مجله مهندسی مکانیک مدرس، بهمن 1396، دوره 17، شماره 11، ص‌ص 125-132

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

شبیه‌سازی توزیع فشار اکسیژن و غلظت نانوذره اِف مایزو در بافت با استفاده از شبکه

هانیه عسگری[1]، عرفان طاعتی زاده[2]، مصطفی سفیدگر[3*]، مجید سلطانی[4]

1- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
2- دانشجوی کارشناسی، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
3- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پردیس، پردیس
4- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
* پردیس، صندوق پستی 1658174583، sefidgar@pardisiau.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 03 شهریور 1396
پذیرش: 02 مهر 1396
ارائه در سایت: 19 آبان 1396

کلید واژگان:
تومور
هیپوکسی
دستگاه پت
فشار اکسیژن
اِف مایزو

چکیده

امروزه با استفاده از شبیه‌سازی بافت طبیعی و چگونگی نفوذ مواد در داخل بدن، محل توده سرطانی قابل پیش‌بینی می‌باشد. همچنین با در نظر گرفتن بافت سرطانی، روند رشد آن نیز قابل ارزیابی است. جریان عبوری درون مویرگ، تأثیر آن بر بافت‌های مجاور و نفوذ مولکول‌ها از دیواره مویرگ ازجمله مواردی است که در این نوع از مدل‌سازی‌ها در نظر گرفته می‌شود. سلول‌های سرطانی به دلیل نرخ سریع تکثیر سلولی، دارای سطح پایینی از اکسیژن می‌باشند. این کمبود اکسیژن هیپوکسی نام دارد. به همین دلیل با استفاده از روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی مختلف، میزان اکسیژن در تمامی قسمت‌های بدن اندازه‌گیری می‌شود. دستگاه پت ازجمله نمونه‌هایی است که با استفاده از ردیاب‌های مشخص به‌صورت غیرتهاجمی وضعیت توزیع اکسیژن را در قسمت‌های مختلف بدن نمایش می‌دهد. در این مقاله با در نظر گرفتن شبکه مویرگی واقعی، جریان خون در آن شبیه‌سازی شده است. در ادامه، با در نظر گرفتن تأثیرات آن بر بافت، فشار اکسیژن و غلظت ردیاب به‌طور هم‌زمان مدل‌سازی شده‌اند. در آخر نیز غلظت ردیاب در دو حالت آزاد و متصل به سلول‌ها در نقاط مختلف بافت نمایش داده شده و تغییرات آن بازمان نیز بررسی شده است.

Simulation of oxygen pressure and nanoparticle FMISO concentration in tissue by considering a real capillary network

Haniye Asgari[1], Erfan Ta'atizadeh[1], Mostafa Sefidgr[2*], Madjid Soltani[1]

1- Mechanical Engineering, Khaje Nasir Toosi University of Technology, Tehran, Iran
2- Department of Mechanical Engineering, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran
* P.O.B. 1658174583, Pardis, Iran, sefidgar@pardisiau.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 25 August 2017
Accepted 24 September 2017
Available Online 10 November 2017

Keywords:
Tumor
Hypoxia
PET
Oxygen pressure
FMISO

ABSTRACT

Today using the simulation of normal tissue and the process of diffusion mechanism, the location of tumor is predictable. Considering the tumor tissue, cancer cell growth can be evaluated. The fluid flow through the capillary, its effects on the adjacent tissue and the diffusion of molecules from capillary wall to tissue are considered in the modeling formulations. Due to the high rate of dividing cells in tumor tissue, they have low level of oxygen which is called Hypoxia. Hence, different invasive and noninvasive methods have been utilized in order to measure the oxygen level in the body. The PET device evaluates the oxygen distribution with specific tracers throughout the body. In the present research, considering a real capillary network, the blood flow is simulated. Afterward, the oxygen pressure and the concentration of tracer are simulated simultaneously. Finally, the variation of free and bound tracer concentration over the time are investigated.

1- مقدمه

به‌طورکلی هموگلوبین‌های خون وظیفه تأمین اکسیژن موردنیاز سلول‌های بدن را بر عهده دارند. مولکول‌های اکسیژن با استفاده از مکانیزم نفوذ[1] از رگ به بافت انتقال پیدا می‌کنند. اگر هموگلوبین‌های خون توانایی لازم را برای تأمین اکسیژن موردنیاز سلول‌ها نداشته باشند، سلول‌ها دچار کمبود اکسیژن می‌شوند [2,1]. این پدیده که هیپوکسی نام دارد، به‌طورمعمول برای سلول‌هایی که از محدوده‌ی نفوذ اکسیژن دور هستند، اتفاق می‌افتد [3]. کم بودن تعداد رگ‌ها نیز می‌تواند به این پدیده منجر شود [4]. سلول‌های هیپوکسی در برابر پرتو و اشعه مقاومت نشان داده و این مسئله بر نتایج رادیوتراپی و شیمی‌درمانی تومور تأثیر می‌گذارد [6,5]. بنابراین مطالعات بسیاری بر روی افزایش تأمین اکسیژن به بافت انجام شده است [8,7]. همچنین، برای جبران کمبود اکسیژن، میزان اکسیژنی که رگ‌ها در اختیار سلول‌ها قرار می‌دهند و میزان مصرف آن توسط سلول‌ها، هردو باید در نظر گرفته شوند [9]. یکی از رایج‌ترین روش‌های تهاجمی استفاده از میکرو الکترودها برای سنجش میزان اکسیژن می‌باشد. الکترود موجود در این

[1] Diffusion

Please cite this article using:

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

H. Asgari, E. Ta'atizadeh, M. Sefidgr, M. Soltani, Simulation of oxygen pressure and nanoparticle FMISO concentration in tissue by considering a real capillary network, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 11, pp. 125-132, 2018 (in Persian)

کاوشگر برای اندازه‌گیری فشار اکسیژن در یک یا دو مسیر وارد تومور می‌شود. این اندازه‌گیری تنها در یک بخش از تومور انجام می‌شود. از طرف دیگر به دلیل تزریق الکترود به بدن، بافت ممکن است آسیب ببیند. محدودیت تشخیص آن بین بافت مرده و هیپوکسی از دیگر مواردی است که باعث کم شدن اطمینان نسبت به این روش می‌شود. البته قابل ذکر است که این روش برای تومورهایی که در قسمت‌هایی از بدن مانند سر، گردن و پروستات قرار دارند، مناسب می‌باشد [10]. دستگاه‌های تصویربرداری مولکولی[1] مانند تومور درمانی ساطع کننده‌ی پوزیترون[2] مشکلاتی از قبیل تهاجمی بودن را در برندارند. همچنین در این نوع از مکانیزم‌ها اطلاعات از همه‌ی بخش‌های تومور در دسترس می‌باشد. برای هرکدام از دستگاه‌های تصویربرداری ردیاب‌های خاصی با توجه به نحوه‌ی عملکردشان طراحی شده است. لازم به ذکر است که محدودیت‌هایی نیز برای این روش‌ها وجود دارد. برای مثال تعداد کمی از ردیاب برای تشخیص هیپوکسی توسط دستگاه ام آر آی[3] موجود است. ازاین‌رو دستگاه پِت به دلیل اینکه تعداد بیشتری از ردیاب‌ها[4] را دارا می‌باشد، به‌طور گسترده‌تری به‌منظور تشخیص هیپوکسی استفاده می‌شود. یکی از این ردیاب‌ها، اِف مایزو[5] می‌باشد. ساختار این ردیاب به‌گونه‌ای است که بیشتر در قسمت‌هایی از بدن که سطح اکسیژن پایین است متمرکز می‌شوند. کُه و همکاران با توجه به تصاویر خروجی از دستگاه پِت، روشی را برای تشخیص هیپوکسی ارائه کرده‌اند و همچنین اعلام داشته‌اند که به دلیل سرعت آهسته‌ی انتقال و واکنش مولکول‌های ردیاب، زمان آزمایش طولانی می‌باشد [11].

