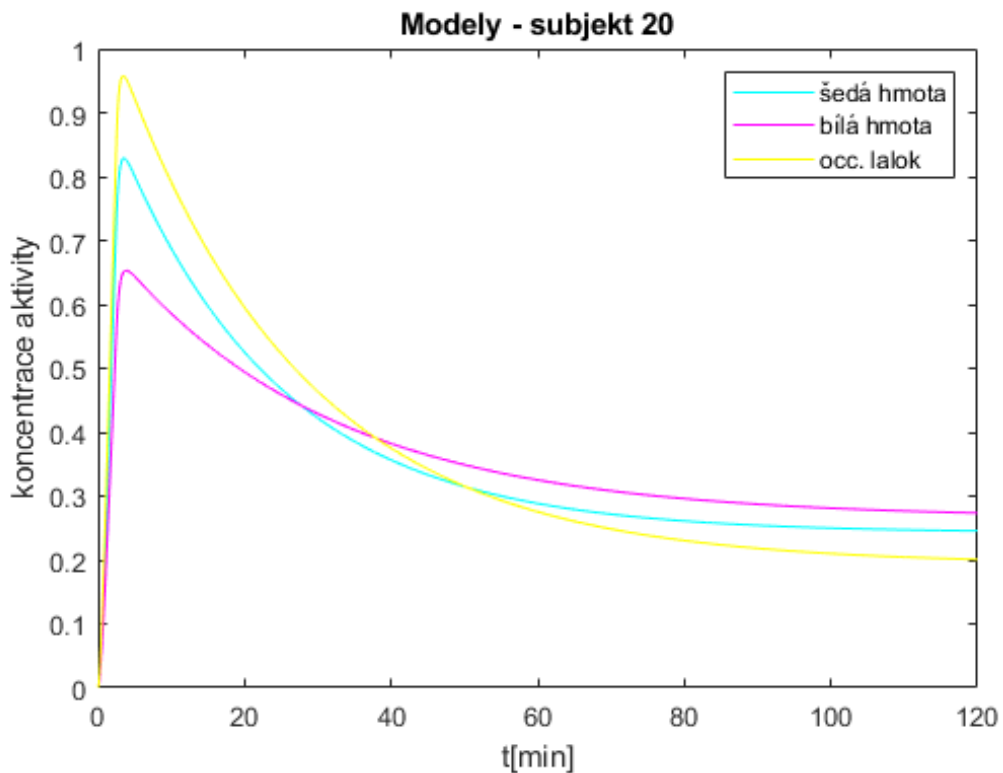


Obr. 5.8: Závislost koncentrace na čase pro všechny tři oblasti zvlášť - subjekt 20

