

شبیه سازی عبور ماده کنتراست از سد خونی-مغزی آسیب دیده با روشهای آماری

عفت یاحقی^۱، امیر موافقی^۲، دکتر حمید سلطانیان^۳، دکتر مجید شهریار^۴
دکتر ناصر فتورایی^۵ و دکتر گیتی^۶

۱- دانشکده فیزیک و علوم هسته ای، دانشگاه صنعتی امیر کبیر

Y7712917@aut.ac.ir

چکیده :

روشهای تحلیلی برای حل معادلات همگن بافت با تابع واقعی ورودی سرخرگی^۷ و نفوذ پذیری غیر یکنواخت بسیار پیچیده است. در اینجا عبور ذرات ماده کنتراست در داخل مویرگ و گذر از سدخونی-مغزی و فضای خارج مویرگی با ماهیت آماری در نظر گرفته شده است و بوسیله یکی از روشهای آماری (روش مونت کارلو) شبیه سازی شده است. در این مدل شبیه مدل Patlak مویرگ و اطراف آن به بخشهای کوچکی تقسیم بندی شده است. ذرات ماده کنتراست در این بخشها با احتمالات مشخص حرکت می کنند. در این روش بدون حل معادلات پیچیده می توان مقدار ماده کنتراست در فضای داخل و خارج مویرگ را بدون حل معادلات بدست آورد.

واژه های کلیدی: نفوذپذیری، سد خونی - مغزی، تصویر برداری تشدید مغناطیسی و مونت کارلو

مقدمه

یکی از پارامترهای مهمی که تغییرات بافت را نشان می دهد، تغییر در نفوذپذیری یا گذردهی بافت است. تغییرات در نفوذپذیری بافت مغزی بر اثر آسیب سلولهای یاخته های پوششی درون رگها، بوجود می آید [1]. در اثر هر ضایعه مغزی اتصالات محکم یاخته های پوششی آسیب می بینند و مواد کنتراست به داخل فضای خارج مویرگی مغز راه پیدا می کنند در صورت وجود آسیب، ماده کنتراست به فضای خارج مویرگی نفوذ کرده و روشنایی تصویر MRI تغییر می کند. از نظر تئوری مدل های مختلفی برای توجیه ریاضی تغییرات سیگنال MRI ارائه شده است. مدلها براساس مدل چندبخشی و یا بر اساس قانون بقای جرم می باشند. هدف ارائه مدلی است که بتواند با مقادیر اندازمگیری شده تطبیق بیشتری داشته باشد و تقریب های کمتری در آن در نظر گرفته شود. در روشهای تحلیلی برای

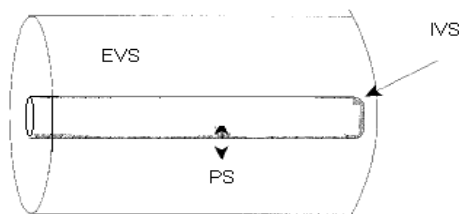
ساده سازی تابع ورودی سرخرگی (AIF) با تابع گاما تقریب زده و یا مقدار نفوذپذیری متوسط و یکسان در منطقه مورد نظر آسیب در نظر گرفته می شود. با استفاده از روشهای آماری می توان مقدار تابع واقعی ورودی سرخرگی برحسب زمان را به عنوان ورودی مویرگ در نظر گرفت و آسیب های غیر یکنواخت را نیز بررسی کرد.

روشها:

مدل بافت همگن [1]:

⁷Arterial Input Function

در اینجا مدل بافت همگن که بر اساس مدل قانون بقای جرم است در نظر گرفته شده است. مدل بافت همگن، مویرگ را به دو ناحیه همگن داخل مویرگی^۱ و خارج مویرگی^۲ تقسیم بندی می‌کند. این دو ناحیه بوسیله سد خونی-مغزی از هم جدا می‌شوند شکل (۱) [5].