امروزه با استفاده از معادلات ریاضی فشار اکسیژن، می‌توان قسمت‌های هیپوکسیک[6] که در آن فشار اکسیژن پایین‌تر است را شبیه‌سازی نمود. توزیع اکسیژن به‌صورت تئوری در محیط دوبعدی که توسط مکانیزم نفوذ به سلول‌های تومور انتقال‌یافته است، در کارهای پوگه و همکاران [12] و همچنین داسو و همکاران [13] نمایش داده شده است. کِلی و بِرِیدی در کار خود اعلام داشته‌اند که اکسیژن توسط رگ‌های به وجود آمده از طریق نو رگ‌زایی[7] به تومور انتقال پیدا می‌کند [14]. سلطانی، سفیدگر و همکاران توزیع اِف دی جی که یکی دیگر از ردیاب‌های دستگاه پِت می‌باشد را در تومور سرطانی شبیه‌سازی کرده‌اند و تأثیر تغییرات پارامترهای فیزیکی مختلف تومور را نیز بررسی کرده‌اند [16,15]. مدل پتلک [17] و قسمت‌هایی از مدل سوکولوف [18] به دلیل اینکه تنها به مفهوم ریاضی هر قسمت توجه شده و تأثیرات ناشی از مکان قرارگیری و حرکت ردیاب توسط نفوذ بین قسمت‌های فیزیکی در نظر گرفته نشده، دارای محدودیت هستند. سکمب و همکاران توانستند توزیع اکسیژن را برای شبکه‌ی رگ دوبعدی به دست آورند [19].اما کروق توانست برای اولین بار فشار اکسیژن را با توجه به فاصله سلول‌ها از رگ مدل کند [20]. مونیخ و همکارانش با در نظر گرفتن معادله توزیع فشار اکسیژن و غلظت اف مایزو، به شبیه‌سازی آن‌ها در دو بعد پرداخته‌اند و توزیع غلظت اِف مایزو را در شبکه‌ی مویرگی بدون درنظرگرفتن جریان خون درون مویرگ و تأثیرات آن شبیه‌سازی کرده‌اند [21].

در این تحقیق، دینامیک ردیاب در سه مرحله به‌صورت هم‌زمان با استفاده از شبکه مویرگی واقعی، مدل‌سازی شده است. در مرحله‌ی اول با فرض جریان آرام برای جریان خون درون این شبکه، توزیع فشار و سرعت برای آن به دست آورده شده است. در مرحله‌ی دوم، از توزیع فشار به‌دست‌آمده برای شبیه‌سازی توزیع فشار اکسیژن در بافت مجاور آن استفاده شده است. و در مرحله‌ی سوم با توجه به توزیع فشار اکسیژن در بافت، غلظت ردیاب در دو حالت آزاد و متصل به سلول‌ها محاسبه شده است. در اینجا سعی شده تا مدل‌سازی به شرایط واقعی نزدیک‌تر باشد تا نتایج با واقعیت تطابق بیشتری داشته باشند.

2- مدل‌سازی توزیع غلظت ردیاب در بافت

غلظت ردیاب در هر قسمت از بدن وابسته به فشار اکسیژن در آن ناحیه می‌باشد. این پدیده باعث می‌شود تا شبیه‌سازی آن در چند مرحله صورت بگیرد. فرایند شبیه‌سازی شامل 3 مرحله‌ی اصلی که به‌صورت 1- در نظر گرفتن یک شبکه‌ی مویرگی واقعی و محاسبه‌ی توزیع فشار جریان سیال داخل آن، 2- شبیه‌سازی فشار اکسیژن درون بافت و 3- توزیع غلظت ردیاب در دو حالت متصل به سلول‌ها و در حال حرکت یا آزاد می‌باشد. بنابراین در ابتدا باید جریان خون درون مویرگ مدل شود.

2-1- جریان خون داخل رگ

مدل‌سازی جریان درون مویرگ را می‌توان همانند جریان سیال درون یک کانال با مقطع دایروی انجام داد. ویسکوزیته خون درون رگ در کار حاضر ثابت در نظر گرفته شده است. سفیدگر و همکاران تأثیر تغییرات مشخصه‌های مختلف جریان خون در یک شبکه مویرگی بررسی کرده‌اند [22]. برای محاسبه‌ی توزیع فشار جریان خون درون مویرگ، شرایط مرزی به‌صورت فشارثابت برای ورودی و خروجی جریان خون درون مویرگ اعمال شده است. از نتایج این مرحله به‌عنوان شرایط مرزی برای مدل‌سازی توزیع فشار اکسیژن در بافت استفاده می‌شود.

2-2- توزیع فشار اکسیژن در بافت

با استفاده از معادله‌ای که اِگلِتون و همکاران [23] برای شار اکسیژن معرفی نمودند و ضریب نفوذپذیری مویرگ نسبت به اکسیژن می‌توان شار اکسیژن را به اختلاف فشار آن در هر قسمت از بافت و دیواره‌ی رگ، ارتباط داد (رابطه 1).

$$J_{O_2} = L_{O_2}(P_B - P_{O_2}) \tag{1}$$

با استفاده از رابطه میچاییل مِنتِن[8] نرخ مصرف اکسیژن در بافت قابل‌محاسبه است. در بعضی از پژوهش‌ها نرخ مصرف اکسیژن ثابت در نظر گرفته شده [12] اما این فرض صحیحی نمی‌باشد [24]. در کارهای داسو، سکمب و همکاران نرخ مصرف اکسیژن متغیر در نظر گرفته شده است [25,19]. با توجه به معادله (2)، برای مقادیر زیاد اکسیژن، نرخ مصرف به مقدار ثابتی می‌رسد. اما اگر مقدار فشار اکسیژن کم باشد، نرخ مصرف کاهش می‌یابد. بیشترین مقدار مصرف اکسیژن و فشاری است که در آن نصف این مقدار وجود دارد به ترتیب با M_0 و P_0 نمایش داده می‌شوند.

$$M(P_{O_2}) = \frac{M_0 P_{O_2}}{P_{O_2} + P_0} \tag{2}$$

معادله‌ی توزیع فشار اکسیژن را با توجه به معادله (2) می‌توان به‌صورت رابطه (3) نوشت.

$$\frac{\partial P_{O_2}}{\partial t} = D_{O_2}\nabla^2 P_{O_2} - M(P_{O_2}) \tag{3}$$

در این معادله مکانیزم نفوذ اکسیژن با ∇^2 نشان داده شده است. P_{O_2} و

[1] SPECT, MRI, PET
[2] PET
[3] MRI
[4] Fmiso, Faza, Cu-ATSM, EF5, EF3, HX4
[5] Fmiso
[6] Hypoxic
[7] Angiogenesis
[8] Michaelis–Menten

D_{O_2} به ترتیب فشار اکسیژن در بافت و ضریب نفوذپذیری اکسیژن می‌باشند. درنتیجه با استفاده از معادله (3) توزیع فشار اکسیژن در بافت قابل‌محاسبه می‌باشد.