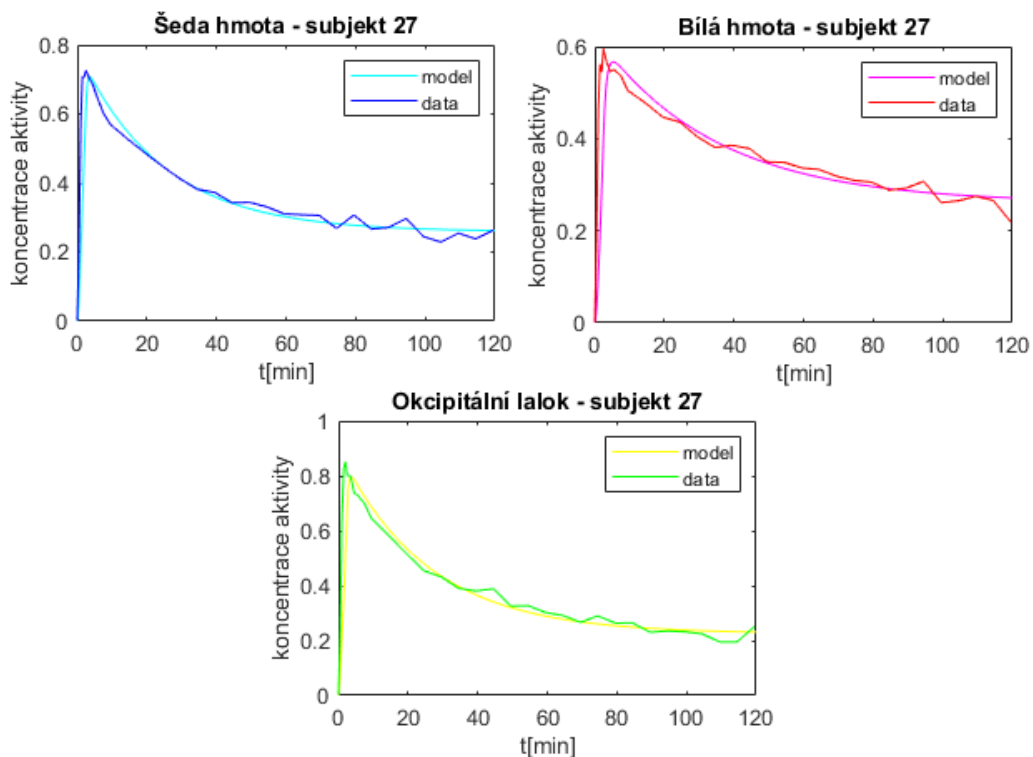


Obr. 5.9: Závislost koncentrace na čase reálných dat - subjekt 20

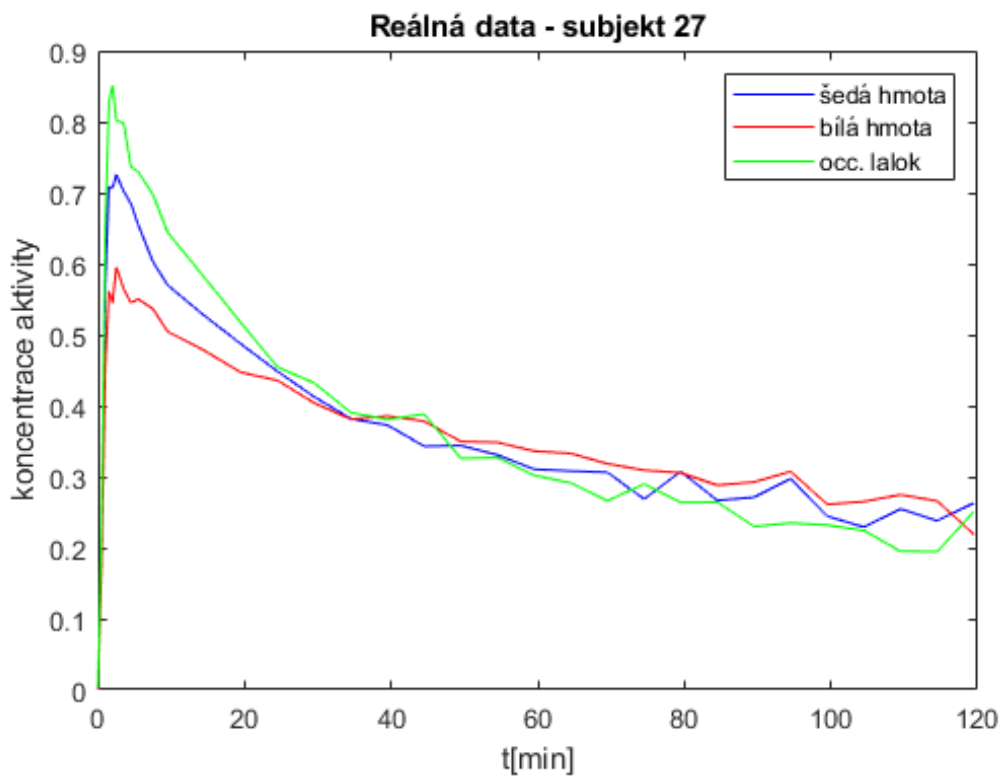




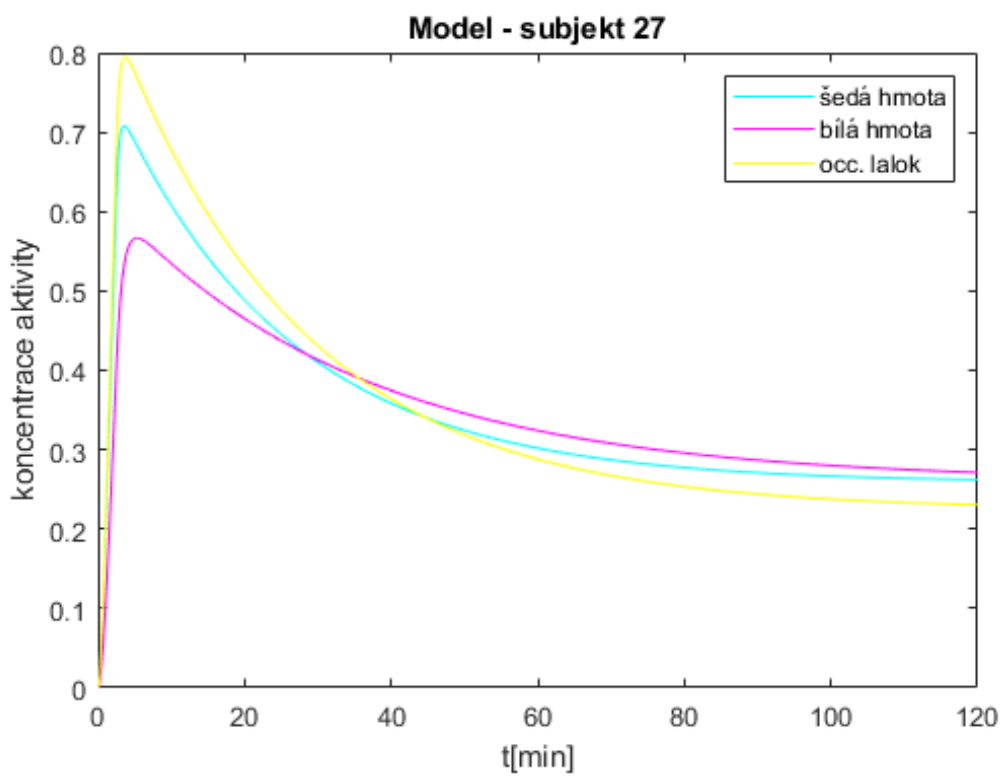
Obr. 5.10: Závislost koncentrace na čase modelů - subjekt 20



Obr. 5.11: Závislost koncentrace na čase pro všechny tři oblasti zvlášť - subjekt 27



Obr. 5.12: Závislost koncentrace na čase reálných dat - subjekt 27



Obr. 5.13: Závislost koncentrace na čase modelů - subjekt 27

## 5.5 Zhodnocení výsledků a diskuze

### 5.5.1 Porovnání grafů

Z obrázků 5.5 - 5.13 lze vidět, že simulace byla ve všech případech relativně úspěšná a modelované grafy se velice blíží realitě. Model je funkční pro různé pacienty se srovnatelnou úspěšností simulace, viz tabulka 5.2. Subjekt č. 19 a 27 dosáhly obdobných výsledků jak při vizuálním porovnání, tak při porovnání kritéria. Subjekt č. 20 vyšel v porovnání s předchozími dvěma s horšími výsledky, ale po vizuálním srovnání lze stále model považovat za funkční. Dalo by se tedy konstatovat, že by se model dal použít i pro jiné pacienty a jeho výsledky by byly při nejmenším přijatelné.

Tab. 5.2: Přehled hodnot porovnávacího kritéria po optimalizaci

	šedá hmota	bílá hmota	okcipitální lalok
Subjekt 19	0,434073	0,348373	0,656337
Subjekt 20	1,073900	0,656047	1,048010
Subjekt 27	0,442565	0,451807	0,666816

Při porovnání grafů jednotlivých oblastí lze vidět, že u subjektu 19 a 27 jsou výsledky optimalizace pro jednotlivé oblasti srovnatelné. Obecně byl téměř u všech oblastí problém dosáhnout maxima koncentrace, které bylo dosaženo u reálných grafů. Tento problém mohl být způsoben také příliš jednoduchým modelem vstupní funkce (obdélníkový puls), který není pro tuto simulaci zcela reálný (viz vysvětlení výše).