شکل ۱: مدل بافت همگن، PS نفوذپذیری سطح، VS، فضای خارج مویرگ و IVS فضای داخل مویرگ است. مقدار ماده کنتراست در داخل و خارج مویرگ به مقدار نفوذپذیری سد خونی - مغزی بستگی دارد. در سد خونی- مغزی سالم نفوذپذیری نسبت به ماده کنتراست وجود ندارد و ماده کنتراست فقط در مویرگ حرکت می‌کند. در صورت وجود آسیب، ماده کنتراست به فضای خارج مویرگی نفوذ می‌کند و سیگنال MRI در ناحیه مورد نظر تغییر می‌کند. از این افزایش سیگنال برای تخمین حجم و مقدار نفوذپذیری استفاده می‌شود [2].

در این مدل با کوچک در نظر گرفتن ابعاد مویرگ، تغییرات غلظت شعاعی را ناچیز در نظر می‌گیرند. در ناحیه خارج مویرگی غلظت یکنواخت فرض می‌شود و مخلوط شدن سریع صورت می‌گیرد و تابعی از مکان نیست. بنابر قانون بقای جرم معادلات پخش ماده کنتراست در داخل و خارج مویرگ به این صورت است [2,3,5]:

$$a_{iv} \frac{\partial C_{iv}(x,t)}{\partial t} = -F \frac{\partial C_{iv}(x,t)}{\partial x} - \frac{PS}{L} [C_{iv}(x,t) - \frac{C_{ev}(t)}{\lambda}]$$

$$a_{ev} L \frac{\partial C_{ev}(t)}{\partial t} = \frac{PS}{L} \int_0^L [C_{iv}(x,t) - \frac{C_{ev}(t)}{\lambda}] dx \quad (1)$$

در این فرمولها x و t مکان و زمان، $C_{iv}(x,t)$ غلظت ماده کنتراست و در فضای داخل مویرگی، $C_{ev}(t)$ غلظت ماده کنتراست در فضای خارج مویرگی، L طول مویرگ بر حسب cm، F فلوی خون بر حسب $mLit \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$ و a_{iv} و a_{ev} سطح جانبی داخل و خارج مویرگ بر حسب $cm^2 \cdot g^{-1}$ ، PS نفوذپذیری سطح بر حسب $mLit \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$ ، ضریب تعادلی قسمتی^۳ بر حسب $mLit \cdot g^{-1}$ [5].

شرایط اولیه برای معادلات فوق چنین است:

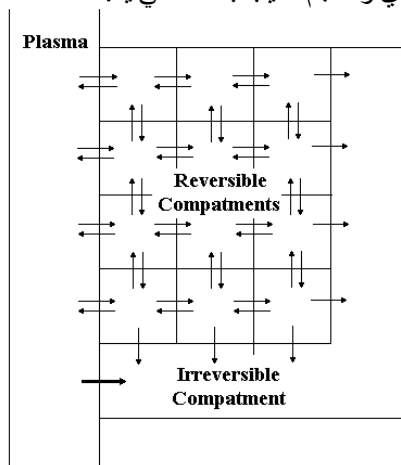
$$C_i(x, t = 0) = C_e(t) = 0$$

حل معادلات برای مویرگ قلب با ورودی تابع گاما به عنوان AIF به روش لاپلاس انجام شده است و منحنی پخش مواد کنتراست بر حسب زمان و مکان برای خارج و داخل مویرگ بدست آمده است [4].

مدل Patlak [3]:

در این مدل مویرگ به بخشهای کوچکی تقسیم می‌شود شکل (۲). ماده کنتراست در ناحیه پلاسما (داخل مویرگ) در حرکت است. ذرات ماده کنتراست متناسب با نفوذپذیری سدخونی - مغزی وارد ناحیه فضای میان بافتی می‌شوند و بین بخشها در حرکت هستند. در این طرح حرکت ذرات در نواحی پلاسما و بافت سالم دو طرفه یا قابل برگشت و در ناحیه تومور یکطرفه یا غیر قابل برگشت است.