3-2- توزیع غلظت ردیاب

ردیاب اف مایزو در ساختار شیمیایی خود دارای عنصر پرتوزا F^{18} می‌باشد. این عنصر بعد از تزریق، درون بدن به عنصرهای دیگری تجزیه می‌شود که یکی از آن‌ها پوزیترون است. این پوزیترون با الکترون موجود در بخش‌های مختلف بدن واکنش نشان می‌دهد. در هر قسمت از بدن که الکترون بیشتر باشد، تجمع بیشتری از اف مایزو نیز وجود دارد. بخش‌هایی از بدن دارای الکترون بیشتری هستند که فشار اکسیژن کمتری دارند [26]. کِلی، دالاه و همکاران با استفاده از نقشه رگ[1] که از پارامترهای تجربی به‌دست‌آمده است، مکانیزم نفوذ بعضی از ردیاب‌ها[2] را شبیه‌سازی کرده‌اند [27,14]. در پژوهش گروه [28] فرایند جذب ردیاب توصیف شده است. مکانیزم نفوذ و همرفت[3] رسانش دارو به سلول‌های تومور در بسیاری از مدل‌سازی‌های بَکستر و جِین استفاده شده است که با توجه به آن‌ها می‌توان معادله توزیع غلظت ردیاب را به دست آورد [29-32]. اما در اینجا، از مدل کِلی که در آن مکانیزم غالب در فضای خارج از مویرگ و در امتداد آن، نفوذ است و مکانیزم همرفت در مقایسه با آن قابل صرف‌نظر کردن است، استفاده شده است [14]. اما مکانیزم همرفت برای قسمت‌هایی که مکانیزم انتقال وابسته به خواص بافت باشد قابل صرف‌نظر کردن نیست [33]. غلظت اف مایزو با توجه به حالت آن‌که آزاد و یا متصل به سلول‌ها باشد، دارای دو معادله مجزا است. شار اِف مایزو نیز با استفاده از ضریب نفوذپذیری آن به اختلاف غلظت آن در هر قسمت از بافت و درون رگ ارتباط داده می‌شود (روابط 4-6).

$$J_{\mathrm{T}} = L_{\mathrm{T}}(C_{iv} - C) \tag{4}$$

$$\frac{\partial C_f}{\partial t} = D_T \nabla^2 C_f - K(P_{O_2}) C_f \tag{5}$$

$$\frac{\partial C_b}{\partial t} = K(P_{O_2}) C_f \tag{6}$$

تابع $K(P)$ با استفاده از حاصل‌ضرب دو تابع $F_2(P)$ و $F_1(P)$ قابل محاسبه است. تابع $F_1(P)$ رابطه بین نرخ اتصال اِف مایزو به سلول‌ها و فشار اکسیژن را نشان می‌دهد [34]. $F_1(P)$ با استفاده از بیشترین نرخ اتصال ردیاب و همچنین فشاری که در آن به نصف این بیشینه دست می‌یابد، قابل‌محاسبه است. در مرکز تومور سلول‌های مرده قرار دارند و این سلول‌ها دارای کمترین مقدار اکسیژن هستند. با استفاده از تابع $F_2(P)$ تفاوت سلول‌های زنده و مرده مشخص می‌شود. این تابع دارای مقدار واحد برای سلول‌های زنده و مقدار صفر برای سلول‌های مرده در فشار P_2 است (روابط 7,8).

$$F_1(P_{O_2}) = \frac{K_{\max} P_1}{P_{O_2} + P_1} \tag{7}$$

$$F_2(P_{O_2}) = \left(\frac{P_{O_2}}{P_{O_2} + P_2}\right)^K \tag{8}$$

3- الگوریتم مدل‌سازی

تمام مراحل شبیه‌سازی توسط الگوریتم زیر در شکل 1 نمایش داده شده است. تمامی حل معادلات و شبیه‌سازی آن‌ها در نرم‌افزار کامسول بر روی شبکه مویرگی که با برنامه‌نویسی در نرم‌افزار متلب به‌دست‌آمده، انجام شده است. حل تمامی معادلات به دلیل شبکه پیچیده‌ای که وجود دارد و به زمان وابسته هستند، به‌صورت گذرا حل می‌شوند.

4- روش حل و شبیه‌سازی

4-1- میدان حل

در شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی، داشتن نمونه واقعی از میدان حل، اهمیت بسزایی در تحلیل مسئله دارد. بدین منظور برای دستیابی به این هدف، لازم است شبکه واقعی مویرگی که به‌وسیله دستگاه‌های تصویربرداری از بیماران به‌دست‌آمده، استخراج شود. در همین راستا، در قدم اول، می‌بایست تصاویر رنگی[4] موجود، شکل 2، پیش‌پردازش شود. معمولاً تصاویر اولیه موجود دارای کنتراست پایینی می‌باشند و مانع تشخیص شبکه واقعی مویرگی از پس‌زمینه تصویرهای مذکور می‌شوند. لذا، پیش‌پردازش، باعث بهبود کیفیت و افزایش کنتراست تصاویر می‌شود. همچنین برای داشتن کنتراست بالاتر و همچنین داشتن تصویری سیاه‌وسفید[5] برای پردازش‌های بعدی، از کانال سبز تصاویر رنگی استفاده می‌شود که کنتراست بالاتری را در مقایسه با کانال‌های دیگر آبی و قرمز، دارا می‌باشد. در قدم بعدی پیش‌پردازش، از الگوریتم بهبود اقتباسی هیستوگرام[6] استفاده شده است که باعث بالانس هیستوگرام تصاویر می‌شود. همچنین با استفاده الگوریتمی