### 5.5.2 Výsledné optimalizované konstanty

Optimalizované konstanty rovnice simulující krevní oběh  $k_{1bl}$ ,  $k_{2bl}$  (viz tab. 5.1) byly v téměř všech případech nejvyšší z daných konstant. Důvodem je velice rychlý rozptyl farmaka do krevního oběhu, tzn. tyto konstanty radiofarmakum podstatně zrychlují a zaoblují obdélníkový vstup, aby se model co nejvíce přiblížil realitě. Konstanty modelu mozkové tkáně  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  již byly znatelně nižší a distribuci tím pádem zpomalují. Konstanta  $k_1$  je z těchto tří konstant nejvyšší a vyjadřuje rychlost, kterou se dostává podané farmakum z krve do mozkové tkáně, resp. do prvního mozkového kompartmentu. Průchodem přes kapiláry se rychlost distribuce znatelně snižuje, což vysvětluje její hodnoty. Z prvního kompartmentu může zpět do krve prostupovat část radiofarmaka, ale prostup je opět zpomalen. Konstanta je podstatně nižší než konstanta  $k_1$  také z toho důvodu, že se do krve vrací jen malá část značených metabolitů radiofarmaka. Z prvního kompartmentu ještě dále prostupuje radiofarmakum

do druhého kompartmentu. Ten již neslouží jako rezervoár a látka se nevrací zpět. Prostup je tedy opět zpomalen, protože metabolity radiofarmaka se do něj dostávají v nižší koncentraci a průběh distribuce aktivity se tímto zpomaluje.

### 5.5.3 Kvantitativní veličiny

Získané grafy závislosti koncentrace aktivity radiofarmaka na čase nejsou vhodné pro určení kvantitativních veličin.

V dostupných zmíněných člancích se dají odhady některých kvantitativních veličin najít, např. ve článku [6] je uveden vztah pro distribuční objem a průtok krve v určité části mozku. Průtok krve je zde popsán jako objem krve, který projde danou cévou za jednotku času (např. ml/min). V některých případech se průtok také vztahuje k jednotce hmotnosti tkáně, což se poté nazývá jako perfuze (např. ml/min/mg).

Dále je například v článku [9] zmíněn výpočet průtoku krve udáván v ml/min u modelů pro jaterní voxely.

Pro tuto práci ovšem nejsou uvedené vztahy v člancích relevantní, protože jsou v práci použita data pro jiné radiofarmakum než pro  $^{18}\text{F}$ -FDG, pro které je odhad veličin určen. Po dohodě tedy bylo rozhodnuto, že dalším odhadem kvantitativních veličin se tato práce zabývat nebude.

# Závěr

Cílem této práce bylo stručně popsat základní farmakokinetické kompartmentové modely a jejich využití, seznámit se se základními modely pro různá radiofarmaka v souvislosti s pozitronovou emisní tomografií a odsimulovat základní modely daných orgánů pro radiofarmakum 18F-FDG. Dále bylo cílem provést zpětný odhad parametrů vybraného modelu pro vybrané radiofarmakum za pomoci reálných dat z pozitronové emisní tomografie, zhodnotit a diskutovat výsledky simulace.

V první kapitole byla představena farmakokinetika jako taková a byly popsány její základní veličiny.

V druhé kapitole byly představeny základní farmakokinetické modely a jejich využití v praxi. Tyto modely byly popsány pomocí diferenciálních rovnic a jejich funkčnost byla představena na obrázcích s grafy průběhu koncentrace farmaka v čase. Tyto modely sloužily jako základ pro následnou praktickou část této bakalářské práce.

Ve třetí kapitole byly představeny studie kompartmentových modelů pro různá radiofarmaka využívaná v pozitronové emisní tomografii. Nejprve bylo představeno radiofarmakum 18F-FDG, které je nejvíce využíváno, a proto se zde nacházely kapitoly popisující různé orgány. Tento základ byl poté použit v praktické části, kdy byly odsimulovány modely pro 18F-FDG. Dále byly ve třetí kapitole představeny studie popisující kompartmentové modely pro další radiofarmaka, která mají jen omezené využití, a proto neobsahují členění na kapitoly. Tato radiofarmaka jsou používána buď v klinické praxi nebo případně v klinických studiích.