برای این طرح معادلات مقدار ماده کنتراست بر حسب زمان بصورت ماتریسی نوشته می‌شود و مقدار نفوذپذیری و حجم آسیب بدست می‌آید.



شکل ۲: مدل Patlak

روش مونت کارلو:

روش مونت کارلو^۱ برای حل عددی و یا همانندسازی مسائل آماری و پیچیده استفاده می‌شود [6]. در مواردی که تعداد فاکتورهای مسئله زیاد است و یا راه حل تحلیلی برای آن وجود ندارد، از این روش استفاده می‌شود. ایده اصلی روش مونت کارلو در همانند سازی مسئله بصورت آماری و یا ساخت یک مدل آماری است که با مسئله مورد نظر توافق داشته باشد. پارامترهای تصادفی مورد نیاز بر اساس قواعد خاصی ساخته می‌شوند و نتایج بصورت آماری تجزیه و تحلیل می‌شود. در این روش از یک الگوریتم مناسب جهت تولید و ردیابی ذره و تعیین سرنوشت آن استفاده می‌شود.

¹ Monte Carlo

¹ intravascular Space

² extravascular Space

³ Equilibrium partition coefficient

ویا از دیواره مویرگ به فضای خارج مویرگی راه پیدا کند.

مقدار احتمال حرکت ذره با توجه به معادلات بافت همگن به این ترتیب در نظر گرفته شده است

$$Prc = \frac{\frac{F}{a_{iv}}}{\frac{PS}{La_{iv}} + \frac{PS}{L\lambda a_{iv}} + \frac{F}{a_{iv}}} \quad (2-a)$$

$$Poc = \frac{\frac{PS}{La_{iv}}}{\frac{PS}{La_{iv}} + \frac{PS}{L\lambda a_{iv}} + \frac{F}{a_{iv}}} \quad (2-b)$$

$$Pic = \frac{\frac{PS}{L\lambda a_{iv}}}{\frac{PS}{La_{iv}} + \frac{PS}{L\lambda a_{iv}} + \frac{F}{a_{iv}}} \quad (2-c)$$

در معادلات فوق اعداد تصادفی تولیدی بین صفر و $Prc+Poc$ احتمال حرکت در داخل مویرگ، بین Prc و $Prc+Poc$ احتمال خروج از مویرگ و بین $Prc+Poc$ و یک احتمال وارد شدن به مویرگ است. سایر پارامترها در فرمول (۱) توضیح داده شده اند.

حدود پارامترهای بافت در جدول (۱) آورده شده است:

جدول ۱ - حدود پارامترهای بافت [8]

	Min & Max or Fix value
Flow $mLit. \min^{-1} 100.g^{-1}$	5-450
PS $mLit. \min^{-1} 100.g^{-1}$	20-2000
λ $mLit. 100g^{-1}$	94*

روش پیاده سازی:

برای اجرای طرح در مویرگ و اطراف آن فضای شبکه ای در نظر گرفته شد. ذرات با تبعیت از تابع AIF وارد مویرگ شده و با ورود ذره در زمان مشخص به مویرگ موقعیت مکانی و زمانی آن ثبت شده است. مقادیر احتمالات برای حرکت ذره با توجه به معادلات

۱. ابتدا تعدادی از ذرات با توجه به خصوصیات توزیع مکانی و یا زمانی، جهت حرکت، انرژی و... انتخاب می شود.

۲. ذره به محدوده تعریف شده ای که بستگی به نوع مسئله دارد، وارد می شود.