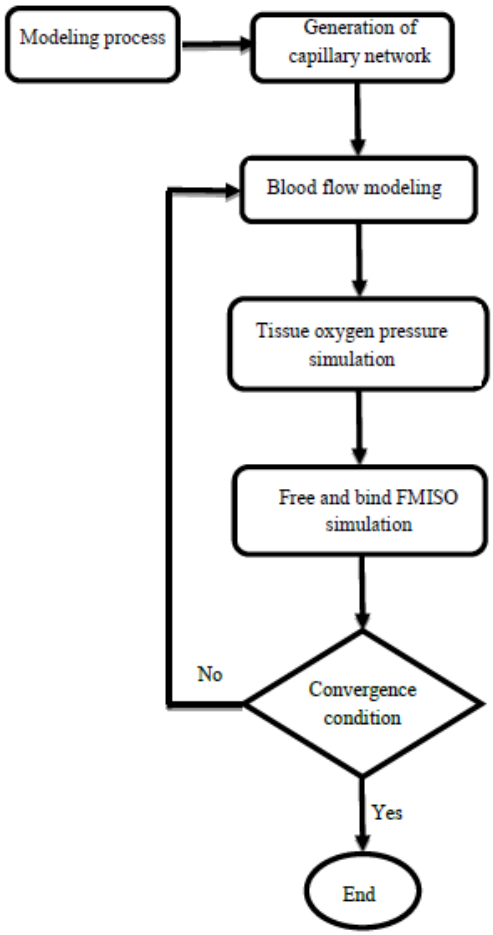


Fig. 1 The algorithm of oxygen pressure and tracer concentration distribution in tissue

شکل 1 الگوریتم شبیه‌سازی توزیع فشار اکسیژن و غلظت ردیاب در بافت

[1] Vessel map
[2] Fmiso and Cu-ATSM
[3] Convection
[4] RGB
[5] Grayscale
[6] CLAHE

Fig. 2 A RGB image captured by Charged Coupled Devices (CCD) which converted to grayscale format

شکل 2 تصاویر رنگی گرفته شده از بیمار با استفاده از یک دستگاه خاص[1] که سیاه‌وسفید شده است

دیگر، پیکسل‌هایی که شدت رنگ مایل به سیاه را دارند، سیاه‌تر و سلول‌هایی که شدت رنگ مایل به سفید را دارند، سفیدتر می‌شوند.

در قدم دوم، باید دیواره مویرگ‌ها از پس‌زمینه تصویرهای رنگی پیش‌پردازش شده موجود، استخراج گردد. کارها و تحقیقات بسیاری در این زمینه انجام شده‌اند که ازجمله‌ی آن‌ها می‌توان به فیلتر مقیاسی تطبیقی، فیلتر چند مقیاسی تطبیقی، فیلتر آستانه محلی انطباقی، فیلتر تک مقیاسی گابور و فیلتر چند مقیاسی گابور اشاره نمود؛ اما یکی از جدیدترین و بهترین فیلترها، فیلتر بی-کوسفایر[2] می‌باشد که توسط ازپردی و همکاران [35] در سال 2015 ارائه شده است و در این تحقیق از این فیلتر برای پردازش تصاویر استفاده شده است. فیلتر بی-کوسفایر به این صورت عمل می‌کند که بر اساس یک الگوریتم جدید بدون نظارت، با استفاده از دریاچه‌ای از فیلترهای گوسی تفاضل شده[3]، خروجی میانگین هندسی‌ای از این مجموعه فیلترها در جهت‌های مختلف گرفته می‌شود که بر اساس رفتار در یک خط مستقیم واقع شونده، مرتب می‌شوند [36]. به این فیلتر یک الگوی نمونه اولیه که شبیه به دیواره‌ی مویرگ می‌باشد، داده می‌شود تا هنگام جاروب شدن فیلتر در کل تصویر، دیواره‌های مویرگ‌ها را به‌خوبی تشخیص دهد [37]. در نهایت قسمت شبکه مویرگ‌ها از پس‌زمینه جدا شده است.

در قدم سوم، باید به پس پردازش تصویر خروجی فیلتر بی-کوسفایر پرداخته شود. ابتدا، تصویر خروجی فیلتر بی-کوسفایر ، شکل 3، با استفاده از یک آستانه مشخص به تصویر سیاه و سفید محض (باینری) تبدیل می‌شود. سپس در مرحله بعدی، تمام اجزایی را که به هم متصل نیستند و تشکیل مویرگ را نمی‌دهند، حذف می‌شوند که در شکل 4 آورده شده‌اند.

در قدم چهارم و نهایی، به ساختن هندسه میدان حل پرداخته می‌شود. بدین منظور ابتدا تراز کانتورهای مختلف تصویر خروجی پس پردازش شده را محاسبه کرده و بیشترین مقدار آن‌ها برای ساختن هندسه بکار می‌رود که در شکل 5 آورده شده است.

سپس با استفاده از ارتباط نرم‌افزار متلب[4] با برنامه‌ی کامسول مولتی فیزیک[5] که ورودی‌های تصویر نهایی و بیشترین مقدار کانتور را می‌گیرد، اقدام به ساختن هندسه میدان حل می‌شود. باید توجه داشت که به‌منظور همگن‌سازی و درست نمودن ابعاد هندسه، هندسه‌ی رگ‌ها در جهت افقی دو برابر می‌شود. سپس، با رسم نمودن دونیمه بیضی با قطرهای بزرگ یکسان و

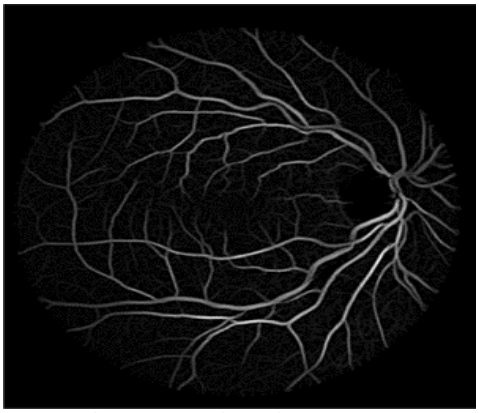


Fig. 3 An output of B-COSFIRE filter after post-processing and isolating blood vessels from a background

شکل 3 تصویر خروجی فیلتر بی-کوسفایر پس از پردازش تصویر ورودی و جداسازی رگ‌ها از آن

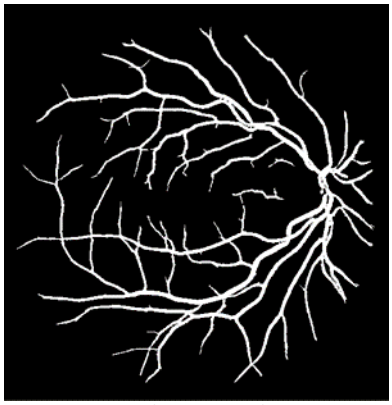


Fig. 4 A final image in binary format and after post-processing process of the output of B-COSFIRE filter

شکل 4 تصویر باینری شده و پس پردازش شده‌ی خروجی فیلتر بی-کوسفایر

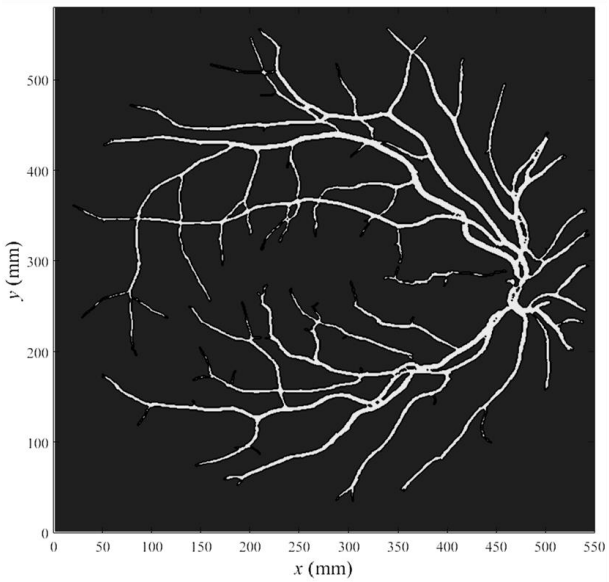


Fig. 5 A final binary and post-processed image

شکل 5 تصویر باینری شده و پس پردازش شده

[1] Charged Coupled Devices (CCD)
[2] B-COSFIRE
[3] DoG
[4] MATLAB
[5] COMSOL Multiphysics