Ve čtvrté kapitole byla představena praktická část bakalářské práce, která spočívala v odsimulování základních farmakokinetických modelů pro radiofarmakum 18F-FDG. Byly odsimulovány tyto tři orgány: mozek, játra, ledviny s přidáním kompartmentu pro krevní oběh. Základem modelů byly diferenciální rovnice převzaté z uvedených studií. Výstupem simulací byly grafy, které znázorňovaly akumulaci a eliminaci 18F-FDG v daných orgánech. Pomocí těchto jednoduchých modelů byla poměrně snadno ověřena teorie o distribuci a akumulaci radiofarmaka ve zmíněných orgánech.

Poznatků z předešlých kapitol bylo využito v páté kapitole této práce, kdy byl sestaven model mozku pro radiofarmakum [11C]PS13. Na základě reálných dat byla provedena optimalizace modelu a byly vykresleny modelované grafy pro tři různé pacienty, které znázorňovaly koncentraci aktivity použitého radiofarmaka v závislosti na čase. Model se ukázal jako dostačující a vhodný pro použití modelování různých částí mozku. Výsledky byly diskutovány a porovnány jak mezi pacienty, tak v rámci jednoho pacienta mezi sebou. Porovnáním mezi pacienty se ukázalo, že výsledky modelu jsou srovnatelné a model je funkční. Zkonstruovaného matematického modelu

by se dalo využít pro jednoduchou analýzu časové stability radiofarmaka v určitých částech mozku, na které následně závisí čas skenování pacienta. Ten by poté byl velice důležitý například při diagnostice Alzheimerovy choroby, kdy by bylo potřeba čas skenování co nejvíce zkrátit. Vzhledem k faktu, že grafy vyjadřují závislosti koncentrace aktivity radiofarmaka na čase, dalo by se těchto závislostí využít například k úpravě podané dávky pacientovi. Dalo by se dále spekulovat o použití daného modelu pro jiná radiofarmaka nebo případně pro jiné části mozku.

# Literatura

- [1] LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Color atlas of pharmacology*. Fifth edition. Ilustroval Jürgen WIRTH, přeložil Detlev BIEGER. Stuttgart: Thieme, [2018]. Flexibook. ISBN 978-3-13-241065-7.
- [2] FAN, Jianghong a Inés A.M. DE LANNOY. Pharmacokinetics. *Biochemical pharmacology* [online]. England: Elsevier, 2014, **87**(1), 93-120 [cit. 2022-10-15]. ISSN 0006-2952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2013.09.007
- [3] JIŘÍK, Radovan. *Modely v biologii a epidemiologii* [online]. Elektronická skripta VUT. Brno: VUT, 2006 [cit. 2022-10-10]. Dostupné z: <<https://moodle.vut.cz/course/view.php?id=242240>>. Elektronická skripta. VUT.
- [4] SHARMA, Punit a Anirban MUKHERJEE. Newer positron emission tomography radiopharmaceuticals for radiotherapy planning: an overview. *Annals of Translational Medicine* [online]. February 2016, **4**(3), 1 - 7 [cit. 2022-11-21]. ISSN 2305-5847. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.26
- [5] *PubChem: Explore Chemistry* [online]. National Center for Biotechnology Information [cit. 2022-11-21]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [6] MORRIS, EVAN D., CHRISTOPHER J. ENDRES, KATHLEEN C. SCHMIDT, BRADLEY T. CHRISTIAN, RAYMOND F. MUZIC a RONALD E. FISHER. Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography. In: *Emission Tomography* [online]. Elsevier, 2004, 2004, s. 499-540 [cit. 2022-10-16]. ISBN 9780127444826. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012744482-6.50026-0
- [7] CUNHA, John P. Fludeoxyglucose. *RxList* [online]. San Clemente, California: WebMD, LLC., 2019, 3. 8. 2022 [cit. 2022-10-28]. Dostupné z: <https://www.rxlist.com/fludeoxyglucose-drug.htm#description>
- [8] QIAO, Huiting, Jing BAI, Yingmao CHEN a Jiahe TIAN. Kidney Modeling for FDG Excretion with PET. *International Journal of Biomedical Imaging* [online]. 2007, **2007**, 1-4 [cit. 2022-10-27]. ISSN 1687-4188. Dostupné z: doi:10.1155/2007/63234
- [9] BAKER, C., N. DOWSON, P. THOMAS a S. ROSE. Modelling of FDG metabolism in liver voxels. *Journal of Theoretical Biology* [online]. 2015, **365**, 390-402 [cit. 2022-10-30]. ISSN 00225193. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtbi.2014.10.028
- [10] KOUKOURAKI, Sophia, Ludwig G. STRAUSS, Vassilios GEORGOULIAS, Jochen SCHUHMACHER, Uwe HABERKORN, Nikolaos KARKAVITSAS a