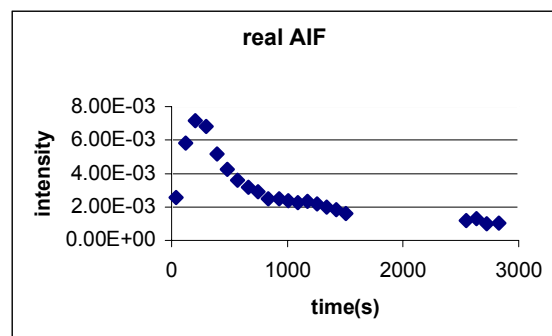
۳. برای ذره احتمالات مختلفی با توجه به اتفاقاتی که ممکن است برای آن بیفتد مانند تغییر جهت، سرعت، تغییر انرژی، انجام یک واکنش و... تعریف شده و با توجه به مقدار احتمال ذره دنبال می شود.

۴. با توجه به شرایط فیزیکی مسئله ذره تا حد معینی دنبال می شود، مثلاً تا زمانی که از محدوده مورد نظر مسئله خارج و یا نابود شود.

۵. بعد از دنبال کردن ذرات انتخابی، آمار مربوط به تاریخچه های مختلف ذره مانند مسیر گذر، تعداد تغییر جهت، تعداد واکنشها و تبدیلات و... ثبت شده و میانگین و انحراف معیار محاسبه می شود.

طرح و روش پیاده سازی:

با در نظر گرفتن خاصیت آماری برای ذرات عبوری در داخل مویرگ، سدخونی- مغزی و فضای خارج مویرگی، ترکیبی از مدل بافت همگن و طرح Patlak در نظر گرفته شد. در این مدل ذرات ماده کنتراست در داخل مویرگ وارد می شوند. عبور ذرات در داخل مویرگ، طبق تابع واقعی AIF برحسب زمان است. از داده های واقعی بدست آمده از تصاویر MRI. بعنوان ورودی مدل استفاده شده است (این داده ها توسط دکتر Ewing در بیمارستان هنری فورد وابسته به دانشگاه میشیگان در آمریکا تهیه شده است) شکل (۳).

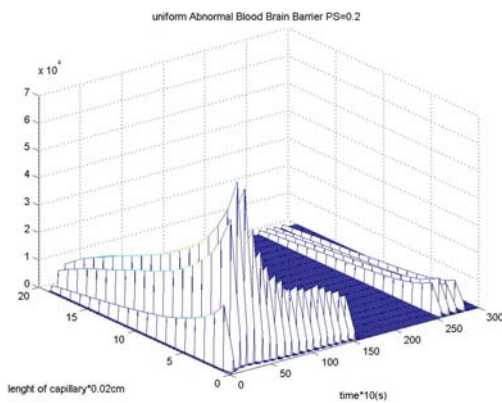


شکل ۳: تابع AIF واقعی

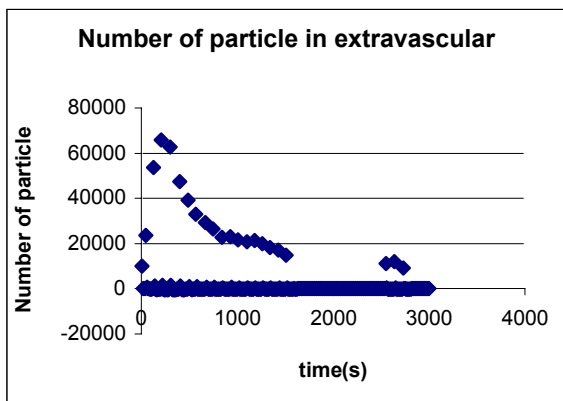
مطابق روش مونت کارلو ماده کنتراست بشکل ذراتی در نظر گرفته شده که در فضای شبکه ای در حرکت هستند.

احتمال حرکت ذره در جهت مخالف جریان خون صفر است و ذره می تواند در داخل مویرگ به جلو حرکت کند

می‌شود.



شکل ۴: منحنی پخش ماده کنتراست در فضای داخل مویرگ برای نفوذپذیری یکنواخت بر حسب زمان و طول مویرگ .



شکل ۵: منحنی پخش ماده کنتراست در فضای خارج مویرگ برای نفوذپذیری یکنواخت بر حسب زمان با استفاده از این روش سریعتر و با تقریب کمتری می‌توان مقدار نفوذپذیری بافت را مشخص کرد.