قطرهای کوچک متفاوت، دامنه‌ی اطراف رگ‌ها را که در واقع بافت اطراف رگ‌ها می‌باشد، رسم می‌شود که به‌عنوان دامنه‌ی حل در برنامه‌ی حلگر دینامیک سیالاتی محاسباتی[1] مورداستفاده قرار می‌گیرند، (شکل 6).

2-4- شرایط مرزی و شرایط اولیه

1-2-4- جریان داخل مویرگ‌ها

برای حل جریان آرام درون مویرگ باید شرایط مرزی در ورودی، خروجی و دیواره‌های آن مشخص شوند. در اینجا با توجه به شرایط فیزیولوژیکی به‌دست‌آمده برای شبکه‌های مویرگی شرایط مرزی برای قسمت ورودی جریان خون به مویرگ برابر با 3325 پاسکال و برای خروجی آن نیز برابر با 1330 پاسکال در نظر گرفته شده است که در شکل 7 آورده شده‌اند [38].

2-2-4- فشار اکسیژن در بافت

در این قسمت همان‌طور که اشاره شد، از فشار محاسبه شده بر روی دیواره‌های مویرگ به‌عنوان شرایط مرزی و چشمه تأمین اکسیژن بافت، برای حل معادله (3) استفاده می‌شود. این شرط مرزی از نوع روبین[2] است که به‌صورت معادله (9) می‌باشد. همچنین برای مرزهای دامنه شکل عدم وجود شار اعمال شده است که در شکل 8 نمایش داده شده است. نفوذپذیری

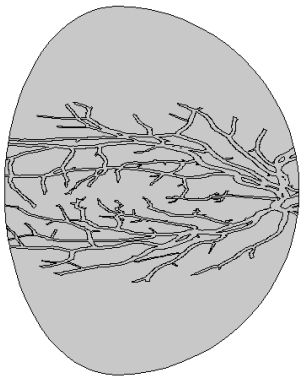


Fig. 6 A schematic geometry of computational domain extracted from post-processed image. Also, ECM domains are added to surrounding of blood vessels

شکل 6 شماتیک هندسه میدان حل که از کانتور تصویر پس پردازش شده به‌دست‌آمده است. همچنین فضای ماتریس فرا سلولی[3] به اطراف رگ‌ها اضافه شده‌اند

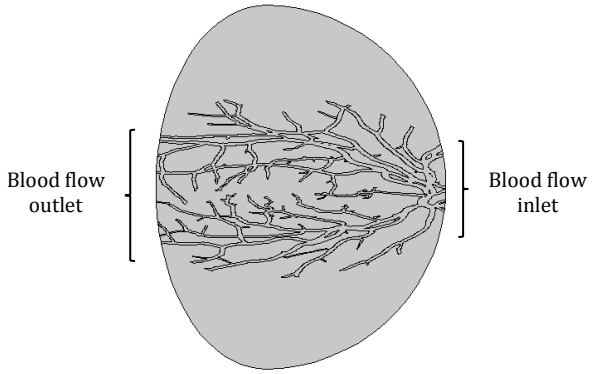


Fig. 7 The Boundary conditions for input and output of the blood vessels

شکل 7 شرایط مرزی ورودی و خروجی جریان جون به مویرگ‌ها

[1] CFD
[2] Robin boundary condition
[3] ECM

مویرگ نسبت به اکسیژن با استفاده از هماتوکریت[4] خون و میزان تناسب آن با شبیه‌سازی انجام شده برای انتقال اکسیژن در امتداد دیواره‌های مویرگ به‌دست‌آمده است [23]. در آخر نیز، نتایج به‌صورت بی‌بعد شده با پارامتر P_0 در شکل 9 نمایش داده شده است.

$$J_{O_2} = n \cdot (D_{O_2} \nabla P_{O_2}) \tag{9}$$

3-2-4- غلظت ردیاب[5]

آخرین مرحله حل معادلات کوپل شده (5) و (6) برای به دست آوردن توزیع غلظت ردیاب متصل شده به سلول‌ها و همچنین در حال حرکت و نفوذ به بافت می‌باشد. خروجی این محاسبات اطلاعاتی از غلظت ردیاب به‌صورت بی‌بعد در زمان‌های مختلف است که با میانگین‌گیری از آن‌ها در تمام دامنه می‌توان به نمودار فعالیت آن‌ها دست‌یافت. برای این مرحله از شبیه‌سازی، با توجه به غلظت ناشی از تزریق یعنی $C_{\mathrm{iv}}(t)$ دیواره مویرگ به‌عنوان چشمه ردیاب در نظر گرفته شده است.

3-4- پارامترهای به‌کاررفته در معادلات

مقادیر پارامترهای استفاده شده در محاسبات در جدول 1 نمایش داده شده است. بعضی از پارامترها به دلیل تنوع زیادی که در فیزیک تومور وجود دارد، دارای محدوده‌ای از مقادیر هستند اما در اینجا تنها از یکی از آن‌ها استفاده شده است. M_0 متناسب با چگالی سلول‌های زنده است، به همین دلیل این

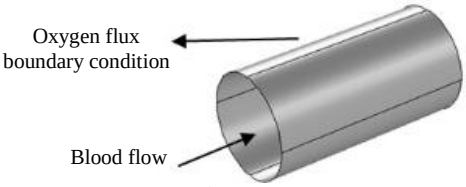


Fig. 8 The schematic of a single capillary and the boundary condition of oxygen modeling

شکل 8 شماتیک یک مویرگ و شرط مرزی مربوط به مدل‌سازی فشار اکسیژن

جدول 1 مقادیر پارامترهای استفاده شده در شبیه‌سازی [21].

Table 1 The value of parameters used in present simulation [21].

پارامتر	واحد	مقدار
D_{O_2}	$\frac{m^2}{s}$	2×10^{-9}
D_T	$\frac{m^2}{s}$	5.5×10^{-11}
P_0	mmHg	2.0
P_1	mmHg	1.5
P_2	mmHg	0.1
L_{O_2}	$\frac{m}{s}$	4.1×10^{-4}
L_T	$\frac{m}{s}$	2.4×10^{-5}
M_0	$\frac{mmHg}{s}$	15
K_{max}	$\frac{1}{s}$	1.7×10^{-4}
K	---	0.3
A_1	$\frac{kBq}{ml}$	18.5
A_2	$\frac{kBq}{ml}$	11.9
τ_1	s	3.58×10^2
τ_2	s	5.63×10^4

[4] Hematocrit
[6] نسبت درصد گلبولهای قرمز در خون را هماتوکریت می‌گویند.
[5] Fmiso

پارامتر در نواحی مختلف تومور و برای تومورهای متفاوت دارای مقادیر متنوعی می‌باشد.