- Antonia DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS. Evaluation of the pharmacokinetics of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2006, **33**(4), 460-466 [cit. 2022-11-18]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-005-0006-1
- [11] HAGBERG, Gisela E., Richard TORSTENSON, Ina MARTEINSDOTTIR, Mats FREDRIKSON, Bengt LÅNGSTRÖM a Gunnar BLOMQVIST. Kinetic Compartment Modeling of [ $^{11}\text{C}$ ]-5-Hydroxy-L-Tryptophan for Positron Emission Tomography Assessment of Serotonin Synthesis in Human Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [online]. 2002, **22**(11), 1352-1366 [cit. 2022-11-08]. ISSN 0271-678X. Dostupné z: doi:10.1097/01.WCB.0000040946.89393.9d
- [12] WELLS, Joanne M., David A. MANKOFF, Mark MUZI, Finbarr O'SULLIVAN, Janet F. EARY, Alexander M. SPENCE a Kenneth A. KROHN. Kinetic Analysis of 2-[ $^{11}\text{C}$ ]Thymidine PET Imaging Studies of Malignant Brain Tumors: Compartmental Model Investigation and Mathematical Analysis. *Molecular Imaging* [online]. 2002, **1**(3) [cit. 2022-11-26]. ISSN 1536-0121. Dostupné z: doi:10.1162/15353500200202112
- [13] ALHUSEINALKHUDHUR, Ali, Mark LUBBERINK, Henrik LINDMAN, Vladimir TOLMACHEV, Fredrik Y. FREJD, Joachim FELDWISCH, Irina VELIKYAN a Jens SÖRENSEN. Kinetic analysis of HER2-binding ABY-025 Affibody molecule using dynamic PET in patients with metastatic breast cancer. *EJNMMI Research* [online]. 2020, **10**(1) [cit. 2022-11-15]. ISSN 2191-219X. Dostupné z: doi:10.1186/s13550-020-0603-9
- [14] AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* [online]. 1974, **19**(6), 716-723 [cit. 2022-11-18]. ISSN 0018-9286. Dostupné z: doi:10.1109/TAC.1974.1100705
- [15] NEIRA, Sara, Araceli GAGO-ARIAS, Isabel G-NZALEZ-CRESPO, Jacobo GUIU-SOUTO a Juan PARDO-MONTERO. Development of a Compartmental Pharmacokinetic Model for Molecular Radiotherapy with  $^{131}\text{I}$ -CLR1404. *Pharmaceutics* [online]. 2021, **13**(9) [cit. 2022-11-15]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics13091497
- [16] VERWER, Eline E., Daniela E. OPREA-LAGER, Alfons J.M. VAN DEN EERTWEGH, et al. Quantification of  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine Kinetics in Patients with Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2015, **56**(3), 365-371 [cit. 2022-11-15]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.114.148007