مراجع:

- ۱- "نور و آناتومی بالینی" ، نویسنده ریچارد اسنل ، مترجم دکتر عباس اسماعیلی ، ۱۳۷۳ ، انتشارات مانی
- 2-G.R. Moran, "Modeling Tissue Contrast Agent Concentration: A Solution to the Tissue Homogeneity Model Using a Simulated Arterial Input Function," *Magnetic Resonance in Medicine*, 45:42-45(2001)
- 3- John A. Johnson, "A model for capillary exchange", *Am j. Physiology*, 210:1299-1303(1966)
- 4- Keith S. St. Lawrence, "An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water in the Brain: Theoretical

(۲) و پارامترهای بافت در جدول (۱) محاسبه شده است ($mLit.min^{-1}$ و $L=0.61cm$ ، $\square\square=0.94 mLit.g^{-1}$) $F=1 g^{-1}$ در نظر گرفته شده است).

با تولید عدد تصادفی ذره در قسمتهای مختلف دنبال شده تا از فضای مورد مطالعه (شبکه) خارج و یا زمان دنبال کردن ذره به حد مورد نظر برسد. در این حالت زمان و مکان ذره (از نظر موقعیت داخل مویرگ و یا خارج مویرگ) ثبت شده است. تعداد ذرات ورودی در زمانهای مختلف 10^7 در نظر گرفته شده است.

برای اجرای الگوریتم فوق برنامه‌هایی به زبان Borland C++ نوشته شده است. برای رسم منحنی‌ها از برنامه Matlab و Excle استفاده شده است.

نتایج و بحث:

برای حالت سدخونی - مغزی آسیب دیده با استفاده از تابع واقعی AIF ، مقادیر احتمالات محاسبه و منحنی‌های چگونگی پخش ماده کنتراست بر حسب زمان و مکان بدست آمد.

برای سدخونی - مغزی آسیب دیده با آسیب یکنواخت برای نفوذپذیری $PS=0.2 mLit.min^{-1}.g^{-1}$ مقدار فواصل احتمالات از معادلات ۲ چنین بدست آمده است:

$$Pr c = 0.208, Poc = 0.195, Pic = 0.596$$

منحنی پخش ماده کنتراست بر حسب زمان و مکان برای نفوذپذیری یکنواخت در شکل (۴) نشان داده شده است. در این منحنی $x=0$ تابع AIF ورودی را نشان می‌دهد. این منحنی ابتدا به یک ماکزیمم رسیده و بعلت نفوذ ماده کنتراست به فضای خارج مویرگی، مقدار آن در طول مویرگ کم شده است.

در شکل (۵) منحنی تغییرات ماده کنتراست در فضای خارج مویرگی بر حسب زمان داده شده است. این منحنی شبیه منحنی تابع AIF است. در عمل نتیجه‌ای که بدست می‌آید از این منحنی تبعیت می‌کند یعنی در زمان ماکزیمم تابع روشنایی در تصویر خروجی بیشترین مقدار خود را داراست و بتدریج از روشنایی تصویر کم

Derivation,” *Journal of Cerebral Blood flow & Metabolism*, 18:1365-1377(1998)

5- Christian Schwarzbauer, “Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Capillary Water Permeability & Regional Blood Volume With an Intravascular MR Contrast Agent,” *Magnetic Resonance in Medicine*, 37:236-242(1997)

6- Averill M. Law, “Simulation Modeling & Analysis,” McGraw-Hill, 1991

7-Clifford S. Patlak, “Graphical Evaluation Of Blood to Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data”, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 3:1-7, (1983)

8- James R. Ewing, “Single Coil Arterial Spin Tagging for Estimating Cerebral Blood Flow as Viewed From the Capillary: Relative Contributions of Intra & Extravascular Signal”, *MRM*, 46:465-475(2001)