5- نتایج

با توجه به شکل 9 که توزیع فشار اکسیژن را در در حالت بدون بعد شده با P_0 نشان می‌دهد، می‌توان دریافت که بیشترین مقدار آن مربوط به بخش‌هایی است که نزدیک به دریچه ورودی جریان خون به مویرگ هستند. با توجه به نتایج دریافتی، با دور شدن از قسمت ورودی جریان خون، مقدار فشار اکسیژن به‌تدریج کاهش یافته و در نواحی حدود 120 μm دور از مویرگ به صفر می‌رسد. مقادیر واقعی فشار اکسیژن در بافت از حاصل‌ضرب مقادیر محاسبه شده و P_0 به دست می‌آید. از این مقادیر برای محاسبه‌ی میزان غلظت اِف مایزو در بافت استفاده می‌شود. شکل 10 غلظت ردیاب در بافت را در سه زمان متفاوت 1، 3 و 5 ساعت پس از تزریق نمایش می‌دهد. با توجه به این شکل می‌توان دریافت که غلظت ردیاب در نواحی بسیار نزدیک به دیواره‌ی مویرگ دارای مقادیر بالایی نیست زیرا مقدار فشار اکسیژن در این نواحی زیاد است. از طرفی، در این شکل، توزیع بیشتری از مولکول‌های ردیاب در زمان‌های طولانی‌تر پس از تزریق مشاهده می‌شود. با توجه به اینکه این ردیاب دارای ضریب نفوذ کمی است، سرعت انتقال و نفوذ آن پایین می‌باشد. این پدیده باعث می‌شود که توزیع این نوع از ردیاب به زمان نسبتاً زیادی نیاز داشته باشد. با توجه به این موضوع، نحوه‌ی توزیع آن‌که در سه زمان مختلف که در شکل 10 نشان داده شده است، قابل توجیه است.

نمودار فعالیت که با استفاده از میانگین‌گیری از مقادیر محاسبه شده در زمان‌های مختلف به‌دست آمده است، تغییرات غلظت اِف مایزو را در سه حالت مختلف در شکل 11 نمایش می‌دهد. با توجه به این نمودار غلظت ردیاب آزاد باگذشت زمان افزایش می‌یابد تا به مقدار حداکثر خود می‌رسد و دوباره شروع به کاهش می‌کند. این رفتار نشان‌دهنده وابستگی غلظت اِف مایزو به فشار اکسیژن است.

شکل 12 تغییرات غلظت این نوع از ردیاب را در دونقطه‌ی مختلف A و B در دو ناحیه‌ی متفاوت نمایش می‌دهد. طبق این نمودار در ناحیه‌ای از میدان حل که تعداد بیشتری مویرگ و یا به گفته‌ی دیگر، چگالی مویرگ بیشتر است، نقطه‌ی A دارای مقادیر بیشتر غلظت ردیاب در زمان‌های اولیه‌ی پس از تزریق است. باگذشت زمان، نقطه‌ی B که در ناحیه‌ی با تعداد کم مویرگ قرار دارد، با شیب کمتری نسبت به نقطه‌ی دیگر افزایش پیدا می‌کند و جذب اِف مایزو در این ناحیه کمتر است. در زمان‌های طولانی‌تر، غلظت ردیاب در نقطه‌ی B همچنان افزایش پیدا می‌کند، این در حالی است که غلظت در نقطه‌ی A با شیب زیادی رو به کاهش است.

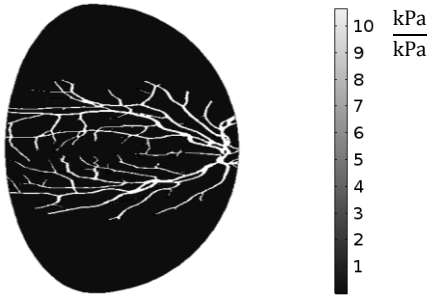


Fig. 9 Simulated dimensionless oxygen pressure in tissue

شکل 9 فشار اکسیژن بدون بعد محاسبه شده در بافت

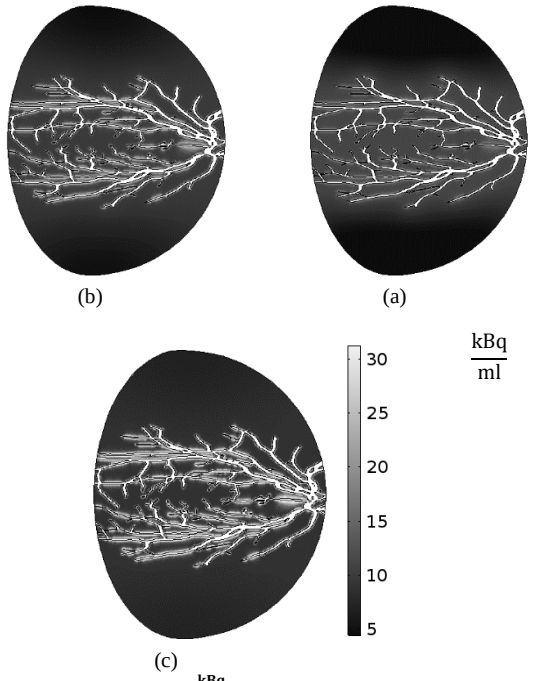


Fig. 10 The total concentration ($\frac{kBq}{ml}$) at (a) 1 hr, (b) 3 hr and (c) 5 hr after tracer injection

شکل 10 مجموع غلظت ردیاب در دو حالت آزاد و متصل به سلول‌ها برای سه زمان مختلف (الف) 1 ساعت (ب) 3 ساعت و (ج) 5 ساعت بعد از تزریق ردیاب

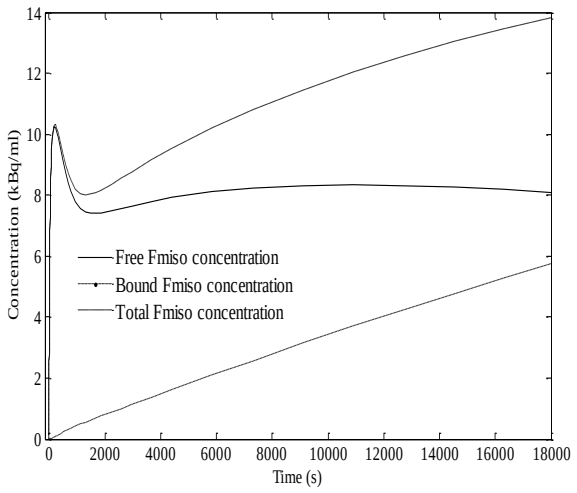
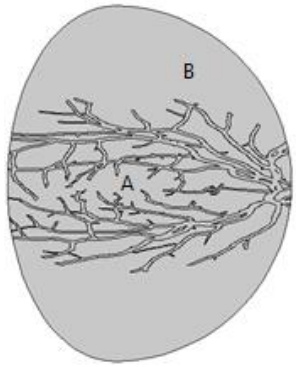