- [17] GULALDI, Nedim C. M., Jinsong XIA, Tao FENG, et al. Modeling of the Renal Kinetics of the AT1 Receptor Specific PET Radioligand [  $^{11}\text{C}$ ]KR31173. *BioMed Research International* [online]. 2013, **2013**, 1-12 [cit. 2022-11-15]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2013/835859
- [18] PALARD-NOVELLO, Xavier, Anne-Lise BLIN, Florence LE JEUNE, et al. Optimization of temporal sampling for  $^{18}\text{F}$ -choline uptake quantification in prostate cancer assessment. *EJNMMI Research* [online]. 2018, **8**(1) [cit. 2022-11-15]. ISSN 2191-219X. Dostupné z: doi:10.1186/s13550-018-0410-8
- [19] *Simulink* [online]. The MathWorks [cit. 2022-11-21]. Dostupné z: <https://uk.mathworks.com/products/simulink.html>
- [20] KIM, Min-Jeong, Jae-Hoon LEE, Fernanda JUAREZ ANAYA, et al. First-in-human evaluation of [ $^{11}\text{C}$ ]PS13, a novel PET radioligand, to quantify cyclooxygenase-1 in the brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2020, **47**(13), 3143-3151 [cit. 2023-04-16]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-020-04855-2
- [21] KIM, Min-Jeong, Jae-Hoon LEE, Fernanda JUAREZ ANAYA, et al. *First-in-human evaluation of [ $^{11}\text{C}$ ]PS13, a novel PET radioligand, to quantify cyclooxygenase-1 in the brain: Dataset* [online]. 2020, **47**(13) [cit. 2023-04-16]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.18112/openneuro.ds004230.v2.3.1
- [22] SHRESTHA, Stal, Prachi SINGH, Michelle Y. CORTES-SALVA, et al. 3-Substituted 1,5-Diaryl-1 H -1,2,4-triazoles as Prospective PET Radioligands for Imaging Brain COX-1 in Monkey. Part 2: Selection and Evaluation of [ $^{11}\text{C}$ ]PS13 for Quantitative Imaging. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2018, **9**(11), 2620-2627 [cit. 2023-04-17]. ISSN 1948-7193. Dostupné z: doi:10.1021/acschemneuro.8b00103
- [23] TADDEI, Carlotta, Cheryl L. MORSE, Min-Jeong KIM, et al. Synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]PS13 and Evaluation as a PET Radioligand for Cyclooxygenase-1 in Monkey. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2021, **12**(3), 517-530 [cit. 2023-04-17]. ISSN 1948-7193. Dostupné z: doi:10.1021/acschemneuro.0c00737

## Seznam symbolů a zkratek

<b>11C-HTP</b>	[11C]-5-hydroxy-L-tryptofan
<b>2-11C-TdR</b>	2-[11C]thymidin
<b>18F-FDG</b>	18F-fluorodeoxyglukóza
<b>a.u.</b>	pomocná jednotka - auxillary unit
<b>COX</b>	cyklooxygenáza
<b>COX-1</b>	cyklooxygenáza-1
<b>COX-2</b>	cyklooxygenáza-2
<b>DNA</b>	kyselina deoxyribonukleová
<b>PET</b>	pozitronová emisní tomografie

## 6 Elektronická příloha

Elektronická příloha obsahuje modely vytvořené v prostředí Simulink a kódy zapsané v programu MATLAB R2020a. Modely vytvořené v prostředí Simulink jsou:

- mozekFDG.slx - model mozku pro radiofarmakum 18F-FDG,
- jatraFDG.slx - model jater pro radiofarmakum 18F-FDG,
- ledvinyFDG.slx - model ledvin pro radiofarmakum 18F-FDG

Kódy v programu MATLAB jsou:

- PS\_grafy.m - skript, který vykresluje grafy reálných dat z různých částí mozku,
- main.m - hlavní skript, ve kterém probíhá optimalizace parametrů modelu,
- real\_graf.m - funkce pro vykreslení grafů z reálných dat,
- model.m - funkce pro vykreslení grafů modelu,
- krit1.m - funkce pro výpočet kritéria, resp. sumy kvadrátů

Soubory obsahující PET data od tří různých pacientů nejsou obsahem elektronické přílohy z důvodu licenčních podmínek a velikosti souborů. Data je možné stáhnout zde: <https://openneuro.org/datasets/ds004230/versions/2.3.1>. Jedná se o pacienty sub-PS19, sub-PS20, sub-PS27 a byla použita PET data z prvního snímání (baseline) uložena v datovém formátu NIfTI (\*.nii.gz).[21]