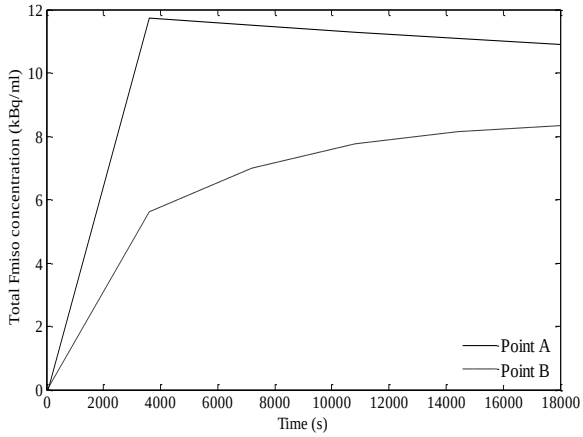
Fig. 11 The time activity curve for free, bind and total tracer concentration ($\frac{kBq}{ml}$)

شکل 11 نمودار زمانی شبیه‌سازی شده برای غلظت اف مایزو در حالت آزاد، متصل به سلول و مجموع غلظت در این دو حالت

در شکل 13 تغییرات غلظت اِف مایزو در امتداد یک خط در دامنه‌ی حل نمایش داده شده است. با توجه به این نمودار غلظت ردیاب در ناحیه‌ی بدون مویرگ، در دامنه‌ی حل، باگذشت زمان افزایش می‌یابد. این روند در ناحیه‌ی بافت میان مویرگ‌ها این معکوس می‌باشد و باگذشت زمان غلظت ردیاب دارای مقادیر کمتری در این نواحی است. با توجه به این نمودار، در یک‌زمان معین، سه قله وجود دارد که بیشینه آن مربوط به ناحیه‌ای است که تعداد بیشتری از مویرگ در آن وجود دارد. با توجه به اینکه غلظت ردیاب در بافت بین مویرگ‌ها شبیه‌سازی شده، ناپیوستگی‌هایی که در شکل وجود دارد مربوط به مویرگ‌ها می‌باشند.



(a)



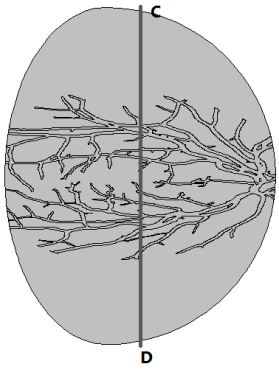
(b)

Fig. 12 (a) The location of two different point A and B (b) The curve of total Fmiso concentration ($\frac{kBq}{ml}$) changing by time for these two points

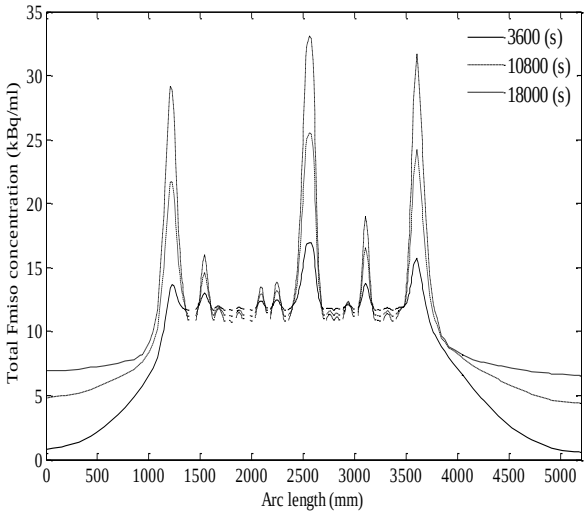
شکل 12 (الف) نمایش محل قرارگیری دو نقطه A و B (ب) تغییرات مجموع غلظت اِف مایزو با زمان برای دو نقطه مذکور

6- بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، دینامیک ردیاب اِف مایزو با در نظر گرفتن شرایط مرزی و میدان حل واقعی در بافت شبیه‌سازی شده است. شبکه مویرگی واقعی‌ای که در این مدل استفاده شده باعث قابل‌اعتمادتر بودن نتایج شبیه‌سازی می‌شود. در این شبکه با در نظر گرفتن توزیع سرعت و فشار جریان خون فشار اکسیژن در بافت و غلظت در دو حالت متصل به سلول‌ها و آزاد شبیه‌سازی شدند. در این مدل مکانیزم نفوذ اکسیژن و اِف مایزو و همچنین نرخ مصرف اکسیژن باهم به‌طور هم‌زمان مدل‌سازی شده‌اند. دربرگیری دیواره‌های مویرگ به‌عنوان چشمه تأمین اکسیژن و ردیاب یکی از موارد مهمی است که در این مدل در نظر گرفته شده است [39]. با توجه به نتایج، توزیع مولکول‌های ردیاب به نواحی دور از مویرگ‌ها نیازمند زمان طولانی‌تری نسبت به نواحی دیگر است. به همین دلیل نمی‌توان از تفسیر نتایج در زمان‌های اولیه برای مشخص کردن نواحی هیپوکسی استفاده نمود. از طرفی باگذشت زمان مقدار غلظت ردیاب در نواحی دور از مویرگ افزایش می‌یابد این در حالی است که در نواحی بافت میان مویرگ‌ها میزان غلظت ردیاب کاهش می‌یابد. نمودار فعالیت این ردیاب حاکی از آن است که غلظت اِف مایزو در حالت آزاد در زمان‌های ابتدایی بعد از تزریق با شیب بسیار زیادی افزایش می‌یابد. این افزایش با توجه به فرمول (5) نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین فشار اکسیژن و غلظت ردیاب آزاد است.



(a)



(b)

Fig. 13 (a) The exhibition of solid cut line CD (b) The curve of total Fmiso concentration ($\frac{kBq}{ml}$) across this line for different time steps

شکل 13 (الف) نمایش خط CD (ب) نمودار تغییرات غلظت کلی ردیاب روی خط CD در زمان‌های متفاوت

7- مراجع

[1] D. Goldman, Theoretical models of microvascular oxygen transport to tissue, *Microcirculation*, Vol. 15, No. 8, pp. 795-811, 2008.
[2] A. S. Popel, Theory of oxygen transport to tissue, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, Vol. 17, No. 3, pp. 257-321, 1988.
[3] R. Thomlinson, L. Gray, The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy, *British Journal of Cancer*, Vol. 9, No. 4, pp. 539, 1955.
[4] T. Secomb, R. Hsu, M. Dewhirst, B. Klitzman, J. Gross, Analysis of oxygen transport to tumor tissue by microvascular networks, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Vol. 25, No. 3, pp. 481-489, 1993.
[5] F. Dayan, N. M. Mazure, M. C. Brahimi-Horn, J. Pouysségur, A dialogue between the hypoxia-inducible factor and the tumor microenvironment, *Cancer Microenvironment*, Vol. 1, No. 1, pp. 53-68, 2008.
[6] G. L. Semenza, Targeting HIF-1 for cancer therapy, *Nature Reviews Cancer*, Vol. 3, No. 10, pp. 721-732, 2003.
[7] S. Dische, Hyperbaric oxygen: the Medical Research Council trials and their clinical significance, *The British Journal of Radiology*, Vol. 51, No. 611, pp. 888-894, 1978.
[8] S. Dische, Chemical sensitizers for hypoxic cells: A decade of experience in clinical radiotherapy, *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 3, No. 2, pp. 97-115, 1985.
[9] K. Groebe, P. Vaupel, Evaluation of oxygen diffusion distances in human breast cancer xenografts using tumor-specific in vivo data: role of various mechanisms in the development of tumor hypoxia, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Vol. 15, No. 3, pp. 691-697, 1988.
[10] J. R. Ballinger, Imaging hypoxia in tumors, *Proceeding of Elsevier*, Vol. 31, No. 4, pp. 321-329, 2001.
[11] W. J. Koh, J. S. Rasey, M. L. Evans, J. R. Grierson, T. K. Lewellen, M. M. Graham, K. A. Krohn, T. W. Griffin, Imaging of hypoxia in human tumors

with [F-18] fluoromisonidazole, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Vol. 22, No. 1, pp. 199-212, 1992.
[12] B. W. Pogue, J. A. O'Hara, C. M. Wilmot, K. D. Paulsen, H. M. Swartz, Estimation of oxygen distribution in RIF-1 tumors by diffusion model-based interpretation of pimonidazole hypoxia and Eppendorf measurements, *Radiation Research*, Vol. 155, No. 1, pp. 15-25, 2001.
[13] D. Alexandru, T. D. Iuliana, K. Mikael, Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 48, No. 17, pp. 2829, 2003.
[14] C. J. Kelly, M. Brady, A model to simulate tumour oxygenation and dynamic [18F]-Fmiso PET data, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 51, No. 22, pp. 5859, 2006.
[15] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, H. Bazmara, S. M. M. Nayinian, M. Bazargan, Effect of tumor shape, size, and tissue transport properties on drug delivery to solid tumors, *Journal of Biological Engineering*, Vol. 8, No. 1, pp. 12, 2014.
[16] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, M. M. Naeenian, Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature, *Microvascular Research*, Vol. 99, pp. 43-56, 2015.
[17] C. S. Patlak, R. G. Blasberg, J. D. Fenstermacher, Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Vol. 3, No. 1, pp. 1–7, 1983.
[18] L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M. Des Rosiers, C. S. Patlak, K. Pettigrew, et al., O. Sakurada, M. Shinohara, The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat, *Journal of Neurochemistry*, Vol. 28, No. 5, pp. 897-916, 1977.
[19] T. W. Secomb, R. Hsu, E. Y. Park, M. W. Dewhirst, Green's function methods for analysis of oxygen delivery to tissue by microvascular networks, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 32, No. 11, pp. 1519-1529, 2004.
[20] A. Krogh, The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue, *The Journal of Physiology*, Vol. 52, No. 6, pp. 409-415, 1919.
[21] D. Mönnich, E. G. Troost, J. H. Kaanders, W. J. Oyen, M. Alber, D. Thorwarth, Modelling and simulation of [18F] fluoromisonidazole dynamics based on histology-derived microvessel maps, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 56, No. 7, pp. 2045, 2011.
[22] H. Bazmara. M. Sefidgar, M. Bazargan, S. M. Mousavi Naeenian, M. Soltani, A simultaneously solution of interstitial fluid flow in tumor tissue and blood flow in remodeled microvascular network induced by tumor, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 9, pp. 1-9, 2014. (in Persian فارسی)
[23] C. D. Eggleton, A. Vadapalli, T. K. Roy, A. S. Popel, Calculations of intracapillary oxygen tension distributions in muscle, *Mathematical Biosciences*, Vol. 167, No. 2, pp. 123-143, 2000.
[24] D. Bingmann, G. Kolde, PO2-profiles in hippocampal slices of the guinea pig, *Experimental Brain Research*, Vol. 48, No. 1, pp. 89-96, 1982.
[25] A. Daşu, I. Toma-Daşu, M. Karlsson, Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 48, No. 17, pp. 2829, 2003.
[26] M. W. Gross, U. Karbach, K. Groebe, A. J. Franko, W. Mueller-Klieser, Calibration of misonidazole labeling by simultaneous measurement of oxygen tension and labeling density in multicellular spheroids, *International Journal of Cancer*, Vol. 61, No. 4, pp. 567-573, 1995.
[27] E. Dalah, D. Bradley, A. Nisbet, Simulation of tissue activity curves of 64Cu-ATSM for sub-target volume delineation in radiotherapy, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 55, No. 3, pp. 681, 2010.
[28] J. J. Casciari, M. M. Graham, J. S. Rasey, A modeling approach for quantifying tumor hypoxia with [F-18]fluoromisonidazole PET time-activity data, *Medical Physics*, Vol. 22, No. 7, pp. 1127-1139, 1995.
[29] L. T. Baxter, R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection, *Microvascular Research*, Vol. 37, No. 1, pp. 77-104, 1989.
[30] L. T. Baxter, R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics, *Microvascular Research*, Vol. 40, No. 2, pp. 246-263, 1990.
[31] L. T. Baxter, R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors: III. Role of binding and metabolism, *Microvascular Research*, Vol. 41, No. 1, pp. 5-23, 1991.
[32] W. H. K. Tan, F. Wang, T. Lee, C. H. Wang, Computer simulation of the delivery of etanidazole to brain tumor from PLGA wafers: comparison between linear and double burst release systems, *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 82, No. 3, pp. 278-288, 2003.
[33] R. K. Jain, Transport of molecules in the tumor interstitium: a review, *Cancer Research*, Vol. 47, No. 12, pp. 3039-3051, 1987.
[34] J. Casciari, M. Graham, J. Rasey, A modeling approach for quantifying tumor hypoxia with [F-18] fluoromisonidazole PET time-activity data, *Medical Physics*, Vol. 22, No. 7, pp. 1127-1139, 1995.
[35] G. Azzopardi, N. Strisciuglio, M. Vento, N. Petkov, Trainable COSFIRE filters for vessel delineation with application to retinal images, *Medical Image Analysis*, Vol. 19, No. 1, pp. 46-57, 2015.
[36] N. Strisciuglio, M. Vento, G. Azzopardi, N. Petkov, Unsupervised delineation of the vessel tree in retinal fundus images, *Computational Vision and Medical Image Processing: VIPIMAGE*, Vol. 1, pp. 149-155, 2015.
[37] N. Strisciuglio, G. Azzopardi, M. Vento, N. Petkov, *Computer Analysis of Images and Patterns*, pp. 38-45, New York: Springer International Publishing, 2015.
[38] S. R. McDougall, A. R. Anderson, M. A. Chaplain, Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: clinical implications and therapeutic targeting strategies, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 241, No. 3, pp. 564-589, 2006.
[39] R. K. Jain, Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 46, No. 1, pp. 149-168, 2001.